



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I881991 B

(45)公告日：中華民國 114 (2025) 年 05 月 01 日

(21)申請案號：109125666

(22)申請日：中華民國 109 (2020) 年 07 月 29 日

(51)Int. Cl.：

**C07K14/74 (2006.01)****C12N15/12 (2006.01)****C12N5/10 (2006.01)****A61K38/17 (2006.01)****A61P31/00 (2006.01)****A61P35/00 (2006.01)****G01N33/567 (2006.01)**

(30)優先權：2019/07/30

美國

62/880,496

2020/05/22

美國

63/029,111

(71)申請人：大學健康網絡 (加拿大) UNIVERSITY HEALTH NETWORK (CA)

加拿大

(72)發明人：平野直人 HIRANO, NAOTO (JP)；中津川宗秀 NAKATSUGAWA, MUNEHIDE

(JP)；山下勇毅 YAMASHITA, YUKI (JP)；拉曼 穆罕亞旭 RAHMAN,

MUHAMMED AASHIQ (CA)；郭 庭熙 GUO, TINGXI (CA)

(74)代理人：林志剛

(56)參考文獻：

WO 2017031353A1

網路文獻 2017 年 7 月 21 日 GeneBank Accession NO: CQR91450

審查人員：張維纓

申請專利範圍項數：14 項 圖式數：19 共 274 頁

(54)名稱

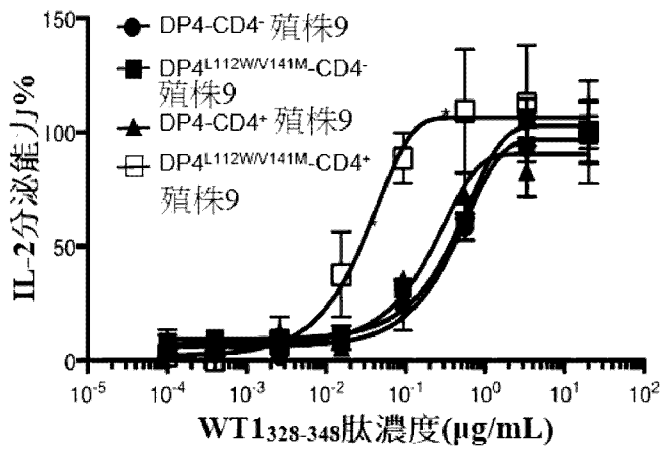
I I 類 MHC 分子及其使用方法

(57)摘要

本揭示案係關於對 CD4 之親和力高於天然存在之 II 類 HLA 分子的 II 類 HLA 分子。在某些態樣中，該 II 類 HLA 分子包含 DP  $\beta$  鏈，該 DP  $\beta$  鏈具有(i)在對應於 SEQ ID NO: 1 之胺基酸殘基 112 之位置處的除白胺酸以外之胺基酸，(ii)在對應於 SEQ ID NO: 1 之胺基酸殘基 141 之位置處的除纈胺酸以外之胺基酸，(iii)或(i)及(ii)兩者。本揭示案之某些態樣係關於編碼 II 類 HLA 分子之核酸分子、包含該核酸分子之載體、包含其之細胞及其使用方法。

The present disclosure is directed to HLA class II molecules having a higher affinity for CD4 than naturally occurring HLA class II molecules. In certain aspects, the HLA class II molecule comprises a DP beta chain having (i) an amino acid other than leucine at a position corresponding to amino acid residue 112 of SEQ ID NO: 1, (ii) an amino acid other than valine at a position corresponding to amino acid residue 141 of SEQ ID NO: 1, (iii) or both (i) and (ii). Certain aspects of the present disclosure are directed to nucleic acid molecules encoding the HLA class II molecules, vectors comprising the nucleic acid molecule, cells comprising the same, and methods of use thereof.

指定代表圖：



【圖 1I】



I881991

## 【發明摘要】

### 【中文發明名稱】

I I 類 M H C 分子及其使用方法

### 【英文發明名稱】

MHC CLASS II MOLECULES AND METHODS OF USE THEREOF

### 【中文】

本揭示案係關於對CD4之親和力高於天然存在之II類HLA分子的II類HLA分子。在某些態樣中，該II類HLA分子包含DP β鏈，該DP β鏈具有(i)在對應於SEQ ID NO: 1之胺基酸殘基112之位置處的除白胺酸以外之胺基酸，(ii)在對應於SEQ ID NO: 1之胺基酸殘基141之位置處的除纈胺酸以外之胺基酸，(iii)或(i)及(ii)兩者。本揭示案之某些態樣係關於編碼II類HLA分子之核酸分子、包含該核酸分子之載體、包含其之細胞及其使用方法。

### 【英文】

The present disclosure is directed to HLA class II molecules having a higher affinity for CD4 than naturally occurring HLA class II molecules. In certain aspects, the HLA class II molecule comprises a DP beta chain having (i) an amino acid other than leucine at a position corresponding to amino acid residue 112 of SEQ ID NO: 1, (ii) an amino acid other than valine at a position corresponding to amino acid residue 141 of SEQ ID NO: 1, (iii) or both (i) and (ii). Certain aspects of the present disclosure are directed to nucleic acid molecules encoding the HLA class II molecules, vectors comprising the nucleic acid molecule, cells comprising the same, and methods of use thereof.

【指定代表圖】第( 1I )圖。

【代表圖之符號簡單說明】無

【特徵化學式】無



# 【發明說明書】

## 【中文發明名稱】

I I 類 M H C 分子及其使用方法

## 【英文發明名稱】

MHC CLASS II MOLECULES AND METHODS OF USE THEREOF

## 【技術領域】

【0001】本揭示案提供對CD4具有增加之親和力的II類主要組織相容性複合物(MHC)分子及其用途。

相關申請案之交叉引用

【0002】此PCT申請案主張2019年7月30日申請之美國臨時申請案第62/880,496號及2020年5月22日申請之美國臨時申請案第63/029,111號之優先權益，各臨時申請案以全文引用之方式併入本文中。

經由EFS-WEB以電子方式提交之序列表的引用

【0003】以電子方式提交之序列表(名稱：4285.010PC02\_SL\_ST25.txt，大小：144,830字元；及創建日期：2020年7月28日)之內容以全文引用之方式併入本文中。

## 【先前技術】

【0004】免疫療法已成為抗擊包括癌症在內之多種疾病之鬥爭中至關重要之工具。T細胞療法處於免疫治療發展之最前沿，且已顯示抗腫瘤T細胞之授受性轉移會誘導癌症患者之臨床反應。

【0005】使用對由腫瘤細胞表現之靶抗原決定基具有特異性之T細胞表現T細胞受體(TCR)之定向T細胞療法為一種有前景之T細胞療法形式。抗原呈現細胞在其表面上展示與主要組織相容性複合物(MHC)相關之肽片段以誘導免疫反應。已證實，經由II類之內源性肽呈現之改善與癌症患者之存活期改善相關聯。然而，能夠特異性地靶向II類MHC呈現之肽的新穎TCR之開發因II類MHC蛋白對由T細胞表現之CD4之低親和力而受阻。

【0006】本揭示案提供對CD4具有增加之親和力的II類MHC蛋白及使用其鑑定及開發新穎II類MHC特異性TCR之方法。

#### 【發明內容】

【0007】本揭示案之某些態樣係關於一種包含DP β鏈之II類HLA分子，其中該DP β鏈包含在對應於SEQ ID NO: 1之胺基酸殘基112之位置處的除白胺酸以外之胺基酸。

【0008】本揭示案之某些態樣係關於一種包含DP β鏈之II類HLA分子，其中該DP β鏈包含在對應於SEQ ID NO: 1之胺基酸殘基112之位置處的取代突變，其中該取代突變為經除白胺酸以外之胺基酸取代。

【0009】 在一些態樣中，DP  $\beta$ 鏈進一步包含在對應於SEQ ID NO: 1之胺基酸殘基141之位置處的除纈胺酸以外之胺基酸。

【0010】 本揭示案之某些態樣係關於一種包含DP  $\beta$ 鏈之II類HLA分子，其中該DP  $\beta$ 鏈包含在對應於SEQ ID NO: 1之胺基酸殘基141之位置處的除纈胺酸以外之胺基酸。

【0011】 本揭示案之某些態樣係關於一種包含DP  $\beta$ 鏈之II類HLA分子，其中該DP  $\beta$ 鏈包含在對應於SEQ ID NO: 1之胺基酸殘基141之位置處的取代突變，其中該取代突變為經除纈胺酸以外之胺基酸取代。

【0012】 在一些態樣中，DP  $\beta$ 鏈進一步包含在對應於SEQ ID NO: 1之胺基酸殘基112之位置處的除白胺酸以外之胺基酸。

【0013】 在一些態樣中，DP  $\beta$ 鏈包含與選自SEQ ID NO: 1、3、4及5之胺基酸序列具有至少約80%、至少約85%、至少約90%、至少約95%、至少約96%、至少約97%、至少約98%或至少約99%序列一致性之胺基酸序列。

【0014】 在一些態樣中，除白胺酸以外之胺基酸包含疏水性側鏈。

【0015】 在一些態樣中，除白胺酸以外之胺基酸係選自由丙胺酸、纈胺酸、異白胺酸、甲硫胺酸、苯丙胺酸、酪胺酸及色胺酸組成之群。

【0016】 在一些態樣中，除白胺酸以外之胺基酸為色

胺酸。

【0017】 在一些態樣中，除纈胺酸以外之胺基酸包含疏水性側鏈。在一些態樣中，除纈胺酸以外之胺基酸係選自由丙胺酸、異白胺酸、白胺酸、甲硫胺酸、苯丙胺酸、酪胺酸及色胺酸組成之群。在一些態樣中，除纈胺酸以外之胺基酸為甲硫胺酸。

【0018】 在一些態樣中，DP  $\beta$ 鏈包含在對應於SEQ ID NO: 1之胺基酸殘基112之位置處的色胺酸及在對應於SEQ ID NO: 1之胺基酸殘基141之位置處的甲硫胺酸。

【0019】 在一些態樣中，DP  $\beta$ 鏈包含SEQ ID NO: 3所示之胺基酸序列。在一些態樣中，DP  $\beta$ 鏈包含SEQ ID NO: 4所示之胺基酸序列。

【0020】 在一些態樣中，DP  $\beta$ 鏈係選自DPB1\*01、DPB1\*02、DPB1\*03、DPB1\*04、DPB1\*05、DPB1\*06、DPB1\*08、DPB1\*09、DPB1\*10、DPB1\*100、DPB1\*101、DPB1\*102、DPB1\*103、DPB1\*104、DPB1\*105、DPB1\*106、DPB1\*107、DPB1\*108、DPB1\*109、DPB1\*11、DPB1\*110、DPB1\*111、DPB1\*112、DPB1\*113、DPB1\*114、DPB1\*115、DPB1\*116、DPB1\*117、DPB1\*118、DPB1\*119、DPB1\*120、DPB1\*121、DPB1\*122、DPB1\*123、DPB1\*124、DPB1\*125、DPB1\*126、DPB1\*127、DPB1\*128、DPB1\*129、DPB1\*13、DPB1\*130、DPB1\*131、DPB1\*132、DPB1\*133、DPB1\*134、

DPB1\*135 、 DPB1\*136 、 DPB1\*137 、 DPB1\*138 、  
DPB1\*139 、 DPB1\*14 、 DPB1\*140 、 DPB1\*141 、  
DPB1\*142 、 DPB1\*143 、 DPB1\*144 、 DPB1\*145 、  
DPB1\*146 、 DPB1\*147 、 DPB1\*148 、 DPB1\*149 、  
DPB1\*15 、 DPB1\*150 、 DPB1\*151 、 DPB1\*152 、  
DPB1\*153 、 DPB1\*154 、 DPB1\*155 、 DPB1\*156 、  
DPB1\*157 、 DPB1\*158 、 DPB1\*159 、 DPB1\*16 、  
DPB1\*160 、 DPB1\*161 、 DPB1\*162 、 DPB1\*163 、  
DPB1\*164 、 DPB1\*165 、 DPB1\*166 、 DPB1\*167 、  
DPB1\*168 、 DPB1\*169 、 DPB1\*17 、 DPB1\*170 、  
DPB1\*171 、 DPB1\*172 、 DPB1\*173 、 DPB1\*174 、  
DPB1\*175 、 DPB1\*176 、 DPB1\*177 、 DPB1\*178 、  
DPB1\*179 、 DPB1\*18 、 DPB1\*180 、 DPB1\*181 、  
DPB1\*182 、 DPB1\*183 、 DPB1\*184 、 DPB1\*185 、  
DPB1\*186 、 DPB1\*187 、 DPB1\*188 、 DPB1\*189 、  
DPB1\*19 、 DPB1\*190 、 DPB1\*191 、 DPB1\*192 、  
DPB1\*193 、 DPB1\*194 、 DPB1\*195 、 DPB1\*196 、  
DPB1\*197 、 DPB1\*198 、 DPB1\*199 、 DPB1\*20 、  
DPB1\*200 、 DPB1\*201 、 DPB1\*202 、 DPB1\*203 、  
DPB1\*204 、 DPB1\*205 、 DPB1\*206 、 DPB1\*207 、  
DPB1\*208 、 DPB1\*209 、 DPB1\*21 、 DPB1\*210 、  
DPB1\*211 、 DPB1\*212 、 DPB1\*213 、 DPB1\*214 、  
DPB1\*215 、 DPB1\*216 、 DPB1\*217 、 DPB1\*218 、  
DPB1\*219 、 DPB1\*22 、 DPB1\*220 、 DPB1\*221 、

DPB1\*222 、 DPB1\*223 、 DPB1\*224 、 DPB1\*225 、  
DPB1\*226 、 DPB1\*227 、 DPB1\*228 、 DPB1\*229 、  
DPB1\*23 、 DPB1\*230 、 DPB1\*231 、 DPB1\*232 、  
DPB1\*233 、 DPB1\*234 、 DPB1\*235 、 DPB1\*236 、  
DPB1\*237 、 DPB1\*238 、 DPB1\*239 、 DPB1\*24 、  
DPB1\*240 、 DPB1\*241 、 DPB1\*242 、 DPB1\*243 、  
DPB1\*244 、 DPB1\*245 、 DPB1\*246 、 DPB1\*247 、  
DPB1\*248 、 DPB1\*249 、 DPB1\*25 、 DPB1\*250 、  
DPB1\*251 、 DPB1\*252 、 DPB1\*253 、 DPB1\*254 、  
DPB1\*255 、 DPB1\*256 、 DPB1\*257 、 DPB1\*258 、  
DPB1\*259 、 DPB1\*26 、 DPB1\*260 、 DPB1\*261 、  
DPB1\*262 、 DPB1\*263 、 DPB1\*264 、 DPB1\*265 、  
DPB1\*266 、 DPB1\*267 、 DPB1\*268 、 DPB1\*269 、  
DPB1\*27 、 DPB1\*270 、 DPB1\*271 、 DPB1\*272 、  
DPB1\*273 、 DPB1\*274 、 DPB1\*275 、 DPB1\*276 、  
DPB1\*277 、 DPB1\*278 、 DPB1\*279 、 DPB1\*28 、  
DPB1\*280 、 DPB1\*281 、 DPB1\*282 、 DPB1\*283 、  
DPB1\*284 、 DPB1\*285 、 DPB1\*286 、 DPB1\*287 、  
DPB1\*288 、 DPB1\*289 、 DPB1\*29 、 DPB1\*290 、  
DPB1\*291 、 DPB1\*292 、 DPB1\*293 、 DPB1\*294 、  
DPB1\*295 、 DPB1\*296 、 DPB1\*297 、 DPB1\*298 、  
DPB1\*299 、 DPB1\*30 、 DPB1\*300 、 DPB1\*301 、  
DPB1\*302 、 DPB1\*303 、 DPB1\*304 、 DPB1\*305 、  
DPB1\*306 、 DPB1\*307 、 DPB1\*308 、 DPB1\*309 、

DPB1\*31 、 DPB1\*310 、 DPB1\*311 、 DPB1\*312 、  
DPB1\*313 、 DPB1\*314 、 DPB1\*315 、 DPB1\*316 、  
DPB1\*317 、 DPB1\*318 、 DPB1\*319 、 DPB1\*32 、  
DPB1\*320 、 DPB1\*321 、 DPB1\*322 、 DPB1\*323 、  
DPB1\*324 、 DPB1\*325 、 DPB1\*326 、 DPB1\*327 、  
DPB1\*328 、 DPB1\*329 、 DPB1\*33 、 DPB1\*330 、  
DPB1\*331 、 DPB1\*332 、 DPB1\*333 、 DPB1\*334 、  
DPB1\*335 、 DPB1\*336 、 DPB1\*337 、 DPB1\*338 、  
DPB1\*339 、 DPB1\*34 、 DPB1\*340 、 DPB1\*341 、  
DPB1\*342 、 DPB1\*343 、 DPB1\*344 、 DPB1\*345 、  
DPB1\*346 、 DPB1\*347 、 DPB1\*348 、 DPB1\*349 、  
DPB1\*35 、 DPB1\*350 、 DPB1\*351 、 DPB1\*352 、  
DPB1\*353 、 DPB1\*354 、 DPB1\*355 、 DPB1\*356 、  
DPB1\*357 、 DPB1\*358 、 DPB1\*359 、 DPB1\*36 、  
DPB1\*360 、 DPB1\*361 、 DPB1\*362 、 DPB1\*363 、  
DPB1\*364 、 DPB1\*365 、 DPB1\*366 、 DPB1\*367 、  
DPB1\*368 、 DPB1\*369 、 DPB1\*37 、 DPB1\*370 、  
DPB1\*371 、 DPB1\*372 、 DPB1\*373 、 DPB1\*374 、  
DPB1\*375 、 DPB1\*376 、 DPB1\*377 、 DPB1\*378 、  
DPB1\*379 、 DPB1\*38 、 DPB1\*380 、 DPB1\*381 、  
DPB1\*382 、 DPB1\*383 、 DPB1\*384 、 DPB1\*385 、  
DPB1\*386 、 DPB1\*387 、 DPB1\*388 、 DPB1\*389 、  
DPB1\*39 、 DPB1\*390 、 DPB1\*391 、 DPB1\*392 、  
DPB1\*393 、 DPB1\*394 、 DPB1\*395 、 DPB1\*396 、

DPB1\*397 、 DPB1\*398 、 DPB1\*399 、 DPB1\*40 、  
DPB1\*400 、 DPB1\*401 、 DPB1\*402 、 DPB1\*403 、  
DPB1\*404 、 DPB1\*405 、 DPB1\*406 、 DPB1\*407 、  
DPB1\*408 、 DPB1\*409 、 DPB1\*41 、 DPB1\*410 、  
DPB1\*411 、 DPB1\*412 、 DPB1\*413 、 DPB1\*414 、  
DPB1\*415 、 DPB1\*416 、 DPB1\*417 、 DPB1\*418 、  
DPB1\*419 、 DPB1\*420 、 DPB1\*421 、 DPB1\*422 、  
DPB1\*423 、 DPB1\*424 、 DPB1\*425 、 DPB1\*426 、  
DPB1\*427 、 DPB1\*428 、 DPB1\*429 、 DPB1\*430 、  
DPB1\*431 、 DPB1\*432 、 DPB1\*433 、 DPB1\*434 、  
DPB1\*435 、 DPB1\*436 、 DPB1\*437 、 DPB1\*438 、  
DPB1\*439 、 DPB1\*44 、 DPB1\*440 、 DPB1\*441 、  
DPB1\*442 、 DPB1\*443 、 DPB1\*444 、 DPB1\*445 、  
DPB1\*446 、 DPB1\*447 、 DPB1\*448 、 DPB1\*449 、  
DPB1\*45 、 DPB1\*450 、 DPB1\*451 、 DPB1\*452 、  
DPB1\*453 、 DPB1\*454 、 DPB1\*455 、 DPB1\*456 、  
DPB1\*457 、 DPB1\*458 、 DPB1\*459 、 DPB1\*46 、  
DPB1\*460 、 DPB1\*461 、 DPB1\*462 、 DPB1\*463 、  
DPB1\*464 、 DPB1\*465 、 DPB1\*466 、 DPB1\*467 、  
DPB1\*468 、 DPB1\*469 、 DPB1\*47 、 DPB1\*470 、  
DPB1\*471 、 DPB1\*472 、 DPB1\*473 、 DPB1\*474 、  
DPB1\*475 、 DPB1\*476 、 DPB1\*477 、 DPB1\*478 、  
DPB1\*479 、 DPB1\*48 、 DPB1\*480 、 DPB1\*481 、  
DPB1\*482 、 DPB1\*483 、 DPB1\*484 、 DPB1\*485 、



DPB1\*486 、 DPB1\*487 、 DPB1\*488 、 DPB1\*489 、  
DPB1\*49 、 DPB1\*490 、 DPB1\*491 、 DPB1\*492 、  
DPB1\*493 、 DPB1\*494 、 DPB1\*495 、 DPB1\*496 、  
DPB1\*497 、 DPB1\*498 、 DPB1\*499 、 DPB1\*50 、  
DPB1\*500 、 DPB1\*501 、 DPB1\*502 、 DPB1\*503 、  
DPB1\*504 、 DPB1\*505 、 DPB1\*506 、 DPB1\*507 、  
DPB1\*508 、 DPB1\*509 、 DPB1\*51 、 DPB1\*510 、  
DPB1\*511 、 DPB1\*512 、 DPB1\*513 、 DPB1\*514 、  
DPB1\*515 、 DPB1\*516 、 DPB1\*517 、 DPB1\*518 、  
DPB1\*519 、 DPB1\*52 、 DPB1\*520 、 DPB1\*521 、  
DPB1\*522 、 DPB1\*523 、 DPB1\*524 、 DPB1\*525 、  
DPB1\*526 、 DPB1\*527 、 DPB1\*528 、 DPB1\*529 、  
DPB1\*53 、 DPB1\*530 、 DPB1\*531 、 DPB1\*532 、  
DPB1\*533 、 DPB1\*534 、 DPB1\*535 、 DPB1\*536 、  
DPB1\*537 、 DPB1\*538 、 DPB1\*539 、 DPB1\*54 、  
DPB1\*540 、 DPB1\*541 、 DPB1\*542 、 DPB1\*543 、  
DPB1\*544 、 DPB1\*545 、 DPB1\*546 、 DPB1\*547 、  
DPB1\*548 、 DPB1\*549 、 DPB1\*55 、 DPB1\*550 、  
DPB1\*551 、 DPB1\*552 、 DPB1\*553 、 DPB1\*554 、  
DPB1\*555 、 DPB1\*556 、 DPB1\*557 、 DPB1\*558 、  
DPB1\*559 、 DPB1\*56 、 DPB1\*560 、 DPB1\*561 、  
DPB1\*562 、 DPB1\*563 、 DPB1\*564 、 DPB1\*565 、  
DPB1\*566 、 DPB1\*567 、 DPB1\*568 、 DPB1\*569 、  
DPB1\*57 、 DPB1\*570 、 DPB1\*571 、 DPB1\*572 、

DPB1\*573 、 DPB1\*574 、 DPB1\*575 、 DPB1\*576 、  
DPB1\*577 、 DPB1\*578 、 DPB1\*579 、 DPB1\*58 、  
DPB1\*580 、 DPB1\*581 、 DPB1\*582 、 DPB1\*583 、  
DPB1\*584 、 DPB1\*585 、 DPB1\*586 、 DPB1\*587 、  
DPB1\*588 、 DPB1\*589 、 DPB1\*59 、 DPB1\*590 、  
DPB1\*591 、 DPB1\*592 、 DPB1\*593 、 DPB1\*594 、  
DPB1\*595 、 DPB1\*596 、 DPB1\*597 、 DPB1\*598 、  
DPB1\*599 、 DPB1\*60 、 DPB1\*600 、 DPB1\*601 、  
DPB1\*602 、 DPB1\*603 、 DPB1\*604 、 DPB1\*605 、  
DPB1\*606 、 DPB1\*607 、 DPB1\*608 、 DPB1\*609 、  
DPB1\*61 、 DPB1\*610 、 DPB1\*611 、 DPB1\*612 、  
DPB1\*613 、 DPB1\*614 、 DPB1\*615 、 DPB1\*616 、  
DPB1\*617 、 DPB1\*618 、 DPB1\*619 、 DPB1\*62 、  
DPB1\*620 、 DPB1\*621 、 DPB1\*622 、 DPB1\*623 、  
DPB1\*624 、 DPB1\*625 、 DPB1\*626 、 DPB1\*627 、  
DPB1\*628 、 DPB1\*629 、 DPB1\*63 、 DPB1\*630 、  
DPB1\*631 、 DPB1\*632 、 DPB1\*633 、 DPB1\*634 、  
DPB1\*635 、 DPB1\*636 、 DPB1\*637 、 DPB1\*638 、  
DPB1\*639 、 DPB1\*64 、 DPB1\*640 、 DPB1\*641 、  
DPB1\*642 、 DPB1\*643 、 DPB1\*644 、 DPB1\*645 、  
DPB1\*646 、 DPB1\*647 、 DPB1\*648 、 DPB1\*649 、  
DPB1\*65 、 DPB1\*650 、 DPB1\*651 、 DPB1\*652 、  
DPB1\*653 、 DPB1\*654 、 DPB1\*655 、 DPB1\*656 、  
DPB1\*657 、 DPB1\*658 、 DPB1\*659 、 DPB1\*66 、

DPB1\*660 、 DPB1\*661 、 DPB1\*662 、 DPB1\*663 、  
DPB1\*664 、 DPB1\*665 、 DPB1\*666 、 DPB1\*667 、  
DPB1\*668 、 DPB1\*669 、 DPB1\*67 、 DPB1\*670 、  
DPB1\*671 、 DPB1\*672 、 DPB1\*673 、 DPB1\*674 、  
DPB1\*675 、 DPB1\*676 、 DPB1\*677 、 DPB1\*678 、  
DPB1\*679 、 DPB1\*68 、 DPB1\*680 、 DPB1\*681 、  
DPB1\*682 、 DPB1\*683 、 DPB1\*684 、 DPB1\*685 、  
DPB1\*686 、 DPB1\*687 、 DPB1\*688 、 DPB1\*689 、  
DPB1\*69 、 DPB1\*690 、 DPB1\*691 、 DPB1\*692 、  
DPB1\*693 、 DPB1\*694 、 DPB1\*695 、 DPB1\*696 、  
DPB1\*697 、 DPB1\*698 、 DPB1\*699 、 DPB1\*70 、  
DPB1\*700 、 DPB1\*701 、 DPB1\*702 、 DPB1\*703 、  
DPB1\*704 、 DPB1\*705 、 DPB1\*706 、 DPB1\*707 、  
DPB1\*708 、 DPB1\*709 、 DPB1\*71 、 DPB1\*710 、  
DPB1\*711 、 DPB1\*712 、 DPB1\*713 、 DPB1\*714 、  
DPB1\*715 、 DPB1\*716 、 DPB1\*717 、 DPB1\*718 、  
DPB1\*719 、 DPB1\*72 、 DPB1\*720 、 DPB1\*721 、  
DPB1\*722 、 DPB1\*723 、 DPB1\*724 、 DPB1\*725 、  
DPB1\*726 、 DPB1\*727 、 DPB1\*728 、 DPB1\*729 、  
DPB1\*73 、 DPB1\*730 、 DPB1\*731 、 DPB1\*732 、  
DPB1\*733 、 DPB1\*734 、 DPB1\*735 、 DPB1\*736 、  
DPB1\*737 、 DPB1\*738 、 DPB1\*739 、 DPB1\*74 、  
DPB1\*740 、 DPB1\*741 、 DPB1\*742 、 DPB1\*743 、  
DPB1\*744 、 DPB1\*745 、 DPB1\*746 、 DPB1\*747 、

DPB1\*748 、 DPB1\*749 、 DPB1\*75 、 DPB1\*750 、  
DPB1\*751 、 DPB1\*752 、 DPB1\*753 、 DPB1\*754 、  
DPB1\*755 、 DPB1\*756 、 DPB1\*757 、 DPB1\*758 、  
DPB1\*759 、 DPB1\*76 、 DPB1\*760 、 DPB1\*761 、  
DPB1\*762 、 DPB1\*763 、 DPB1\*764 、 DPB1\*765 、  
DPB1\*766 、 DPB1\*767 、 DPB1\*768 、 DPB1\*769 、  
DPB1\*77 、 DPB1\*770 、 DPB1\*771 、 DPB1\*772 、  
DPB1\*773 、 DPB1\*774 、 DPB1\*775 、 DPB1\*776 、  
DPB1\*777 、 DPB1\*778 、 DPB1\*779 、 DPB1\*78 、  
DPB1\*780 、 DPB1\*781 、 DPB1\*782 、 DPB1\*783 、  
DPB1\*784 、 DPB1\*785 、 DPB1\*786 、 DPB1\*787 、  
DPB1\*788 、 DPB1\*789 、 DPB1\*79 、 DPB1\*790 、  
DPB1\*791 、 DPB1\*792 、 DPB1\*794 、 DPB1\*795 、  
DPB1\*796 、 DPB1\*797 、 DPB1\*798 、 DPB1\*799 、  
DPB1\*80 、 DPB1\*800 、 DPB1\*801 、 DPB1\*802 、  
DPB1\*803 、 DPB1\*804 、 DPB1\*805 、 DPB1\*806 、  
DPB1\*807 、 DPB1\*808 、 DPB1\*809 、 DPB1\*81 、  
DPB1\*810 、 DPB1\*811 、 DPB1\*812 、 DPB1\*813 、  
DPB1\*814 、 DPB1\*815 、 DPB1\*816 、 DPB1\*817 、  
DPB1\*818 、 DPB1\*819 、 DPB1\*82 、 DPB1\*820 、  
DPB1\*821 、 DPB1\*822 、 DPB1\*823 、 DPB1\*824 、  
DPB1\*825 、 DPB1\*826 、 DPB1\*827 、 DPB1\*828 、  
DPB1\*829 、 DPB1\*83 、 DPB1\*830 、 DPB1\*831 、  
DPB1\*832 、 DPB1\*833 、 DPB1\*834 、 DPB1\*835 、

DPB1\*836 、 DPB1\*837 、 DPB1\*838 、 DPB1\*839 、  
DPB1\*84 、 DPB1\*840 、 DPB1\*841 、 DPB1\*842 、  
DPB1\*843 、 DPB1\*844 、 DPB1\*845 、 DPB1\*846 、  
DPB1\*847 、 DPB1\*848 、 DPB1\*849 、 DPB1\*85 、  
DPB1\*850 、 DPB1\*851 、 DPB1\*852 、 DPB1\*853 、  
DPB1\*854 、 DPB1\*855 、 DPB1\*856 、 DPB1\*857 、  
DPB1\*858 、 DPB1\*859 、 DPB1\*86 、 DPB1\*860 、  
DPB1\*861 、 DPB1\*862 、 DPB1\*863 、 DPB1\*864 、  
DPB1\*865 、 DPB1\*866 、 DPB1\*867 、 DPB1\*868 、  
DPB1\*869 、 DPB1\*87 、 DPB1\*870 、 DPB1\*871 、  
DPB1\*872 、 DPB1\*873 、 DPB1\*874 、 DPB1\*875 、  
DPB1\*876 、 DPB1\*877 、 DPB1\*878 、 DPB1\*879 、  
DPB1\*88 、 DPB1\*880 、 DPB1\*881 、 DPB1\*882 、  
DPB1\*883 、 DPB1\*884 、 DPB1\*885 、 DPB1\*886 、  
DPB1\*887 、 DPB1\*888 、 DPB1\*889 、 DPB1\*89 、  
DPB1\*890 、 DPB1\*891 、 DPB1\*892 、 DPB1\*893 、  
DPB1\*894 、 DPB1\*895 、 DPB1\*896 、 DPB1\*897 、  
DPB1\*898 、 DPB1\*899 、 DPB1\*90 、 DPB1\*900 、  
DPB1\*901 、 DPB1\*902 、 DPB1\*903 、 DPB1\*904 、  
DPB1\*905 、 DPB1\*906 、 DPB1\*907 、 DPB1\*908 、  
DPB1\*909 、 DPB1\*91 、 DPB1\*910 、 DPB1\*911 、  
DPB1\*912 、 DPB1\*913 、 DPB1\*914 、 DPB1\*915 、  
DPB1\*916 、 DPB1\*917 、 DPB1\*918 、 DPB1\*919 、  
DPB1\*92 、 DPB1\*920 、 DPB1\*921 、 DPB1\*922 、

DPB1\*923 、 DPB1\*924 、 DPB1\*925 、 DPB1\*926 、  
DPB1\*927 、 DPB1\*928 、 DPB1\*929 、 DPB1\*93 、  
DPB1\*930 、 DPB1\*931 、 DPB1\*932 、 DPB1\*933 、  
DPB1\*934 、 DPB1\*935 、 DPB1\*936 、 DPB1\*937 、  
DPB1\*938 、 DPB1\*939 、 DPB1\*94 、 DPB1\*940 、  
DPB1\*941 、 DPB1\*942 、 DPB1\*943 、 DPB1\*944 、  
DPB1\*945 、 DPB1\*946 、 DPB1\*947 、 DPB1\*948 、  
DPB1\*949 、 DPB1\*95 、 DPB1\*950 、 DPB1\*951 、  
DPB1\*952 、 DPB1\*953 、 DPB1\*954 、 DPB1\*955 、  
DPB1\*956 、 DPB1\*957 、 DPB1\*958 、 DPB1\*959 、  
DPB1\*96 、 DPB1\*960 、 DPB1\*961 、 DPB1\*962 、  
DPB1\*963 、 DPB1\*964 、 DPB1\*965 、 DPB1\*97 、 DPB1\*98  
及 DPB1\*99 。

【0021】 在一些態樣中，DP  $\beta$  鏈包含 SEQ ID NO: 1 所示之胺基酸序列。

【0022】 在一些態樣中，II類HLA分子進一步包含DP  $\alpha$  鏈。在一些態樣中，DP  $\alpha$  鏈係選自 DPA1\*01:03:01:01、  
DPA1\*01:03:01:02、DPA1\*01:03:01:03、  
DPA1\*01:03:01:04、DPA1\*01:03:01:05、  
DPA1\*01:03:01:06、DPA1\*01:03:01:07、  
DPA1\*01:03:01:08、DPA1\*01:03:01:09、  
DPA1\*01:03:01:10、DPA1\*01:03:01:11、  
DPA1\*01:03:01:12、DPA1\*01:03:01:13、  
DPA1\*01:03:01:14、DPA1\*01:03:01:15、

DPA1\*01:03:01:16、DPA1\*01:03:01:17、  
DPA1\*01:03:01:18Q、DPA1\*01:03:01:19、  
DPA1\*01:03:01:20、DPA1\*01:03:01:21、  
DPA1\*01:03:01:22、DPA1\*01:03:01:23、  
DPA1\*01:03:02、DPA1\*01:03:03、DPA1\*01:03:04、  
DPA1\*01:03:05、DPA1\*01:03:06、DPA1\*01:03:07、  
DPA1\*01:03:08、DPA1\*01:03:09、DPA1\*01:04、  
DPA1\*01:05、DPA1\*01:06:01、DPA1\*01:06:02、  
DPA1\*01:07、DPA1\*01:08、DPA1\*01:09、DPA1\*01:10、  
DPA1\*01:11、DPA1\*01:12、DPA1\*01:13、DPA1\*01:14、  
DPA1\*01:15、DPA1\*01:16、DPA1\*01:17、DPA1\*01:18、  
DPA1\*01:19、DPA1\*02:01:01:01、DPA1\*02:01:01:02、  
DPA1\*02:01:01:03、DPA1\*02:01:01:04、  
DPA1\*02:01:01:05、DPA1\*02:01:01:06、  
DPA1\*02:01:01:07、DPA1\*02:01:01:08、  
DPA1\*02:01:01:09、DPA1\*02:01:01:10、  
DPA1\*02:01:01:11、DPA1\*02:01:02:01、  
DPA1\*02:01:02:02、DPA1\*02:01:03、DPA1\*02:01:04、  
DPA1\*02:01:05、DPA1\*02:01:06、DPA1\*02:01:07、  
DPA1\*02:01:08:01、DPA1\*02:01:08:02、  
DPA1\*02:02:02:01、DPA1\*02:02:02:02、  
DPA1\*02:02:02:03、DPA1\*02:02:02:04、  
DPA1\*02:02:02:05、DPA1\*02:02:03、DPA1\*02:02:04、  
DPA1\*02:02:05、DPA1\*02:02:06、DPA1\*02:03、

DPA1\*02:04、DPA1\*02:05、DPA1\*02:06、  
 DPA1\*02:07:01:01、DPA1\*02:07:01:02、  
 DPA1\*02:07:01:03、DPA1\*02:08、DPA1\*02:09、  
 DPA1\*02:10、DPA1\*02:11、DPA1\*02:12、  
 DPA1\*02:13N、DPA1\*02:14、DPA1\*02:15、  
 DPA1\*02:16、DPA1\*03:01:01:01、DPA1\*03:01:01:02、  
 DPA1\*03:01:01:03、DPA1\*03:01:01:04、  
 DPA1\*03:01:01:05、DPA1\*03:01:02、DPA1\*03:02、  
 DPA1\*03:03、DPA1\*03:04、DPA1\*04:01:01:01、  
 DPA1\*04:01:01:02及DPA1\*04:01:01:03、DPA1\*04:02。

【0023】在一些態樣中，DP  $\alpha$ 鏈包含與SEQ ID NO: 6或8具有至少約80%、至少約85%、至少約90%、至少約95%、至少約96%、至少約97%、至少約98%或至少約99%序列一致性之胺基酸序列。在一些態樣中，DP  $\alpha$ 鏈包含SEQ ID NO: 6或8所示之胺基酸序列。

【0024】在一些態樣中，II類HLA分子為DP1、DP2、DP3、DP4、DP5、DP6、DP8或DP9對偶基因。

【0025】在一些態樣中，與參考II類HLA分子相比，DP  $\beta$ 鏈對CD4蛋白具有增加之親和力，其中參考II類HLA分子包含DP  $\beta$ 鏈，該DP  $\beta$ 鏈包含(i)在對應於SEQ ID NO: 1之胺基酸殘基112之位置處的白胺酸及/或(ii)在對應於SEQ ID NO: 1之胺基酸殘基141之位置處的纈胺酸。

【0026】在一些態樣中，增加之親和力為至少約1.5倍、至少約2倍、至少約3倍、至少約4倍、至少約5倍、至



少約6倍、至少約7倍、至少約8倍、至少約9倍、至少約10倍、至少約15倍、至少約20倍、至少約25倍、至少約30倍、至少約35倍、至少約40倍、至少約45倍、至少約50倍、至少約75倍、至少約100倍、至少約200倍、至少約300倍、至少約400倍、至少約500倍或至少約1000。

【0027】在一些態樣中，DP  $\beta$ 鏈結合至細胞膜。在一些態樣中，DP  $\beta$ 鏈不結合至細胞膜。在一些態樣中，DP  $\beta$ 鏈包含全長DP  $\alpha$ 鏈之細胞外結構域。在一些態樣中，DP  $\beta$ 鏈不包含全長DP  $\beta$ 鏈之跨膜結構域。

【0028】在一些態樣中，DP  $\alpha$ 鏈結合至細胞膜。在一些態樣中，DP  $\alpha$ 鏈不結合至細胞膜。在一些態樣中，DP  $\alpha$ 鏈包含全長DP  $\alpha$ 鏈之細胞外結構域。在一些態樣中，DP  $\alpha$ 鏈不包含全長DP  $\alpha$ 鏈之跨膜結構域。

【0029】在一些態樣中，DP  $\beta$ 鏈與惰性粒子連接或締合。在一些態樣中，惰性粒子為珠粒。在一些態樣中，惰性粒子為奈米粒子。在一些態樣中，奈米粒子係選自聚乙二醇化氧化鐵、殼聚醣、右旋糖酐、明膠、海藻酸鹽、脂質體、澱粉、支鏈聚合物、碳基載體、聚乳酸、聚(氰基)丙烯酸酯、聚乙烯亞胺、嵌段共聚物、聚己內酯、SPIONS、USPIONS、Cd/Zn-硒化物或二氧化矽奈米粒子。在一些態樣中，奈米粒子為聚乙二醇化氧化鐵奈米粒子。

【0030】在一些態樣中，DP  $\beta$ 鏈包含信號肽。在一些態樣中，DP  $\alpha$ 鏈包含信號肽。在一些態樣中，信號肽包含

SEQ ID NO: 9所示之胺基酸序列。

【0031】本揭示案之某些態樣係關於一種編碼本文所揭示之DP  $\beta$ 鏈之核酸分子。在一些態樣中，核酸分子進一步編碼本文所揭示之DP  $\alpha$ 鏈。

【0032】在一些態樣中，核酸分子包含與SEQ ID NO: 2具有至少約70%、至少約75%、至少約80%、至少約85%、至少約90%、至少約95%、至少約96%、至少約97%、至少約98%或至少約99%序列一致性之核苷酸序列。

【0033】本揭示案之某些態樣係關於一種包含本文所揭示之核酸分子之載體。

【0034】本揭示案之某些態樣係關於一種包含本文所揭示之II類HLA分子、本文所揭示之核酸分子或本文所揭示之載體的細胞。在一些態樣中，細胞為哺乳動物細胞或昆蟲細胞。在一些態樣中，細胞係選自K562細胞、T2、HEK293、HEK293T、A375、SK-MEL-28、Me275、COS、纖維母細胞、腫瘤細胞或其任何組合。

【0035】在一些態樣中，細胞缺乏內源性II類MHC DP  $\beta$ 鏈表現。在一些態樣中，細胞缺乏內源性II類MHC DP  $\alpha$ 鏈表現。

【0036】本揭示案之某些態樣係關於一種鑑定能夠結合II類MHC複合物中之抗原決定基之T細胞受體的方法，該方法包括用一或多個包含抗原決定基之肽對本文所揭示之細胞進行脈衝，及用APC刺激一或多個CD4<sup>+</sup> T細胞。

【0037】本揭示案之某些態樣係關於一種治療有需要之個體之疾病或疾患的方法，該方法包括向該個體投與本文所揭示之II類MHC分子。在一些態樣中，疾病或疾患為癌症或感染。

【0038】在一些態樣中，癌症係選自由以下組成之群：黑色素瘤、骨癌、胰臟癌、皮膚癌、頭頸癌、子宮癌、卵巢癌、直腸癌、胃癌、子宮癌、肺癌、霍奇金氏病(Hodgkin's Disease)、非霍奇金氏淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma, NHL)、食道癌、小腸癌、尿道癌、慢性或急性白血病、急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、急性淋巴母細胞性白血病(ALL) (包括非T細胞ALL)、慢性淋巴細胞性白血病(CLL)、膀胱癌、腎臟或輸尿管癌、腎盂癌、神經膠質瘤、鱗狀細胞癌及上述癌症之組合。

【0039】在一些態樣中，癌症為復發性或難治性的。在一些態樣中，癌症為局部晚期的。在一些態樣中，癌症為晚期的。在一些態樣中，癌症為轉移性的。

【0040】在一些態樣中，II類HLA分子以小於約100  $\mu\text{M}$ 之 $K_D$ 結合CD4。在一些態樣中，II類HLA分子以小於約10  $\mu\text{M}$ 之 $K_D$ 結合CD4。在一些態樣中，II類HLA分子以約8.9  $\mu\text{M}$ 或更小之 $K_D$ 結合CD4。

【0041】本揭示案之某些態樣係關於一種包含本文所揭示之II類HLA分子及肽之複合物，其中該肽包含選自由SEQ ID NO: 32-237組成之群的胺基酸序列。

## 【圖式簡單說明】

## 【0042】

[圖 1A-1V]為說明親和力成熟之 DP4<sup>L112W/V141M</sup>分子展現增強之 CD4 結合能力之資料的圖形表示。圖 1A-1F 為展示用具有 L112W、V114M、V141M 及 M158I 取代 (DP4<sup>L112W/V114M/V141M/M158I</sup>) 之空白、野生型或突變體 DPβ 鏈 (DPB1\*04:01) 轉導且用抗 II 類 mAb 及可溶性 CD4 (sCD4) 染色之穩定表現野生型 DPα 鏈 (DPA1\*01:03) 之 II 類 HLA 裸 K562 細胞之結果的直方圖。圖 1G 為彙總與圖 1A-1F 類似地表現且用 sCD4 染色之所有可能 DP4 回復突變體對 sCD4 (MFI; y 軸) 之結合親和力的條形圖。圖 1H 展示如藉由穩態分析所定量之 DP4<sup>L112W/V141M</sup> 與 CD4 之間的親和力。圖 1I 展示由用梯度濃度之 DP4/WT1 肽脈衝之野生型 DP4 或 DP4<sup>L112W/V141M</sup> 表現 aAPC 刺激的 DP4/WT1 TCR 殖株 9 轉導之 Jurkat 76 及 Jurkat 76/CD4 細胞之 IL-2 EPISPOT 檢定的結果。圖 1J-1W 為表示用抗 II 類 mAb 及 sCD4 對表現 DP<sup>L112W/V141M</sup> 對偶基因 (如所指示) 之 K562 細胞之染色的直方圖。空心直方圖表示同型對照染色。藉由司徒頓 t 檢驗 (Student's t-test), \*P<0.05。條及誤差條表示三次重複實驗之結果的平均值±SD。進行至少 2 次獨立實驗。圖 1X-1AA 為展示 K562 細胞表面上用所指示之抗 II 類 HLA 抗體偵測之野生型 DP4 及 DP4<sup>L112W/V141M</sup> 分子的直方圖。缺少 II 類表現之對照細胞之染色以實心灰色展示。圖 1AB-1BH 為展示用所指示濃度之 sCD4 染色之表現所指示之 DP4 或 II

類親本細胞之 aAPC 的直方圖。圖 1BI 展示表現所指示濃度之野生型 DP4 或 DP4<sup>L112W/V141M</sup> 之 aAPC 的定量。誤差條表示一式三份進行之實驗的平均值 ± 標準差。圖 1BJ 為展示在一定濃度範圍內生物素化野生型 DP4 (配位體) 與 sCD4 (分析物) 之相互作用的生物層干涉術感測圖。圖 1BK 為展示在一定濃度範圍內生物素化 DP4<sup>L112W/V141M</sup> (配位體) 與 sCD4 (分析物) 之相互作用的生物層干涉術感測圖。平行進行圖 1BJ 及 1BI 中之實驗。所有資料代表兩個獨立實驗。

[圖 2A-2D] 為 DP4<sup>L112W/V141M</sup> 及人類 CD4 複合物之模型結構之帶狀圖。圖 2A-2B 為如所指示，DPA1\*01:03、DPB1\*04:01 及 CD4 之三元複合物模型結構之兩種定向。DPB1\*04:01-CD4 結合界面包圍在虛線正方形中 (圖 2B)。圖 2C-2D 提供野生型 DP4 (圖 2C) 及 DP4<sup>L112W/V141M</sup> (圖 2D) 之 CD4 結合界面之近視圖。相互作用殘基之側鏈以球-棍示圖展示 (圖 2C-2D)。

[圖 3A-3P] 為說明 DP4<sup>L112W/V141M</sup> 二聚體將人類初級 CD4<sup>+</sup> T 細胞中表現之同源 TCR 染色之資料的圖形表示。用 DP4/ MAGE-A3<sub>243-258</sub> (R12C9; 圖 3E-3H)、DP4/ WT1<sub>328-348</sub> (殖株 9; 圖 3I-3L) 或 DP4/ NY-ESO-1<sub>157-170</sub> (5B8; 圖 3M-3P) TCR 轉導初級 T 細胞，且用所指示之 DP4<sup>L112W/V141M</sup> 二聚體 (圖 3B-3D、3F-3H、3J-3L 及 3N-3P) 染色。

[圖 4A-4D] 為說明用 DP4<sup>L112W/V141M</sup> 二聚體及抗 Vβ22 mAb 染色之 R12C9 轉導之 CD4<sup>+</sup> T 細胞之共染的散佈圖。應注意，R12C9 表現 Vβ22。[圖 4E-4H] 為說明用

DP4<sup>L112W/V141M</sup>二聚體及抗NGFR mAb雙重染色之殖株9轉導之CD4<sup>+</sup> T細胞之共染的散佈圖。應注意，殖株9及ΔNGFR基因與P2A融合。

[圖5A-5P]為說明用5 μg/ml常規野生型DP4四聚體及DP4<sup>L112W/V141M</sup>二聚體染色之殖株9 (圖5A-5H)及5B8 (圖5I-5P)轉導之初級T細胞之共染的散佈圖。進行至少2次獨立實驗。

[圖6A-6F]為說明用DP4<sup>L112W/V141M</sup>二聚體進行全面篩選之結果的條形圖，該篩選鑑定一系列新穎DP4限制性腫瘤相關抗原。自六名DP4<sup>+</sup>黑色素瘤患者純化周邊CD4<sup>+</sup> T細胞且用DP4表現aAPC刺激，該等aAPC用來源於腫瘤相關抗原之196種不同肽個別地脈衝並用同源DP4<sup>L112W/V141M</sup>二聚體染色。使用具有最高陽性值之30種肽之結果在圖6A-6B中展示。其餘166種肽之結果在圖6C-6F中展示。設置各閘控以使得對照二聚體染色顯示<0.2%陽性。陽性二聚體染色定義為超過對照二聚體染色3個標準差之染色，如虛線所示(>0.6%)。

[圖7A-7L]為來自黑色素瘤患者之肽特異性CD4<sup>+</sup> T細胞之DP4<sup>L112W/V141M</sup>二聚體染色的圖形表示。自六名DP4<sup>+</sup>黑色素瘤患者純化初級CD4<sup>+</sup> T細胞且用DP4表現aAPC刺激，該等aAPC用來源於腫瘤相關抗原之196種不同肽個別地脈衝並用如圖6A-6F中所示之同源DP4<sup>L112W/V141M</sup>二聚體染色。展示DP4<sup>L112W/V141M</sup>二聚體染色之實例。藉由司徒頓t檢驗，\*P<0.05。n.s.，不顯著。進行至少2次獨立實驗。

[圖 8A-8X]為說明自 DP4<sup>L112W/V141M</sup>二聚體陽性細胞分離且在人類 TCR 缺陷型 CD4<sup>+</sup> T 細胞中重構之 DP4 限制性 TCR 以 DP4 限制性及抗原特異性方式發揮功能之資料的圖形表示。自 DP4<sup>L112W/V141M</sup>二聚體陽性細胞選殖 03-CCND1<sub>219-238</sub> (圖 8A-8D)、05-HSD17B12<sub>225-244</sub> 及 09-HSD17B12<sub>225-244</sub> (圖 8E-8J)、05-LGSN<sub>296-315</sub> (圖 8K-8N)、03-MAGE-A2<sub>108-127</sub> 及 06-MAGE-A2<sub>108-127</sub> (圖 8O-8T) 以及 05-MUC5AC<sub>4922-4941</sub> (圖 8U-8X)，在 TCR 缺陷型 Jurkat 76/CD4 細胞中重構，且由各別 DP4<sup>L112W/V141M</sup>二聚體染色。

[圖 9A-9G]為說明 03-CCND1<sub>219-238</sub> (圖 9A)、05-HSD17B12<sub>225-244</sub> (圖 9B)、09-HSD17B12<sub>225-244</sub> (圖 9C)、05-LGSN<sub>296-315</sub> (圖 9D)、03-MAGE-A2<sub>108-127</sub> (圖 9E)、06-MAGE-A2<sub>108-127</sub> (圖 9F) 及 05-MUC5AC<sub>4922-4941</sub> (圖 9G) 在 IL-2 ELISPOT 檢定中由用各別肽脈衝之 aAPC 刺激之 IL-2 EPISPOT 檢定結果的條形圖。DP4/WT1 (殖株 9) TCR 用作陰性對照。進行至少 2 次獨立實驗。藉由司徒頓 t 檢驗，\*P<0.05。條及誤差條表示三次重複實驗之結果的平均值 ±SD。

[圖 10A-10Q]為展示自 DP4<sup>L112W/V141M</sup>二聚體陽性細胞分離且在人類初級 CD4<sup>+</sup> T 細胞中重構之 DP4 限制性 TCR 以 DP4 限制性及抗原特異性方式發揮功能之資料的圖形表示。將 03-CCND1<sub>219-238</sub> (圖 10A-10D 及 10O)、03-MAGE-A2<sub>108-127</sub> 及 06-MAGE-A2<sub>108-127</sub> (圖 10E-10J 及 10P) 以及 05-MUC5AC<sub>4922-4941</sub> (圖 10K-10N 及 10Q) 反轉錄病毒轉導至人

類初級 CD4<sup>+</sup> T細胞中且用各別 DP4<sup>L112W/V141M</sup>二聚體(圖 10A-10N)染色。藉由司徒頓 t 檢驗，\*P<0.05。n.s.，不顯著。進行至少 2 次獨立實驗。藉由司徒頓 t 檢驗，\*P<0.05。條及誤差條表示三次重複實驗之結果的平均值±SD。

[圖 11A-11E]呈現展示自黑色素瘤患者選殖之 DP4 限制性 TCR 識別經內源性加工且由基於 K562 之 aAPC 呈現之肽的資料。圖 11A-11B 為展示在源自 K562 之 aAPC 細胞中內源性表現之 CCDN1 (圖 11A) 及 MAGE-A2 (圖 11B) 之凝膠層析的影像。圖 11C-11D 為展示用 03-CCND1<sub>219-238</sub> (圖 11C) 或 06-MAGE-A2<sub>108-127</sub> (圖 11D) 反轉錄病毒轉導且用肽未脈衝之 HLA 裸或 DP4-aAPC (圖 11C-11D) 刺激之人類初級 T 細胞之 IFN- $\gamma$  ELISPOT 檢定結果的條形圖。圖 11E 為展示用 05-MUC5AC<sub>4922-4941</sub> TCR 反轉錄病毒轉導且用經 MUC5AC<sub>4914-4949</sub> 微小基因轉導及肽未脈衝之 HLA 裸或 DP4-aAPC 刺激之人類初級 T 細胞之 IFN- $\gamma$  ELISPOT 檢定結果的條形圖。進行至少 2 次獨立實驗。藉由司徒頓 t 檢驗，\*P<0.05。條及誤差條表示三次重複實驗之結果的平均值±SD。

[圖 12A-12E]呈現展示 06-MAGE-A2<sub>108-127</sub> TCR 以 DP4 及 MAGE-A2 依賴性方式識別黑色素瘤細胞株之資料。圖 12A 為展示 K562 細胞及所指示之黑色素瘤細胞株中之內源性 MAGE-A2 表現之西方墨點的影像。圖 12B-12E 為展示來自用經 DP4 轉導之 SK-MEL-21 (DP4<sup>+</sup> MAGE-A2<sup>-</sup>；圖 12B) 或



SK-MEL-37 (DP4<sup>+</sup> MAGE-A2<sup>+</sup> ; 圖 12C)及 SK-MEL-28 (DP4<sup>+</sup> MAGE-A2<sup>+</sup> ; 圖 12D)及 Me275 (DP4<sup>+</sup> MAGE-A2<sup>+</sup> ; 圖 12E)刺激之 06-MAGE-A2<sub>108-127</sub> TCR轉導之初級人類 T細胞之 IFN- $\gamma$  ELISPOT檢定的條形圖。藉由司徒頓 t 檢驗，\*P<0.05。條及誤差條表示三次重複實驗之結果的平均值 $\pm$ SD。進行至少 2 次獨立實驗。

[圖 13A-13Q]為比較用抗 II 類 HLA mAb 殖株 9-49 染色之 K562 細胞中之野生型 HLADP\*04:01 及其衍生物之表現水準的直方圖。空心直方圖表示同型對照染色。[圖 14A-14D]為展示針對內源性 TRPC1<sub>578-597</sub> 特異性 CD4<sup>+</sup> T 細胞染色之 DP4<sup>L112W/V141M</sup> 二聚體及右聚體 (dextramer) 之比較之資料的圖形表示。藉由用肽脈衝及輻照之 DP4<sup>+</sup> 人工 APC 刺激自黑色素瘤患者擴充內源性 (非轉導) TRPC1<sub>578-597</sub> 特異性 CD4<sup>+</sup> T 細胞，且用 DP4<sup>L112W/V141M</sup> TRPC1<sub>578-597</sub> 二聚體 (圖 14B) 或 TRPC1<sub>578-597</sub> 右聚體 (圖 14D) 染色。相應 CLIP 多聚體用作對照 (圖 14A 及 14C)。

[圖 15A-15F]為展示針對內源性 NY-ESO-1<sub>157-170</sub> 特異性 T 細胞染色之 DP4<sup>L112W/V141M</sup> 二聚體及常規 DP4 四聚體及右聚體之比較之資料的圖形表示。自 4 號 DP4<sup>+</sup> 健康供體純化 CD4<sup>+</sup> T 細胞，且用 NY-ESO-1<sub>157-170</sub> 脈衝及輻照之 DP4<sup>+</sup> 人工 APC 刺激一次。將擴充之 CD4<sup>+</sup> T 細胞如所指示由三種不同 DP4 多聚體 (DP4<sup>L112W/V141M</sup> 二聚體 (圖 15B)、DP4 四聚體 (圖 15D) 或 DP4 右聚體 (圖 15F)) 個別地染色。

[圖 16A-16Y]為展示經受 DP4<sup>L112W/V141M</sup> 二聚體離體染

色之病原體特異性 $CD4^+$  T細胞之資料的圖形表示。自五個 $DP4^+$ 供體純化記憶 $CD4^+$  T細胞，且在無活體外刺激下對於以下病原體相關肽經受 $DP4^{L112W/V141M}$ 二聚體之離體染色： $TT_{948-968}$ （圖 16F-16J）、 $HSV-2-UL21_{283-302}$ （圖 16K-16O）、 $Flu-HA_{527-546}$ （圖 16P-16T）及 $RSV-GP_{162-175}$ （圖 16U-16Y）。 $CLIP$ 肽用作陰性對照（圖 16A-16E）。

[圖 17A-17W]為展示自 $DP4^{L112W/V141M}$ 二聚體 $^+$ 細胞成功建立之內源性 $RSV-GP_{162-175}$ 特異性 $CD4^+$  T細胞植株之資料的圖形表示。自06號 $DP4^+$ 供體純化記憶 $CD4^+$  T細胞，且在無活體外刺激下經受 $DP4^{L112W/V141M}$   $RSV-GP_{162-175}$ 之離體染色。接著藉由有限稀釋來選殖二聚體 $^+$   $CD4^+$  T細胞。圖 17A-17V為10個二聚體陽性及1個二聚體陰性單細胞植株之代表性二聚體染色資料之圖形表示。84個植株中之77個(91.7%)經 $DP4^{L112W/V141M}$   $RSV-GP_{162-175}$ 二聚體成功染色。圖 17W為展示 $RSV-GP_{162-175}$ 二聚體 $^+$ 單細胞植株中之抗原特異性 $IL-2$ 產生的條形圖。

[圖 18A-18S]為展示自 $DP4^{L112W/V141M}$ 二聚體 $^+$ 細胞成功建立之內源性 $DP4$   $TT_{948-968}$ 特異性 $CD4^+$  T細胞植株之資料的圖形表示。自04號 $DP4^+$ 供體純化記憶 $CD4^+$  T細胞，且在無活體外刺激下經受 $DP4^{L112W/V141M}$   $TT_{948-968}$ 二聚體之離體染色。接著藉由有限稀釋來選殖二聚體 $^+$   $CD4^+$  T細胞。圖 18A-18R為8個二聚體陽性及1個二聚體陰性單細胞植株之代表性二聚體染色資料之圖形表示。29個植株中之26個(89.7%)經 $DP4^{L112W/V141M}$   $TT_{948-968}$ 二聚體成功染色。圖 18S

為展示 TT<sub>948-968</sub> 二聚體 + 單細胞植株中之抗原特異性 IL-2 產生的條形圖。

[圖 19A-19NN] 為 RSV-GP (圖 19A-19P) 及 TT (圖 19Q-19NN) 二聚體 + 單細胞植株之 DP4 多聚體染色的圖形表示。將 RSV-GP 二聚體 + 單細胞植株 (c6、c12、c26 及 c39) 用 DP4<sup>L112W/V141M</sup> RSV-GP<sub>162-175</sub> 二聚體 (圖 19B、19D、19F 及 19H) 或野生型 DP4 右聚體 (圖 19J、19L、19N 及 19P) 染色。將 TT 二聚體 + 單細胞植株 (c2、c4、c6 及 c9) 用三種不同 DP4 TT<sub>948-968</sub> 多聚體 (DP4<sup>L112W/V141M</sup> 二聚體 (圖 19R、19T、19V 及 19X)、野生型 DP4 四聚體 (圖 19Z、19BB、19DD 及 19FF) 及野生型 DP4 右聚體 (圖 19HH、19JJ、19LL 及 19NN) 個別地染色。

### 【實施方式】

【0043】本揭示案係關於對 CD4 具有增加之親和力的 II 類 MHC 分子。在一些態樣中，本揭示案係關於包含 HLA-DP (DP) β 鏈之 II 類 MHC 分子，其中該 DP β 鏈對 CD4 具有增加之親和力。

【0044】本揭示案進一步係關於包含 DP β 鏈之 II 類 MHC 分子，其中該 DP β 鏈包含在對應於 SEQ ID NO: 1 之胺基酸殘基 112 之位置處的除白胺酸以外之胺基酸。在一些態樣中，DP β 鏈進一步包含在對應於 SEQ ID NO: 1 之胺基酸殘基 141 之位置處的除纈胺酸以外之胺基酸。

【0045】本揭示案進一步係關於包含 DP β 鏈之 II 類

MHC分子，其中該DP  $\beta$ 鏈包含在對應於SEQ ID NO: 1之胺基酸殘基141之位置處的除纈胺酸以外之胺基酸。在一些態樣中，DP  $\beta$ 鏈進一步包含在對應於SEQ ID NO: 1之胺基酸殘基112之位置處的除白胺酸以外之胺基酸。

## I. 術語

【0046】為更容易地理解本揭示案，首先定義某些術語。如本申請案中所使用，除非本文另有明確提供，否則以下術語中之每一個應具有下文所陳述之含義。額外定義在本申請案通篇陳述。

【0047】應注意，術語「一個」或「一種」實體係指彼實體中之一或多者；例如，「核苷酸序列」應理解為表示一或多個核苷酸序列。因而，術語「一個」(或「一種」)、「一或多個」及「至少一個」在本文中可互換使用。

【0048】此外，「及/或」在本文中使用時應視為特定揭示與或不與另一者一起之兩個指定特徵或組分中之每一者。因此，如本文中諸如「A及/或 B」之片語中所使用之術語「及/或」意欲包括「A及B」、「A或B」、「A」(單獨)及「B」(單獨)。同樣地，在諸如「A、B及/或C」之片語中所使用之術語「及/或」意欲涵蓋以下態樣中之每一者：A、B及C；A、B或C；A或C；A或B；B或C；A及C；A及B；B及C；A (單獨)；B (單獨)；及C (單獨)。

【0049】術語「約」在本文中用於意指近似、大致、大約或在.....左右。當術語「約」與數值範圍相結合使用時，該術語藉由使邊界擴展至高於及低於所陳述之數值來修飾彼範圍。一般而言，術語「約」在本文中用於以上下（更高或更低）10%之方差來修飾高於及低於規定值之數值。

【0050】應瞭解，當在本文中用語言「包含」來描述態樣之任何情況下，亦提供以術語「由.....組成」及/或「基本上由.....組成」所描述之其他方面類似之態樣。

【0051】除非另有定義，否則本文中所有技術及科學術語具有一般熟習本揭示案相關技術者通常所理解之含義相同的含義。舉例而言，Concise Dictionary of Biomedicine and Molecular Biology, Juo, Pei-Show, 第2版, 2002, CRC Press；The Dictionary of Cell and Molecular Biology, 第3版, 1999, Academic Press；及 Oxford Dictionary Of Biochemistry And Molecular Biology, 修訂版, 2000, Oxford University Press為技術人員提供本揭示案中使用之許多術語的通用詞典。

【0052】單位、字首及符號以其Système International de Unites (SI)公認形式表示。數值範圍包括界定該範圍之數值。除非另有指示，否則核苷酸序列以5'至3'之定向自左至右書寫。胺基酸序列以胺基至羧基之定向自左至右書寫。本文所提供之標題不限制本揭示案之各個態樣，該等態樣可藉由參考整體說明書而獲得。因此，藉由參考說明

書全文更全面地定義下文緊接定義之術語。

【0053】「投與」係指使用熟習此項技術者已知之各種方法及遞送系統中之任一者將藥劑以物理方式引入個體中。本文所揭示之調配物之例示性投藥途徑包括靜脈內、肌肉內、皮下、腹膜內、經脊椎或其他非經腸投藥途徑，例如藉由注射或輸注。如本文所用，片語「非經腸投藥」意指除經腸及局部投藥以外之投藥模式，通常藉由注射，且包括但不限於靜脈內、肌肉內、動脈內、鞘內、淋巴管內、病灶內、囊內、眶內、心內、皮內、腹膜內、經氣管、皮下、表皮下、關節內、囊下、蛛網膜下、脊椎內、硬膜外及胸骨內注射及輸注，以及活體內電穿孔。在一些態樣中，經由非腸外途徑，例如經口投與調配物。其他非腸外途徑包括局部、表皮或黏膜投藥途徑，例如鼻內、經陰道、經直腸、舌下或局部。亦可例如一次、多次及/或經一或多個延長之時段進行投藥。

【0054】如本文所用，術語「HLA」係指人類白血球抗原。HLA基因編碼人類中之主要組織相容性複合物(MHC)蛋白。MHC蛋白在細胞表面上表現，且涉及於免疫反應之活化中。II類HLA基因編碼在專職抗原呈現細胞(APC)表面上表現之II類MHC蛋白。專職APC之非限制性實例包括單核細胞、巨噬細胞、樹突細胞(DC)及B淋巴細胞。在活化炎症信號之後，一些內皮細胞及上皮細胞亦可表現II類MHC分子。缺乏功能性II類MHC分子之人極易染上一系列感染性疾病且典型地在年輕時死亡。

【0055】如本文所用，「II類HLA分子」或「II類MHC分子」係指編碼II類MHC分子之野生型或變異體II類HLA基因之蛋白產物。因此，「II類HLA分子」及「II類MHC分子」在本文中可互換使用。典型II類MHC分子包含兩條蛋白鏈： $\alpha$ 鏈及 $\beta$ 鏈。一般而言，天然存在之 $\alpha$ 鏈及 $\beta$ 鏈各自包含跨膜結構域，該跨膜結構域將 $\alpha/\beta$ 鏈錨定至細胞表面；及細胞外結構域，該細胞外結構域帶有抗原且與T細胞上表現之TCR及/或CD4相互作用。

【0056】II類MHC  $\alpha$ 及 $\beta$ 鏈兩者均由HLA基因複合物編碼。HLA複合物位於人類染色體6之短臂上的6p21.3區域內且含有多於220個具有多樣化功能之基因。HLA基因複合物為高度變異的，具有超過20,000個HLA對偶基因及相關對偶基因，包括此項技術中已知之超過250個II類MHC  $\alpha$ 鏈對偶基因及5,000個II類MHC  $\beta$ 鏈對偶基因，編碼數千個II類MHC蛋白(參見例如 [hla.alleles.org](http://hla.alleles.org)，最後訪問日期2019年5月20日，以全文引用之方式併入本文中)。舉例而言，一種此類HLA-DP對偶基因DP4為在許多種族中最頻繁發現之對偶基因。各 $\alpha$ 鏈及 $\beta$ 鏈典型地以原蛋白形式表現，該原蛋白進一步包含裂解之信號肽。許多天然存在之信號肽可用於促進本文所揭示之 $\alpha$ 鏈及 $\beta$ 鏈之表現及定位。一個此種實例為SEQ ID NO: 9。

【0057】HLA複合物中之三個基因座編碼II類MHC蛋白：HLA-DP、HLA-DQ及HLA-DR。HLA-DO及HLA-DM編碼與II類MHC分子締合且支持其構型及功能之蛋白質。表1中提供代表性HLA-DP序列。

表 1：DP β 鏈及 α 鏈胺基酸及核苷酸序列。

| β 鏈                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| DPB1*04:01 細胞外結構域(SEQ ID NO: 1)<br>RATPENYLFQGRQECYAFNGTQRFLERYIYNREEFARFDSVDGEFRAVTELGR<br>PAAEYWNSQKDILEEKRAVPDRMCRHNYELGGPMTLQRRVQPRVNVSPSKK<br>GPLQHNNLLVCHVTDFYPGSIQVRWFLNGQEETAGVVSTNLIRNGDWTFQIL<br>VMLEMTPQQGDVYTCQVEHTSLDSPVTVEWKAQSDSARSK                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| DPB1*04:01 細胞外結構域(SEQ ID NO: 2)<br>AGGGCCACTCCAGAGAATTACCTTTTCCAGGGACGGCAGGAATGCTACGC<br>GTTTAATGGGACACAGCGCTTCCTGGAGAGATACATCTACAACCGGGAGG<br>AGTTCGCGCGCTTCGACAGCGACGTGGGGGAGTTCCGGGCGGTGACGGAG<br>CTGGGGCGGCCTGCTGCGGAGTACTGGAACAGCCAGAAGGACATCCTGGA<br>GGAGAAGCGGGCAGTGCCGGACAGGATGTGCAGACACAACACTACGAGCTG<br>GGCGGGCCCATGACCCTGCAGCGCCGAGTCCAGCCTAGGGTGAATGTTTC<br>CCCCTCCAAGAAGGGGGCCCTTGCAGCACCACAACCTGCTTGTCTGCCACGT<br>GACGGATTTCTACCCAGGCAGCATTCAAGTCCGATGGTTCCTGAATGGAC<br>AGGAGGAAACAGCTGGGGTCGTGTCCACCAACCTGATCCGTAATGGAGAC<br>TGGACCTTCCAGATCCTGGTGATGCTGGAAATGACCCCCCAGCAGGGAGA<br>TGTCTACACCTGCCAAGTGGAGCACACCAGCCTGGATAGTCCTGTCACCGT<br>GGAGTGGAAGGCACAGTCTGATTCTGCCCCGGAGTAAG |
| DPB1*04:01 L112W/V141M 細胞外結構域(SEQ ID NO: 3)<br>RATPENYLFQGRQECYAFNGTQRFLERYIYNREEFARFDSVDGEFRAVTELGR<br>PAAEYWNSQKDILEEKRAVPDRMCRHNYELGGPMTLQRRVQPRVNVSPSKK<br>GPLQHNNWLCHVTDFYPGSIQVRWFLNGQEETAGVMSTNLIRNGDWTFQIL<br>VMLEMTPQQGDVYTCQVEHTSLDSPVTVEWKAQSDSARSK                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 信號肽；DPB1*04:01 L112W/V141M 細胞外結構域；Gly/Ser 連接子；Zip 序列及<br>His 標籤序列)(SEQ ID NO: 4)<br><u>MMRPIVLVLLFATSALARATPENYLFQGRQECYAFNGTQRFLERYIYNREEFA</u><br><u>RFDSVDGEFRAVTELGRPAAEYWNSQKDILEEKRAVPDRMCRHNYELGGPM</u><br><u>TLQRRVQPRVNVSPSKKGPLQHNNWLCHVTDFYPGSIQVRWFLNGQEETA</u><br><u>GVMSTNLIRNGDWTFQILVMLEMTPQQGDVYTCQVEHTSLDSPVTVEWKAQ</u><br><u>SDSARSKGGGGSLEIEAAFLERENTALET RVAELRQRVQRLNRVSOYRTRY</u><br><u>GPLGGGK</u>                                                                                                                                                                                                                                                                      |



|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>全長野生型 DPB1*04:01 (SEQ ID NO: 5)</p> <p>MMVLQVSAAPRTVALTALLMVLLTSVVQGRATPENYLFQGRQECYAFNGTQ<br/>RFLERYIYNREEFARFSDVGEFRAVTELGRPAAEYWNSQKDILEEKRAVPDR<br/>MCRHNYELGGPMTLQRRVQPRVNVSPSKKGPLQHHNLLVCHVTDFYPGSIQ<br/>VRWFLNGQEETAGVVSTNLIRNGDWTFQILVMLEMTPQQGDVYTCQVEHTS<br/>LDSPVTVEWKAQSDSARSKTLTGAGGFVLGLIICGVGIFMHRRSKKVQRGSA</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <p>信號肽；DPB1*04:01 細胞外結構域；及 Gly/Ser 連接子、Zip 序列、GS 連接子及生物素化序列) (SEQ ID NO: 238)</p> <p><u>MMRPIVLVLLFATSALARATPENYLFQGRQECYAFNGTQRFLERYIYNREEFARF</u><br/><u>DSDVGEFRAVTELGRPAAEYWNSQKDILEEKRAVPDRMCRHNYELGGPMTLQRR</u><br/><u>VQPRVNVSPSKKGPLQHHNLLVCHVTDFYPGSIQVRWFLNGQEETAGVVSTNLIR</u><br/><u>NGDWTFQILVMLEMTPQQGDVYTCQVEHTSLDSPVTVEWKAQSDSARSKGGGGS</u><br/><u>LEIEAAFLERENTALETRVAELRQRVQRLNRVSQYRTRYGPLGGGKGSGLN</u><br/><u>DIFEAQKIEWHE</u></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <p>信號肽；DPB1*04:01 細胞外結構域；Gly/Ser 連接子；Zip 序列；GS 連接子及生物素化序列) (SEQ ID NO: 239)</p> <p><u>ATGATGAGGCCCATCGTGCTGGTGCTGCTGTTTCGCCACATCTGCCCTGGCC</u><br/><u>AGAGCCACCCCCGAGAACTACCTGTTTCAGGGCCGGCAGGAATGCTACGCCTT</u><br/><u>CAACGGCACCCAGCGGTTTCTGGAACGGTACATCTACAACCGGGAAGAGTTTCG</u><br/><u>CCAGATTTCGACAGCGACGTGGGCGAGTTCAGAGCCGTGACAGAGCTGGGCAG</u><br/><u>ACCTGCCGCCGAGTACTGGAACAGCCAGAAGGACATCCTGGAAGAGAAGCGG</u><br/><u>GCCGTGCCCGACCGGATGTGCAGACACAATTACGAGCTGGGAGGCCCCATGA</u><br/><u>CCCTGCAGAGAAGAGTGCAGCCCAGAGTGAACGTGTCCCCAGCAAGAAGGG</u><br/><u>CCCCCTGCAGCACCACAACCTTGCTTGCTGCCACGTGACCGACTTCTACCCCG</u><br/><u>GCTCTATCCAAGTGCGGTGGTTCCTGAACGGCCAGGAAGAGACAGCCGGCGT</u><br/><u>GGTGTCACCAACCTGATCAGAAACGGCGACTGGACCTTCCAGATCCTCGTGA</u><br/><u>TGCTGGAAATGACCCCCCAGCAGGGCGACGTGTACACCTGTCAGGTGGAACAC</u><br/><u>ACCAGCCTGGACAGCCCCGTGACCGTGGAATGGAAGGCCAGAGCGATAGCG</u><br/><u>CCAGAAGCAAAGGCGGCGGAGGCAGCCTGGAAATCGAGGCCGCCTTCCTG</u><br/><u>GAAAGAGAGAACACCGCCCTGGAAACCCGGGTGGCCGAGCTGAGACAGA</u><br/><u>GAGTGCAGAGACTGCGGAACCGGGTGTCCAGTACCGGACCAGATATGGC</u><br/><u>CCTCTGGGAGGCGGCAAAGGGTCCGGCTTGAACGACATTTTGAAGGCCCA</u><br/><u>GAAGATAGAGTGGCACGAGTGA</u></p> |
| <p>信號肽；DPB1*04:01 <b>L112W/V141M</b> 細胞外結構域；Gly/Ser 連接子；Zip 序列；GS 連接子及生物素化序列) (SEQ ID NO: 240)</p> <p><u>MMRPIVLVLLFATSALARATPENYLFQGRQECYAFNGTQRFLERYIYNREEFA</u><br/><u>RFSDVGEFRAVTELGRPAAEYWNSQKDILEEKRAVPDRMCRHNYELGGPM</u><br/><u>TLQRRVQPRVNVSPSKKGPLQHHNWLCHVTDFYPGSIQVRWFLNGQEETA</u><br/><u>GVMSTNLIRNGDWTFQILVMLEMTPQQGDVYTCQVEHTSLDSPVTVEWKAQ</u><br/><u>SDSARSKGGGGSLEIEAAFLERENTALETRVAELRQRVQRLNRVSQYRTRY</u><br/><u>GPLGGGKGSGLNDIFEAQKIEWHE</u></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| <p>信號肽；DPBI*04:01 <i>L112W/V141M</i> 細胞外結構域；Gly/Ser 連接子；Zip 序列；GS 連接子及生物素化序列) (SEQ ID NO: 241)</p> <p><u>ATGATGAGGCCCATCGTGCTGGTGCTGCTGTTCGCCACATCTGCCCTGGCC</u><br/><u>AGAGCCACCCCGAGAACTACCTGTTTCAGGGCCGGCAGGAATGCTACGCCTT</u><br/><u>CAACGGCACCCAGCGGTTTCTGGAACGGTACATCTACAACCGGGAAGAGTTTCG</u><br/><u>CCAGATTCGACAGCGACGTGGGCGAGTTCAGAGCCGTGACAGAGCTGGGCAG</u><br/><u>ACCTGCCGCCGAGTACTGGAACAGCCAGAAGGACATCCTGGAAGAGAAGCGG</u><br/><u>GCCGTGCCCCGACCGGATGTGCAGACACAATTACGAGCTGGGAGGCCCCATGA</u><br/><u>CCCTGCAGAGAAGAGTGCAGCCAGAGTGAACGTGTCCCCCAGCAAGAAGGG</u><br/><u>CCCCCTGCAGCACCACAAC</u><b>TGGCTTGTCTGCCACGTGACCGACTTCTACCCCG</b><br/><u>GCTCTATCCAAGTGCGGTGGTTCCTGAACGGCCAGGAAGAGACAGCCGGCGT</u><br/><u>GATGTCCACCAACCTGATCAGAAACGGCGACTGGACCTTCCAGATCCTCGTGA</u><br/><u>TGCTGGAAATGACCCCCCAGCAGGGCGACGTGTACACCTGTCAGGTGGAACAC</u><br/><u>ACCAGCCTGGACAGCCCCGTGACCGTGGAATGGAAGGCCCAGAGCGATAGCG</u><br/><u>CCAGAAGCAAAGGCGGCGGAGGCAGCCTGGAAATCGAGGCCGCCTTCCTG</u><br/><u>GAAAGAGAGAAACACCGCCCTGGAAACCCGGGTGGCCGAGCTGAGACAGA</u><br/><u>GAGTGCAGAGACTGCGGAACCGGGTGTCCCAGTACCGGACCAGATATGGC</u><br/><u>CCTCTGGGAGGCGGCAAAGGGTCCGGCTTGAACGACATTTTTGAGGCCCA</u><br/><u>GAAGATAGAGTGGCACGAGTGA</u></p> |  |
| <p><b>α 鏈</b></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |  |
| <p>DPA1*01:03 細胞外結構域(SEQ ID NO: 6)</p> <p>IKADHVSTYAAFVQTHRPTGEFMFEFDEDEM FYVDLDKKETVWHLEEFGQA<br/>FSFEAQGGLANIAILNNLNTLIQRSNHTQATNDPPEVTVPKPEVELGQPNTL<br/>ICHIDKFFPPVLNVTWLCNGELVTEGVAESLFLPRTDYSFHKFHYLTFVPSAED<br/>FYDCRVEHWGLDQPLLKHWEAQEPIQMPETTET</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |  |
| <p>DPA1*01:03 細胞外結構域(SEQ ID NO: 7)</p> <p>ATCAAGGCCGACCACGTGTCCACATACGCCGCCTTCGTGCAGACCCACAG<br/>ACCCACCGGCGAGTTCATGTTCGAGTTCGACGAGGACGAGATGTTCTACG<br/>TGACCTGGACAAGAAAGAAACCGTGTGGCACCTGGAAGAGTTCGGCCA<br/>GGCCTTCAGCTTTGAGGCCCAGGGCGGACTGGCCAATATCGCCATCCTGA<br/>ACAACAACCTGAACACCCTGATCCAGCGGAGCAACCACACCCAGGCCACC<br/>AACGATCCCCCGAAGTGACCGTGTTCCCCAAAGAACCCGTGGAAGTGGG<br/>CCAGCCCAATACCCTGATCTGCCACATCGACAAGTTCTTCCCCCCCCGTGCT<br/>GAACGTGACCTGGCTGTGCAATGGCGAGCTCGTGACAGAGGGCGTGGCCG<br/>AGTCTCTGTTCTGCCCAGAACCGACTACAGCTTCCACAAGTTCCACTACC<br/>TGACCTTCGTGCCCAGCGCCGAGGACTTCTACGACTGCAGAGTGGAACAC<br/>TGGGGCCTGGACCAGCCCCTGCTGAAACATTGGGAAGCCCAGGAACCCAT<br/>CCAGATGCCCCGAGACAACCGAGACA</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |  |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>信號肽；<i>DPA1*01:03</i> 細胞外結構域；Gly/Ser 連接子、Zip 序列及 His 標籤序列)<br/>(SEQ ID NO: 8)</p> <p><u>MMRPIVLVLLFATSALAIKADHVSTYAAFVQTHRPTGEFMFEFDEDEMFYVD</u><br/><u>LDKKETVWHLEEFQAFSFEAQGGLANIAILNNLNTLIQRSNHTQATNDPPE</u><br/><u>VTVPKPEPVELGQPNTLICHIDKFFPPVLNVTWLCNGELVTEGVAESLFLPRTD</u><br/><u>YSFHKFHYLTFVPSAEDFYDCRVEHWGLDQPLLKHWEAQEPIQMPETTETGG</u><br/><u>GGSLAIRAAFLRQRNTALRTEVAELEQEVQRLNEVVSQYETRYGPLGGGKGS</u><br/><u>HHHHHH</u></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <p>信號肽；<i>DPA1*01:03</i> 細胞外結構域；Gly/Ser 連接子、Zip 序列及 His 標籤序列(10X)<br/>(SEQ ID NO: 242)</p> <p><u>MMRPIVLVLLFATSALAIKADHVSTYAAFVQTHRPTGEFMFEFDEDEMFYVD</u><br/><u>LDKKETVWHLEEFQAFSFEAQGGLANIAILNNLNTLIQRSNHTQATNDPPE</u><br/><u>VTVPKPEPVELGQPNTLICHIDKFFPPVLNVTWLCNGELVTEGVAESLFLPRTD</u><br/><u>YSFHKFHYLTFVPSAEDFYDCRVEHWGLDQPLLKHWEAQEPIQMPETTETGG</u><br/><u>GGSLAIRAAFLRQRNTALRTEVAELEQEVQRLNEVVSQYETRYGPLGGGKGS</u><br/><u>HHHHHHHHHH</u></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <p>信號肽；<i>DPA1*01:03</i> 細胞外結構域；Gly/Ser 連接子、Zip 序列及 His 標籤序列(10X)<br/>(SEQ ID NO: 243)</p> <p><u>ATGATGAGGCCCATCGTGCTGGTGCTGCTGTTCGCCACATCTGCCCTGGCC</u><br/><u>ATCAAGGCCGACCACGTGTCCACATACGCCGCTTCGTGCAGACCCACAG</u><br/><u>ACCCACCGGCGAGTTCATGTTCGAGTTCGACGAGGACGAGATGTTCTACG</u><br/><u>TGGACCTGGACAAGAAAGAAACCGTGTGGCACCTGGAAGAGTTCGGCCA</u><br/><u>GGCTTCAGCTTTGAGGCCCAGGGCGGACTGGCCAATATCGCCATCCTGA</u><br/><u>ACAACAACCTGAACACCCTGATCCAGCGGAGCAACCACACCCAGGCCACC</u><br/><u>AACGATCCCCCGAAGTGACCGTGTTCGCCAAAGAACCCGTGGAAGTGGG</u><br/><u>CCAGCCCAATACCCTGATCTGCCACATCGACAAGTTCTTCCCCCGTGCT</u><br/><u>GAACGTGACCTGGCTGTGCAATGGCGAGCTCGTGACAGAGGGCGTGCGCG</u><br/><u>AGTCTCTGTTCTGCCCAGAACCGACTACAGCTTCCACAAGTTCCACTACC</u><br/><u>TGACCTTCGTGCCCAGCGCCGAGGACTTCTACGACTGCAGAGTGGAACAC</u><br/><u>TGGGGCCTGGACCAGCCCCTGCTGAAACATTGGGAAGCCCAGGAACCCAT</u><br/><u>CCAGATGCCCCGAGACAACCGAGACAGGCGGCGGAGGCAGCCTGGAAATC</u><br/><u>AGAGCCGCCTTCCTGCGGCAGAGAAACACCGCCCTGAGAACCGAAGTGGC</u><br/><u>CGAGCTGGAACAGGAAGTGACGCGGCTGGAAAACGAGGTGTCCCAGTAC</u><br/><u>GAGACAAGATACGGCCCTCTGGGAGGCGGCAAGGGCTCTCACCACCACCA</u><br/><u>TCACCATCATCATCACCATTGA</u></p> |
| <p>信號肽(源自絲纖維蛋白輕鏈)</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <p>MMRPIVLVLLFATSALA (SEQ ID NO: 9)</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |

【 0058 】 當 II 類 MHC 分子與抗原肽複合時，10-30 個  
胺基酸長之抗原肽結合肽結合槽且細胞外呈現至 CD4+ 細

胞。α鏈及β鏈兩者均摺疊成兩個獨立結構域；對於α多肽為α-1及α-2，且對於β多肽為β-1及β-2。在L112、V114、V141、L156及M158處由CD4識別並結合之不變殘基位於β多肽之β-2結構域中。在α-1與β-1結構域之間發現保持所呈現之抗原的開放式肽結合槽。與CD4+ T細胞相互作用後，II類MHC複合物與T細胞表面上表現之T細胞受體(TCR)相互作用。另外，II類MHC分子之β鏈與T細胞表面上表現之CD4發生較弱相互作用( $K_D > 2 \text{ mM}$ )。表2中提供規範CD4胺基酸序列(UniProt - P01730) (SEQ ID NO: 10)。

表 2：人類 CD4 胺基酸序列

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| MNRGVPFRRHLLLVQLALLPAATQGKKVVLGKKGDTVELTCTASQKKSIFHWKNSN<br>QIKILGNQGSFLTKGPSKLNDRADSRRLWDQGNFPLIKNLKIEDSDTYICEVEDQKEE<br>VQLLVFGLTANS DTHLLQGQSLTLTLESPPGSSPSVQCRSPRGKNIQGGKTL SVSQLELQ<br>DSGTWTCTVLQNQKKVEFKIDIVVLA FQKASSIVYKKEGEQVEFSFPLAFTVEKLTGSG<br>ELWWQAERASSSKSWITFDLKNKEVSVKRVTQDPKLQMGKKLPLHLTLPQALPQYAG<br>SGNLT LALEAKTGK LHQEVNLVVMRATQLQKNLTCEVWGPTSPKLM LSLKLENKEAK<br>VSKREKAVWVLNPEAGMWQCLLSDSGQVLLESNIKVLPTWSTPVQPMALIVLGGVAG<br>LLFIGLGIFFCVR CRHRRRQAERMSQIKRLLSEKKTCQC PHRFQKTCSPI (SEQ ID NO:<br>10) |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

【0059】如本文所用，術語「T細胞受體」(TCR)係指能夠與靶抗原特異性地相互作用之異聚細胞表面受體。如本文所用，「TCR」包括但不限於天然存在及非天然存在之TCR、全長TCR及其抗原結合部分、嵌合TCR、TCR融合構築體及合成TCR。在人類中，TCR在T細胞表面上表現，且其負責T細胞識別及抗原呈現細胞之靶向。抗原呈現細胞(APC)展示與主要組織相容性複合物(I類MHC或II類MHC；在本文中亦稱為與HLA分子，例如II類HLA分子復

合)複合之外來蛋白(抗原)之片段。TCR識別並結合至肽:HLA複合物且募集由T細胞表現之CD8(對於I類MHC分子)或CD4(對於II類MHC分子),從而活化TCR。經活化之TCR起始下游信號傳導及免疫反應,包括破壞APC。

【0060】一般而言,TCR可包含由二硫鍵互連之兩條鏈, $\alpha$ 鏈及 $\beta$ 鏈(或較少見之 $\gamma$ 鏈及 $\delta$ 鏈)。各鏈包含可變結構域( $\alpha$ 鏈可變結構域及 $\beta$ 鏈可變結構域)及恆定區( $\alpha$ 鏈恆定區及 $\beta$ 鏈恆定區)。可變結構域位於細胞膜遠端,且可變結構域與抗原相互作用。恆定區位於細胞膜近端。TCR可進一步包含跨膜區及胞質尾區。如本文所用,術語「恆定區」涵蓋跨膜區及胞質尾區(當存在時)以及傳統「恆定區」。

【0061】可變結構域可進一步細分為高變區,稱為互補決定區(CDR),其間穿插有更保守之區域,稱為框架區(FR)。各 $\alpha$ 鏈可變結構域及 $\beta$ 鏈可變結構域包含三個CDR及四個FR:FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、FR4。各可變結構域含有與抗原相互作用之結合結構域。儘管各鏈上之所有三個CDR皆涉及於抗原結合中,但據信CDR3為主要抗原結合區,而據信CDR1及CDR2主要識別HLA分子。

【0062】在無明確規定之情況下且除非上下文另有指示,否則術語「TCR」亦包括本文所揭示之任何TCR之抗原結合片段或抗原結合部分,且包括單價及二價片段或部分以及單鏈TCR。術語「TCR」不限於結合至T細胞表面

之天然存在之 TCR。如本文所用，術語「TCR」進一步指代在除 T 細胞以外之細胞(例如，如本文所述之天然表現或經修飾以表現 CD4 之細胞)表面上表現之本文所述之 TCR，或不含細胞膜之本文所述之 TCR (例如，經分離之 TCR 或可溶性 TCR)。

【0063】「抗原結合分子」、「TCR 之一部分」或「TCR 片段」係指小於整體之任何 TCR 部分。抗原結合分子可包括抗原性 CDR。

【0064】「抗原」係指引起免疫反應或能夠由 TCR 結合之任何分子，例如肽。如本文所用，「抗原決定基」係指引起免疫反應或能夠由 TCR 結合之多肽部分。免疫反應可涉及抗體產生，或特異性免疫機能健全之細胞的活化，或兩者。熟習此項技術者將容易理解，包括幾乎所有蛋白質或肽之任何巨分子皆可用作抗原。抗原及/或抗原決定基可內源性表現，亦即，由基因體 DNA 表現，或可重組表現。抗原及/或抗原決定基可對某個組織，諸如癌細胞具有特異性，或可廣泛表現。另外，較大分子之片段可充當抗原。在一個態樣中，抗原為腫瘤抗原。抗原決定基可存在於較長多肽中(例如，蛋白質中)，或抗原決定基可作為較長多肽之片段存在。在一些態樣中，抗原決定基與主要組織相容性複合物(MHC；本文中亦稱為與 HLA 分子，例如 I 類 HLA 分子複合)複合。

【0065】術語「自體」係指來源於同一個體之任何材料，隨後將其重新引入該個體中。舉例而言，自體 T 細胞

療法包括向個體投與自同一個體分離之T細胞。術語「同種異體」係指來源於一名個體之任何材料，接著將其引入相同物種之另一名個體中。舉例而言，同種異體T細胞移植包括向個體投與獲自除該個體以外之供體的T細胞。

【0066】「癌症」係指一大組之各種疾病，其特徵在於體內異常細胞之不受控生長。不受控之細胞分裂及生長導致惡性腫瘤形成，該等惡性腫瘤侵入鄰近組織且亦可能經淋巴系統或血液轉移至身體之遠端部分。「癌症」或「癌組織」可包括腫瘤。可藉由本發明之方法治療之癌症的實例包括但不限於免疫系統之癌症，包括淋巴瘤、白血病及其他白血球惡性病。在一些態樣中，本發明之方法可用於減小來源於以下之腫瘤的腫瘤大小：例如黑色素瘤、骨癌、胰臟癌、皮膚癌、頭頸癌、子宮癌、卵巢癌、直腸癌、胃癌、子宮癌、肺癌、霍奇金氏病、非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)、食道癌、小腸癌、尿道癌、慢性或急性白血病、急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、急性淋巴母細胞性白血病(ALL) (包括非T細胞ALL)、慢性淋巴細胞性白血病(CLL)、膀胱癌、腎臟或輸尿管癌、腎盂癌、神經膠質瘤、鱗狀細胞癌及上述癌症之組合。特定癌症可對化學療法或放射療法有反應，或癌症可為難治性的。難治性癌症係指無法進行手術介入之癌症，且癌症最初對化學療法或放射療法無反應或癌症隨時間推移而變得無反應。

【0067】如本文所用，術語「無進展存活期」(可縮寫為PFS)係指自治療日期至按照修訂版IWG惡性淋巴瘤反

應標準 (revised IWG Response Criteria for Malignant Lymphoma) 之疾病進展日期或因任何原因死亡的時間。

【0068】術語「總體存活期」(可縮寫為OS)定義為自治療日期至死亡日期之時間。

【0069】如本文所用，術語「感染」係指外來作用物對身體之一或多個組織的任何類型之侵入。術語「感染」包括但不限於病毒(包括類病毒及普里昂蛋白(prion))、細菌、真菌、寄生蟲及其任何組合之感染。

【0070】如本文所用，術語「淋巴細胞」包括自然殺傷(NK)細胞、T細胞或B細胞。NK細胞為表示固有免疫系統之主要組分的細胞毒素(細胞毒性)淋巴細胞類型。NK細胞排斥腫瘤及受病毒感染之細胞。NK細胞經由凋亡或程式性細胞死亡過程起作用。NK細胞稱為「自然殺手」，因為其不需要活化即可殺死細胞。T細胞在細胞介導之免疫(不涉及抗體)中起主要作用。T細胞受體(TCR)將T細胞與其他淋巴細胞類型相區分。胸腺為免疫系統之專門器官，主要負責T細胞成熟。存在六種類型之T細胞，亦即：輔助T細胞(例如CD4+細胞)、細胞毒性T細胞(亦稱為TC，細胞毒性T淋巴細胞、CTL、T殺傷細胞、溶細胞性T細胞、CD8 + T細胞或殺傷T細胞)、記憶T細胞((i)幹記憶T<sub>SCM</sub>細胞，如同原初細胞一般，為CD45RO<sup>-</sup>、CCR7<sup>+</sup>、CD45RA<sup>+</sup>、CD62L<sup>+</sup> (L-選擇蛋白)、CD27<sup>+</sup>、CD28<sup>+</sup>及IL-7R $\alpha$ <sup>+</sup>，但其亦表現大量CD95、IL-2R $\beta$ 、CXCR3及LFA-1，且顯示記憶細胞所特有之眾多功能屬性)；(ii)中心記



憶  $T_{CM}$  細胞表現 L-選擇蛋白及 CCR7，其分泌 IL-2，但不分泌 IFN $\gamma$  或 IL-4；及 (iii) 然而，效應記憶  $T_{EM}$  細胞不表現 L-選擇蛋白或 CCR7，但產生效應細胞激素，如 IFN $\gamma$  及 IL-4)、調控性 T 細胞 (Treg、抑制性 T 細胞或 CD4+CD25+ 調控性 T 細胞)、自然殺傷 T 細胞 (NKT) 及  $\gamma\delta$  T 細胞。另一方面，B 細胞在體液免疫(涉及抗體)中起主要作用。AB 細胞製造抗體及抗原，且發揮抗原呈現細胞 (APC) 之作用並在藉由抗原相互作用活化後轉變為記憶 B 細胞。在哺乳動物中，未成熟 B 細胞在骨髓中形成，其名稱由此而來。

【0071】當在本文中用於指代核苷酸或胺基酸序列時，術語「經修飾」及「經突變」係指相對於野生型序列或指定參考序列之序列變化。除非另有指定，否則術語「經修飾」及「經突變」不需要用於製造經修飾或突變之序列(例如經修飾之  $\beta$  鏈序列)之過程步驟。而實際上，此等術語指示相對於參考序列，例如野生型序列，經修飾或突變之序列中存在變異。舉例而言，在對應於 SEQ ID NO: 1 之胺基酸殘基 112 之位置處包含取代突變之 DP  $\beta$  鏈不需要已物理地改變野生型 DP  $\beta$  鏈以獲得所述 DP  $\beta$  鏈；但實際上，當適當比對時，所述 DP  $\beta$  鏈在所述位置(殘基 112)處包含不同於野生型或參考 DP  $\beta$  鏈之相應位置處之胺基酸殘基的胺基酸殘基。

【0072】如本文所用，術語「任何胺基酸」意指任何已知胺基酸。胺基酸為包含以下之有機化合物：(i) 胺(-NH<sub>2</sub>)官能基，(ii) 羧基(-COOH)官能基，及 (iii) 側鏈(R 基

團)，其中側鏈對各胺基酸具有特異性。此包括但不限於任何天然存在之胺基酸以及其任何修飾及變異體。約有500種天然存在之胺基酸，其中20種由遺傳密碼編碼。具有帶正電荷之側鏈的胺基酸包括精胺酸(Arg；R)、組胺酸(His；H)及離胺酸(Lys；K)。具有帶負電荷之側鏈的胺基酸包括天冬胺酸(Asp；D)及麩胺酸(Glu；E)。具有極性不帶電荷之側鏈的胺基酸包括絲胺酸(Ser；S)、蘇胺酸(Thr；T)、麩醯胺(Gln；Q)及天冬醯胺(Asn；N)。具有疏水性側鏈之胺基酸包括丙胺酸(Ala；A)、異白胺酸(Ile；I)、白胺酸(Leu；L)、甲硫胺酸(Met；M)、苯丙胺酸(Phe；F)、纈胺酸(Val；V)、色胺酸(Trp；W)、酪胺酸(Tyr；Y)。色胺酸(Trp；W)、酪胺酸(Tyr；Y)及甲硫胺酸(Met；M)亦可歸類為極性及/或兩性的，因為此等胺基酸常常可在蛋白質或脂質膜之表面處發現。額外胺基酸包括半胱胺酸(Cys；C)、硒代半胱胺酸(Sec；U)、甘胺酸(Gly；G)及脯胺酸(Pro；P)。

【0073】如本文所用，「在對應於.....之位置處」用作鑑定多核苷酸中之特定胺基酸殘基(例如特定胺基酸位置)或多肽中之特定核酸(例如特定核酸位置)的手段。可藉由將所討論之序列與參考序列適當比對來確定位置。熟習此項技術者將容易理解如何與序列比對以確定相對位置。舉例而言，各種比對工具線上可得，包括但不限於「Clustal Omega Multiple Sequence Alignment」，在www.ebi.ac.uk (2019年5月25日最後訪問)上可得。

【0074】術語「遺傳工程改造」或「工程改造」係指修飾細胞基因體之方法，包括但不限於刪除編碼區或非編碼區或其一部分或插入編碼區或其一部分。在一些態樣中，經修飾之細胞為淋巴細胞，例如，可獲自患者或供體之T細胞或表現CD4之經修飾細胞。細胞可經修飾以表現外源性構築體，諸如本文所揭示之T細胞受體(TCR)，將其併入細胞之基因體中。在一些態樣中，細胞經修飾以表現CD4。

【0075】「免疫反應」係指免疫系統細胞(例如T淋巴細胞、B淋巴細胞、自然殺傷(NK)細胞、巨噬細胞、嗜酸性球、肥胖細胞、樹突細胞及嗜中性球)及由此等細胞中之任一者或肝產生之可溶性巨分子(包括Ab、細胞激素及補體)的作用，該作用促使選擇性靶向、結合至、損害、破壞及/或自脊椎動物體內消除侵入性病原體、受病原體感染之細胞或組織、癌細胞或其他異常細胞，或在自體免疫或病理性炎症之情況下的正常人類細胞或組織。

【0076】術語「免疫療法」係指藉由包括誘導、增強、抑制或以其他方式改變免疫反應之方法來治療罹患疾病或處於染上或罹患疾病復發之風險下的個體。免疫療法之實例包括但不限於T細胞療法。T細胞療法可包括授受性T細胞療法、腫瘤浸潤性淋巴細胞(TIL)免疫療法、自體細胞療法、工程改造之自體細胞療法(eACT)及同種異體T細胞移植。

【0077】本文所述之免疫療法中使用之細胞可來自此

項技術中已知之任何來源。舉例而言，可活體外自造血幹細胞群體中分化出T細胞，或可自個體獲得T細胞。T細胞可獲自例如周邊血液單核細胞、骨髓、淋巴結組織、臍帶血、胸腺組織、來自感染部位之組織、腹水、胸膜積水、脾組織及腫瘤。另外，T細胞可來源於此項技術中可用之一或多種T細胞株。T細胞亦可獲自使用熟練技術人員已知之許多技術自個體收集之單位血液，該等技術諸如FICOLL™分離及/或血球分離。分離用於T細胞療法之T細胞的額外方法在美國專利公開案第2013/0287748號中揭示，其以全文引用之方式併入本文中。免疫療法亦可包括向個體投與經修飾之細胞，其中經修飾之細胞表現本文所揭示之CD4及TCR。在一些態樣中，經修飾之細胞不為T細胞。

【0078】如本文所用，「患者」包括罹患癌症(例如淋巴瘤或白血病)之任何人。術語「個體」及「患者」在本文中可互換使用。

【0079】術語「肽」、「多肽」及「蛋白質」可互換使用，且係指包含由肽鍵共價連接之胺基酸殘基之化合物。蛋白質或肽必須含有至少兩個胺基酸，且對可構成蛋白質或肽序列之胺基酸的最大數目無限制。多肽包括任何包含兩個或更多個由肽鍵彼此連接之胺基酸的肽或蛋白質。如本文所用，該術語係指短鏈，在此項技術中通常亦稱作例如肽、寡肽及寡聚物；及較長鏈，在此項技術中一般稱作蛋白質，其中存在許多類型。「多肽」尤其包括例

如生物活性片段、實質上同源之多肽、寡肽、同二聚體、異二聚體、多肽之變異體、經修飾之多肽、衍生物、類似物、融合蛋白。多肽包括天然肽、重組肽、合成肽或其組合。

【0080】如本文所用，「刺激」係指藉由刺激性分子與其同源配位體之結合而誘導之初級反應，其中該結合介導信號轉導事件。「刺激性分子」為T細胞上之分子，例如T細胞受體(TCR)/CD4複合物，其與抗原呈現細胞上存在之同源刺激性配位體特異性地結合。「刺激性配位體」為如下配位體：當存在於抗原呈現細胞(例如aAPC、樹突細胞、B細胞及類似細胞)上時，其可與T細胞上之刺激性分子特異性地結合，從而介導由T細胞引起之初級反應，包括但不限於活化、免疫反應之起始、增殖及類似反應。刺激性配位體包括但不限於負載有肽之II類MHC分子、抗CD4抗體、抗CD28抗體、抗CD2抗體及抗CD3抗體。

【0081】個體之「治療法」或「治療」係指對個體進行之任何類型之介入或過程或向個體投與活性劑，目的在於逆轉、減輕、改善、抑制、減緩或預防症狀、併發症或疾患之發作、進程、發展、嚴重性或復發，或與疾病相關之生物化學標記。在一個態樣中，「治療法」或「治療」包括部分緩解。在另一個態樣中，「治療法」或「治療」包括完全緩解。

【0082】替代方案(例如「或」)之使用應理解為意指替代方案中之一者、兩者或其任何組合。如本文所用，不

定冠詞「一個」或「一種」應理解為指代任何所述或列舉之組分中之「一或多者」。

【0083】術語「約」或「基本上由.....組成」係指如一般熟習此項技術者所確定之在特定值或組成之可接受誤差範圍內之值或組成，此將部分取決於如何量測或確定該值或組成，亦即，量測系統之侷限性。舉例而言，按照此項技術中之慣例，「約」或「基本上由.....組成」可意指在1個或大於1個標準差之內。或者，「約」或「基本上由.....組成」可意指至多10%之範圍(亦即， $\pm 10\%$ )。舉例而言，約3mg可包括介於2.7 mg與3.3 mg之間的任何數值(對於10%)。此外，尤其關於生物系統或過程，該等術語可意指至多一個數量級或至多值之5倍。當在本申請案及申請專利範圍中提供特定值或組成時，除非另有規定，否則「約」或「基本上由.....組成」之含義應視為在彼特定值或組成之可接受誤差範圍內。

【0084】除非另有指示，否則如本文所述之任何濃度範圍、百分比範圍、比率範圍或整數範圍應理解為包括在所述範圍內之任何整數之值，及在適當時其分數(諸如整數之十分之一及百分之一)。

【0085】在以下小節中進一步詳細描述本發明之各個態樣。

## II. 本揭示案之組合物

【0086】本揭示案係關於具有增強之CD4結合的II類

HLA分子。本揭示案之某些態樣係關於包含 $\beta$ 鏈之II類HLA分子，其中該 $\beta$ 鏈包含一或多個突變。在某些態樣中， $\beta$ 鏈中之一或多個突變增加 $\beta$ 鏈對CD4之親和力。在某些態樣中， $\beta$ 鏈為HLA-DP（「DP」） $\beta$ 鏈。

## II.A. II類MHC分子

【0087】人類白血球抗原(HLA)系統(人類中之主要組織相容性複合物[MHC])為免疫系統之重要部分且由位於染色體6上之基因控制。HLA系統編碼專門用於將抗原性肽呈現至T細胞上之T細胞受體(TCR)的細胞表面分子。(亦參見Overview of the Immune System。)呈現抗原(Ag)之MHC分子分為2個主要類別：I類MHC分子及II類MHC分子。

【0088】II類MHC分子以跨膜醣蛋白之形式存在於專職抗原呈現細胞(APC)之表面上。完整II類分子由 $\alpha$ 鏈及 $\beta$ 鏈組成。HLA複合物中之三個基因座編碼II類MHC蛋白：HLA-DP、HLA-DQ及HLA-DR。表現CD4分子之T細胞與II類MHC分子反應。此等淋巴細胞常常具有效應功能及輔助功能，且活化反應以消除受細胞內病原體感染之自身細胞或破壞細胞外寄生蟲並幫助其他T細胞，諸如CD8 T細胞。因為僅專職APC表現II類MHC分子，所以僅此等細胞呈現CD4 T細胞之抗原(CD4分別結合至II類MHC分子之 $\alpha$ 及 $\beta$ 鏈之 $\alpha$ -2及 $\beta$ -2結構域之非多形性部分)。

【0089】在一些態樣中，II類HLA  $\alpha$ 及 $\beta$ 鏈係選自

HLA-DP、HLA-DQ及HLA-DR對偶基因。在某些態樣中，II類HLA  $\beta$ 鏈為HLA-DP對偶基因。在某些態樣中，II類HLA  $\alpha$ 鏈為HLA-DP對偶基因。

【0090】在此項技術中已知許多HLA-DP對偶基因，且已知對偶基因中之任一者可用於本揭示案中。HLA-DP  $\alpha$ 鏈及 $\beta$ 鏈對偶基因之實例在表1中展示。HLA對偶基因之更新列表在[hla.alleles.org/](http://hla.alleles.org/) (2019年2月27日最後訪問)上可得。

### II.A.1. II類MHC $\beta$ 鏈

【0091】在某些態樣中，II類HLA分子包含DP  $\beta$ 鏈，其中DP  $\beta$ 鏈包含在對應於SEQ ID NO: 1之胺基酸殘基112之位置處的除白胺酸以外之胺基酸。除白胺酸以外之任何胺基酸可在對應於SEQ ID NO: 1之胺基酸殘基112之位置處存在。在一些態樣中，除白胺酸以外之胺基酸為包含疏水性側鏈之胺基酸。在某些態樣中，在對應於SEQ ID NO: 1之胺基酸殘基112之位置處的除白胺酸以外之胺基酸為選自丙胺酸、纈胺酸、異白胺酸、甲硫胺酸、苯丙胺酸、酪胺酸及色胺酸之胺基酸。在某些態樣中，在對應於SEQ ID NO: 1之胺基酸殘基112之位置處的除白胺酸以外之胺基酸為丙胺酸。在某些態樣中，在對應於SEQ ID NO: 1之胺基酸殘基112之位置處的除白胺酸以外之胺基酸為纈胺酸。在某些態樣中，在對應於SEQ ID NO: 1之胺基酸殘基112之位置處的除白胺酸以外之胺基酸為異白胺酸。在某些態



樣中，在對應於SEQ ID NO: 1之胺基酸殘基112之位置處的除白胺酸以外之胺基酸為甲硫胺酸。在某些態樣中，在對應於SEQ ID NO: 1之胺基酸殘基112之位置處的除白胺酸以外之胺基酸為苯丙胺酸。在某些態樣中，在對應於SEQ ID NO: 1之胺基酸殘基112之位置處的除白胺酸以外之胺基酸為酪胺酸。在某些態樣中，在對應於SEQ ID NO: 1之胺基酸殘基112之位置處的除白胺酸以外之胺基酸為色胺酸。

【0092】在一些實施例中，在對應於SEQ ID NO: 1之胺基酸殘基112之位置處的除白胺酸以外之胺基酸由多於一個胺基酸組成，例如兩個胺基酸、三個胺基酸、四個胺基酸、五個胺基酸或更多。在一些態樣中，多於一個胺基酸中之至少一者包含疏水性側鏈。在某些態樣中，在對應於SEQ ID NO: 1之胺基酸殘基112之位置處的除白胺酸以外之胺基酸由一系列，例如至少2個、至少3個、至少4個或至少5個胺基酸組成，其中一系列胺基酸中之每一者包含疏水性側鏈。

【0093】在某些態樣中，II類HLA分子包含DP  $\beta$  鏈，其中DP  $\beta$  鏈包含在對應於SEQ ID NO: 1之胺基酸殘基141之位置處的除纈胺酸以外之胺基酸。除纈胺酸以外之任何胺基酸可在對應於SEQ ID NO: 1之胺基酸殘基141之位置處存在。在一些態樣中，除纈胺酸以外之胺基酸為包含疏水性側鏈之胺基酸。在某些態樣中，在對應於SEQ ID NO: 1之胺基酸殘基141之位置處的除纈胺酸以外之胺基酸為選

自丙胺酸、異白胺酸、白胺酸、甲硫胺酸、苯丙胺酸、酪胺酸及色胺酸之胺基酸。在某些態樣中，在對應於SEQ ID NO: 1之胺基酸殘基141之位置處的除纈胺酸以外之胺基酸為丙胺酸。在某些態樣中，在對應於SEQ ID NO: 1之胺基酸殘基141之位置處的除纈胺酸以外之胺基酸為異白胺酸。在某些態樣中，在對應於SEQ ID NO: 1之胺基酸殘基141之位置處的除纈胺酸以外之胺基酸為白胺酸。在某些態樣中，在對應於SEQ ID NO: 1之胺基酸殘基141之位置處的除纈胺酸以外之胺基酸為甲硫胺酸。在某些態樣中，在對應於SEQ ID NO: 1之胺基酸殘基141之位置處的除纈胺酸以外之胺基酸為苯丙胺酸。在某些態樣中，在對應於SEQ ID NO: 1之胺基酸殘基141之位置處的除纈胺酸以外之胺基酸為酪胺酸。在某些態樣中，在對應於SEQ ID NO: 1之胺基酸殘基141之位置處的除纈胺酸以外之胺基酸為色胺酸。

【0094】在一些態樣中，在對應於SEQ ID NO: 1之胺基酸殘基141之位置處的除纈胺酸以外之胺基酸由多於一個胺基酸組成，例如兩個胺基酸、三個胺基酸、四個胺基酸、五個胺基酸或更多。在一些態樣中，多於一個胺基酸中之至少一者包含疏水性側鏈。在某些態樣中，在對應於SEQ ID NO: 1之胺基酸殘基141之位置處的除纈胺酸以外之胺基酸由一系列，例如至少2個、至少3個、至少4個或至少5個胺基酸組成，其中一系列胺基酸中之每一者包含疏水性側鏈。

【0095】在本揭示案之某些態樣中，II類MHC分子包含DP  $\beta$ 鏈，該DP  $\beta$ 鏈相對於野生型DP  $\beta$ 鏈包含多於一個取代突變。在某些態樣中，DP  $\beta$ 鏈相對於野生型DP  $\beta$ 鏈包含至少兩個突變、至少三個突變、至少四個突變、至少五個突變、至少六個突變、至少七個突變，至少八個突變、至少九個突變或至少十個突變。

【0096】在某些態樣中，DP  $\beta$ 鏈包含在對應於SEQ ID NO: 1之胺基酸殘基112之位置處的除白胺酸以外之胺基酸及在對應於SEQ ID NO: 1之胺基酸殘基141之位置處的除纈胺酸以外之胺基酸。在一些態樣中，(i)在對應於SEQ ID NO: 1之胺基酸殘基112之位置處的除白胺酸以外之胺基酸，(ii)在對應於SEQ ID NO: 1之胺基酸殘基141之位置處的除纈胺酸以外之胺基酸，或在對應於SEQ ID NO: 1之胺基酸殘基112之位置處的除白胺酸以外之胺基酸及在對應於SEQ ID NO: 1之胺基酸殘基141之位置處的除纈胺酸以外之胺基酸中之每一者為包含疏水性側鏈之胺基酸。在一些態樣中，(i)在對應於SEQ ID NO: 1之胺基酸殘基112之位置處的除白胺酸以外之胺基酸係選自丙胺酸、纈胺酸、異白胺酸、甲硫胺酸、苯丙胺酸、酪胺酸及色胺酸；及(ii)在對應於SEQ ID NO: 1之胺基酸殘基141之位置處的除纈胺酸以外之胺基酸係選自丙胺酸、異白胺酸、白胺酸、甲硫胺酸、苯丙胺酸、酪胺酸及色胺酸。

【0097】在一些態樣中，(i)在對應於SEQ ID NO: 1之胺基酸殘基112之位置處的除白胺酸以外之胺基酸為色胺

酸；及(ii)在對應於SEQ ID NO: 1之胺基酸殘基141之位置處的除纈胺酸以外之胺基酸係選自丙胺酸、異白胺酸、白胺酸、甲硫胺酸、苯丙胺酸、酪胺酸及色胺酸。在一些態樣中，(i)在對應於SEQ ID NO: 1之胺基酸殘基112之位置處的除白胺酸以外之胺基酸係選自丙胺酸、纈胺酸、異白胺酸、甲硫胺酸、苯丙胺酸、酪胺酸及色胺酸；及(ii)在對應於SEQ ID NO: 1之胺基酸殘基141之位置處的除纈胺酸以外之胺基酸為甲硫胺酸。在一些態樣中，(i)在對應於SEQ ID NO: 1之胺基酸殘基112之位置處的除白胺酸以外之胺基酸為色胺酸；及(ii)在對應於SEQ ID NO: 1之胺基酸殘基141之位置處的除纈胺酸以外之胺基酸為甲硫胺酸。

【0098】在某些態樣中，DP  $\beta$ 鏈進一步包含在對應於SEQ ID NO: 1之胺基酸殘基114之位置處的除纈胺酸以外之胺基酸。在一些態樣中，在對應於SEQ ID NO: 1之胺基酸殘基114之位置處的除纈胺酸以外之胺基酸係選自丙胺酸、異白胺酸、白胺酸、甲硫胺酸、苯丙胺酸、酪胺酸及色胺酸。在某些態樣中，在對應於SEQ ID NO: 1之胺基酸殘基114之位置處的除纈胺酸以外之胺基酸為甲硫胺酸。

【0099】在某些態樣中，DP  $\beta$ 鏈進一步包含在對應於SEQ ID NO: 1之胺基酸殘基158之位置處的除甲硫胺酸以外之胺基酸。在一些態樣中，在對應於SEQ ID NO: 1之胺基酸殘基158之位置處的除甲硫胺酸以外之胺基酸係選自丙胺酸、纈胺酸、異白胺酸、甲硫胺酸、苯丙胺酸、酪胺酸及色胺酸。在某些態樣中，在對應於SEQ ID NO: 1之胺

基酸殘基 158 之位置處的除甲硫胺酸以外之胺基酸為異白胺酸。

【0100】 在一些態樣中，DP  $\beta$  鏈包含 (i) 在對應於 SEQ ID NO: 1 之胺基酸殘基 112 之位置處的除白胺酸以外之胺基酸，及 (ii) 在對應於 SEQ ID NO: 1 之胺基酸殘基 114 之位置處的除纈胺酸以外之胺基酸。在一些態樣中，DP  $\beta$  鏈包含 (i) 在對應於 SEQ ID NO: 1 之胺基酸殘基 112 之位置處的除白胺酸以外之胺基酸，及 (ii) 在對應於 SEQ ID NO: 1 之胺基酸殘基 158 之位置處的除甲硫胺酸以外之胺基酸。

【0101】 在一些態樣中，DP  $\beta$  鏈包含 (i) 在對應於 SEQ ID NO: 1 之胺基酸殘基 112 之位置處的色胺酸，及 (ii) 在對應於 SEQ ID NO: 1 之胺基酸殘基 114 之位置處的甲硫胺酸。在一些態樣中，DP  $\beta$  鏈包含 (i) 在對應於 SEQ ID NO: 1 之胺基酸殘基 112 之位置處的色胺酸，及 (ii) 在對應於 SEQ ID NO: 1 之胺基酸殘基 158 之位置處的異白胺酸。

【0102】 在一些態樣中，DP  $\beta$  鏈包含 (i) 在對應於 SEQ ID NO: 1 之胺基酸殘基 141 之位置處的除纈胺酸以外之胺基酸，及 (ii) 在對應於 SEQ ID NO: 1 之胺基酸殘基 114 之位置處的除纈胺酸以外之胺基酸。在一些態樣中，DP  $\beta$  鏈包含 (i) 在對應於 SEQ ID NO: 1 之胺基酸殘基 141 之位置處的除纈胺酸以外之胺基酸，及 (ii) 在對應於 SEQ ID NO: 1 之胺基酸殘基 158 之位置處的除甲硫胺酸以外之胺基酸。

【0103】 在一些態樣中，DP  $\beta$  鏈包含 (i) 在對應於 SEQ ID NO: 1 之胺基酸殘基 141 之位置處的甲硫胺酸，及 (ii) 在

對應於SEQ ID NO: 1之胺基酸殘基114之位置處的除纈胺酸以外之胺基酸。在一些態樣中，DP  $\beta$ 鏈包含(i)在對應於SEQ ID NO: 1之胺基酸殘基141之位置處的甲硫胺酸，及(ii)在對應於SEQ ID NO: 1之胺基酸殘基158之位置處的異白胺酸。

【0104】在一些態樣中，DP  $\beta$ 鏈包含(i)在對應於SEQ ID NO: 1之胺基酸殘基112之位置處的除白胺酸以外之胺基酸，(ii)在對應於SEQ ID NO: 1之胺基酸殘基141之位置處的除纈胺酸以外之胺基酸，(iii)在對應於SEQ ID NO: 1之胺基酸殘基114之位置處的除纈胺酸以外之胺基酸，及(iv)在對應於SEQ ID NO: 1之胺基酸殘基158之位置處的除甲硫胺酸以外之胺基酸。

【0105】在一些態樣中，DP  $\beta$ 鏈包含(i)在對應於SEQ ID NO: 1之胺基酸殘基112之位置處的色胺酸，(ii)在對應於SEQ ID NO: 1之胺基酸殘基141之位置處的甲硫胺酸，(iii)在對應於SEQ ID NO: 1之胺基酸殘基114之位置處的甲硫胺酸，及(iv)在對應於SEQ ID NO: 1之胺基酸殘基158之位置處的異白胺酸。

【0106】在一些態樣中，DP  $\beta$ 鏈包含在對應於SEQ ID NO: 1之胺基酸殘基114之位置處的纈胺酸。在一些態樣中，DP  $\beta$ 鏈包含在對應於SEQ ID NO: 1之胺基酸殘基158之位置處的甲硫胺酸。在一些態樣中，DP  $\beta$ 鏈包含(i)在對應於SEQ ID NO: 1之胺基酸殘基112之位置處的除白胺酸以外之胺基酸；(ii)在對應於SEQ ID NO: 1之胺基酸殘基

141之位置處的除纈胺酸以外之胺基酸；及(iii)在對應於SEQ ID NO: 1之胺基酸殘基114之位置處的纈胺酸。在一些態樣中，DP  $\beta$ 鏈包含(i)在對應於SEQ ID NO: 1之胺基酸殘基112之位置處的除白胺酸以外之胺基酸，(ii)在對應於SEQ ID NO: 1之胺基酸殘基141之位置處的除纈胺酸以外之胺基酸，及(iii)在對應於SEQ ID NO: 1之胺基酸殘基158之位置處的甲硫胺酸。在一些態樣中，DP  $\beta$ 鏈包含(i)在對應於SEQ ID NO: 1之胺基酸殘基112之位置處的除白胺酸以外之胺基酸，(ii)在對應於SEQ ID NO: 1之胺基酸殘基141之位置處的除纈胺酸以外之胺基酸，(iii)在對應於SEQ ID NO: 1之胺基酸殘基114之位置處的纈胺酸，及(iv)在對應於SEQ ID NO: 1之胺基酸殘基158之位置處的甲硫胺酸。

【0107】 在一些態樣中，DP  $\beta$ 鏈包含(i)在對應於SEQ ID NO: 1之胺基酸殘基112之位置處的色胺酸，(ii)在對應於SEQ ID NO: 1之胺基酸殘基141之位置處的甲硫胺酸，及(iii)在對應於SEQ ID NO: 1之胺基酸殘基114之位置處的纈胺酸。在一些態樣中，DP  $\beta$ 鏈包含(i)在對應於SEQ ID NO: 1之胺基酸殘基112之位置處的色胺酸，(ii)在對應於SEQ ID NO: 1之胺基酸殘基141之位置處的甲硫胺酸，及(iii)在對應於SEQ ID NO: 1之胺基酸殘基158之位置處的甲硫胺酸。在一些態樣中，DP  $\beta$ 鏈包含(i)在對應於SEQ ID NO: 1之胺基酸殘基112之位置處的色胺酸，(ii)在對應於SEQ ID NO: 1之胺基酸殘基141之位置處的甲硫胺酸，(iii)

在對應於SEQ ID NO: 1之胺基酸殘基114之位置處的纈胺酸，及(iv)在對應於SEQ ID NO: 1之胺基酸殘基158之位置處的甲硫胺酸。

【0108】在一些態樣中，DP  $\beta$ 鏈包含(i)在對應於SEQ ID NO: 1之胺基酸殘基112之位置處的色胺酸，(ii)在對應於SEQ ID NO: 1之胺基酸殘基141之位置處的甲硫胺酸，(iii)在對應於SEQ ID NO: 1之胺基酸殘基114之位置處的甲硫胺酸，及(iv)在對應於SEQ ID NO: 1之胺基酸殘基158之位置處的異白胺酸。

【0109】在某些態樣中，與參考II類HLA分子相比，本文所述之DP  $\beta$ 鏈對CD4蛋白具有增加之親和力。在一些態樣中，參考II類HLA分子為具有野生型DP  $\beta$ 鏈之II類HLA分子。在一些態樣中，參考II類HLA分子為具有DP  $\beta$ 鏈之II類HLA分子，該DP  $\beta$ 鏈包含(i)在對應於SEQ ID NO: 1之胺基酸殘基112之位置處的白胺酸及/或(ii)在對應於SEQ ID NO: 1之胺基酸殘基141之位置處的纈胺酸。

【0110】在一些態樣中，對CD4之增加之親和力比參考II類HLA分子對CD4之親和力高出至少約1.5倍、至少約2倍、至少約3倍、至少約4倍、至少約5倍、至少約6倍、至少約7倍、至少約8倍、至少約9倍、至少約10倍、至少約15倍、至少約20倍、至少約25倍、至少約30倍、至少約35倍、至少約40倍、至少約45倍、至少約50倍、至少約75倍、至少約100倍、至少約200倍、至少約300倍、至少約400倍、至少約500倍、至少約1000倍、至少約1500倍、至



少約2000倍、至少約2500倍、至少約3000倍、至少約3500倍、至少約4000倍、至少約4500倍或至少約4000倍。

【0111】在一些態樣中，對CD4之增加之親和力比參考II類HLA分子對CD4之親和力高出至少約1.5倍至至少約5000倍、1.5倍至至少約4000倍、1.5倍至至少約3000倍、1.5倍至至少約2000倍、1.5倍至至少約1000倍、10倍至至少約5000倍、10倍至至少約4000倍、10倍至至少約3000倍、10倍至至少約2000倍、10倍至至少約1000倍、10倍至至少約900倍、10倍至至少約800倍、10倍至至少約700倍、10倍至至少約600倍、10倍至至少約500倍、10倍至至少約400倍、10倍至至少約300倍、10倍至至少約200倍、10倍至至少約100倍、100倍至至少約5000倍、100倍至至少約4000倍、100倍至至少約3000倍、100倍至至少約2000倍、100倍至至少約1000倍、100倍至至少約900倍、100倍至至少約800倍、100倍至至少約700倍、100倍至至少約600倍、100倍至至少約500倍、100倍至至少約400倍、100倍至至少約300倍、或100倍至至少約200倍。

【0112】在某些態樣中，DP β鏈包含選自以下之對偶基因：DPB1\*01、DPB1\*02、DPB1\*03、DPB1\*04、DPB1\*05、DPB1\*06、DPB1\*08、DPB1\*09、DPB1\*10、DPB1\*100、DPB1\*101、DPB1\*102、DPB1\*103、DPB1\*104、DPB1\*105、DPB1\*106、DPB1\*107、DPB1\*108、DPB1\*109、DPB1\*11、DPB1\*110、DPB1\*111、DPB1\*112、DPB1\*113、DPB1\*114、

DPB1\*115 、 DPB1\*116 、 DPB1\*117 、 DPB1\*118 、  
DPB1\*119 、 DPB1\*120 、 DPB1\*121 、 DPB1\*122 、  
DPB1\*123 、 DPB1\*124 、 DPB1\*125 、 DPB1\*126 、  
DPB1\*127 、 DPB1\*128 、 DPB1\*129 、 DPB1\*13 、  
DPB1\*130 、 DPB1\*131 、 DPB1\*132 、 DPB1\*133 、  
DPB1\*134 、 DPB1\*135 、 DPB1\*136 、 DPB1\*137 、  
DPB1\*138 、 DPB1\*139 、 DPB1\*14 、 DPB1\*140 、  
DPB1\*141 、 DPB1\*142 、 DPB1\*143 、 DPB1\*144 、  
DPB1\*145 、 DPB1\*146 、 DPB1\*147 、 DPB1\*148 、  
DPB1\*149 、 DPB1\*15 、 DPB1\*150 、 DPB1\*151 、  
DPB1\*152 、 DPB1\*153 、 DPB1\*154 、 DPB1\*155 、  
DPB1\*156 、 DPB1\*157 、 DPB1\*158 、 DPB1\*159 、  
DPB1\*16 、 DPB1\*160 、 DPB1\*161 、 DPB1\*162 、  
DPB1\*163 、 DPB1\*164 、 DPB1\*165 、 DPB1\*166 、  
DPB1\*167 、 DPB1\*168 、 DPB1\*169 、 DPB1\*17 、  
DPB1\*170 、 DPB1\*171 、 DPB1\*172 、 DPB1\*173 、  
DPB1\*174 、 DPB1\*175 、 DPB1\*176 、 DPB1\*177 、  
DPB1\*178 、 DPB1\*179 、 DPB1\*18 、 DPB1\*180 、  
DPB1\*181 、 DPB1\*182 、 DPB1\*183 、 DPB1\*184 、  
DPB1\*185 、 DPB1\*186 、 DPB1\*187 、 DPB1\*188 、  
DPB1\*189 、 DPB1\*19 、 DPB1\*190 、 DPB1\*191 、  
DPB1\*192 、 DPB1\*193 、 DPB1\*194 、 DPB1\*195 、  
DPB1\*196 、 DPB1\*197 、 DPB1\*198 、 DPB1\*199 、  
DPB1\*20 、 DPB1\*200 、 DPB1\*201 、 DPB1\*202 、

DPB1\*203 、 DPB1\*204 、 DPB1\*205 、 DPB1\*206 、  
DPB1\*207 、 DPB1\*208 、 DPB1\*209 、 DPB1\*21 、  
DPB1\*210 、 DPB1\*211 、 DPB1\*212 、 DPB1\*213 、  
DPB1\*214 、 DPB1\*215 、 DPB1\*216 、 DPB1\*217 、  
DPB1\*218 、 DPB1\*219 、 DPB1\*22 、 DPB1\*220 、  
DPB1\*221 、 DPB1\*222 、 DPB1\*223 、 DPB1\*224 、  
DPB1\*225 、 DPB1\*226 、 DPB1\*227 、 DPB1\*228 、  
DPB1\*229 、 DPB1\*23 、 DPB1\*230 、 DPB1\*231 、  
DPB1\*232 、 DPB1\*233 、 DPB1\*234 、 DPB1\*235 、  
DPB1\*236 、 DPB1\*237 、 DPB1\*238 、 DPB1\*239 、  
DPB1\*24 、 DPB1\*240 、 DPB1\*241 、 DPB1\*242 、  
DPB1\*243 、 DPB1\*244 、 DPB1\*245 、 DPB1\*246 、  
DPB1\*247 、 DPB1\*248 、 DPB1\*249 、 DPB1\*25 、  
DPB1\*250 、 DPB1\*251 、 DPB1\*252 、 DPB1\*253 、  
DPB1\*254 、 DPB1\*255 、 DPB1\*256 、 DPB1\*257 、  
DPB1\*258 、 DPB1\*259 、 DPB1\*26 、 DPB1\*260 、  
DPB1\*261 、 DPB1\*262 、 DPB1\*263 、 DPB1\*264 、  
DPB1\*265 、 DPB1\*266 、 DPB1\*267 、 DPB1\*268 、  
DPB1\*269 、 DPB1\*27 、 DPB1\*270 、 DPB1\*271 、  
DPB1\*272 、 DPB1\*273 、 DPB1\*274 、 DPB1\*275 、  
DPB1\*276 、 DPB1\*277 、 DPB1\*278 、 DPB1\*279 、  
DPB1\*28 、 DPB1\*280 、 DPB1\*281 、 DPB1\*282 、  
DPB1\*283 、 DPB1\*284 、 DPB1\*285 、 DPB1\*286 、  
DPB1\*287 、 DPB1\*288 、 DPB1\*289 、 DPB1\*29 、

DPB1\*290 、 DPB1\*291 、 DPB1\*292 、 DPB1\*293 、  
DPB1\*294 、 DPB1\*295 、 DPB1\*296 、 DPB1\*297 、  
DPB1\*298 、 DPB1\*299 、 DPB1\*300 、 DPB1\*300 、  
DPB1\*301 、 DPB1\*302 、 DPB1\*303 、 DPB1\*304 、  
DPB1\*305 、 DPB1\*306 、 DPB1\*307 、 DPB1\*308 、  
DPB1\*309 、 DPB1\*310 、 DPB1\*310 、 DPB1\*311 、  
DPB1\*312 、 DPB1\*313 、 DPB1\*314 、 DPB1\*315 、  
DPB1\*316 、 DPB1\*317 、 DPB1\*318 、 DPB1\*319 、  
DPB1\*320 、 DPB1\*320 、 DPB1\*321 、 DPB1\*322 、  
DPB1\*323 、 DPB1\*324 、 DPB1\*325 、 DPB1\*326 、  
DPB1\*327 、 DPB1\*328 、 DPB1\*329 、 DPB1\*330 、  
DPB1\*330 、 DPB1\*331 、 DPB1\*332 、 DPB1\*333 、  
DPB1\*334 、 DPB1\*335 、 DPB1\*336 、 DPB1\*337 、  
DPB1\*338 、 DPB1\*339 、 DPB1\*340 、 DPB1\*340 、  
DPB1\*341 、 DPB1\*342 、 DPB1\*343 、 DPB1\*344 、  
DPB1\*345 、 DPB1\*346 、 DPB1\*347 、 DPB1\*348 、  
DPB1\*349 、 DPB1\*350 、 DPB1\*350 、 DPB1\*351 、  
DPB1\*352 、 DPB1\*353 、 DPB1\*354 、 DPB1\*355 、  
DPB1\*356 、 DPB1\*357 、 DPB1\*358 、 DPB1\*359 、  
DPB1\*360 、 DPB1\*360 、 DPB1\*361 、 DPB1\*362 、  
DPB1\*363 、 DPB1\*364 、 DPB1\*365 、 DPB1\*366 、  
DPB1\*367 、 DPB1\*368 、 DPB1\*369 、 DPB1\*370 、  
DPB1\*370 、 DPB1\*371 、 DPB1\*372 、 DPB1\*373 、  
DPB1\*374 、 DPB1\*375 、 DPB1\*376 、 DPB1\*377 、

DPB1\*378 、 DPB1\*379 、 DPB1\*38 、 DPB1\*380 、  
DPB1\*381 、 DPB1\*382 、 DPB1\*383 、 DPB1\*384 、  
DPB1\*385 、 DPB1\*386 、 DPB1\*387 、 DPB1\*388 、  
DPB1\*389 、 DPB1\*39 、 DPB1\*390 、 DPB1\*391 、  
DPB1\*392 、 DPB1\*393 、 DPB1\*394 、 DPB1\*395 、  
DPB1\*396 、 DPB1\*397 、 DPB1\*398 、 DPB1\*399 、  
DPB1\*40 、 DPB1\*400 、 DPB1\*401 、 DPB1\*402 、  
DPB1\*403 、 DPB1\*404 、 DPB1\*405 、 DPB1\*406 、  
DPB1\*407 、 DPB1\*408 、 DPB1\*409 、 DPB1\*41 、  
DPB1\*410 、 DPB1\*411 、 DPB1\*412 、 DPB1\*413 、  
DPB1\*414 、 DPB1\*415 、 DPB1\*416 、 DPB1\*417 、  
DPB1\*418 、 DPB1\*419 、 DPB1\*420 、 DPB1\*421 、  
DPB1\*422 、 DPB1\*423 、 DPB1\*424 、 DPB1\*425 、  
DPB1\*426 、 DPB1\*427 、 DPB1\*428 、 DPB1\*429 、  
DPB1\*430 、 DPB1\*431 、 DPB1\*432 、 DPB1\*433 、  
DPB1\*434 、 DPB1\*435 、 DPB1\*436 、 DPB1\*437 、  
DPB1\*438 、 DPB1\*439 、 DPB1\*44 、 DPB1\*440 、  
DPB1\*441 、 DPB1\*442 、 DPB1\*443 、 DPB1\*444 、  
DPB1\*445 、 DPB1\*446 、 DPB1\*447 、 DPB1\*448 、  
DPB1\*449 、 DPB1\*45 、 DPB1\*450 、 DPB1\*451 、  
DPB1\*452 、 DPB1\*453 、 DPB1\*454 、 DPB1\*455 、  
DPB1\*456 、 DPB1\*457 、 DPB1\*458 、 DPB1\*459 、  
DPB1\*46 、 DPB1\*460 、 DPB1\*461 、 DPB1\*462 、  
DPB1\*463 、 DPB1\*464 、 DPB1\*465 、 DPB1\*466 、

DPB1\*467 、 DPB1\*468 、 DPB1\*469 、 DPB1\*47 、  
DPB1\*470 、 DPB1\*471 、 DPB1\*472 、 DPB1\*473 、  
DPB1\*474 、 DPB1\*475 、 DPB1\*476 、 DPB1\*477 、  
DPB1\*478 、 DPB1\*479 、 DPB1\*48 、 DPB1\*480 、  
DPB1\*481 、 DPB1\*482 、 DPB1\*483 、 DPB1\*484 、  
DPB1\*485 、 DPB1\*486 、 DPB1\*487 、 DPB1\*488 、  
DPB1\*489 、 DPB1\*49 、 DPB1\*490 、 DPB1\*491 、  
DPB1\*492 、 DPB1\*493 、 DPB1\*494 、 DPB1\*495 、  
DPB1\*496 、 DPB1\*497 、 DPB1\*498 、 DPB1\*499 、  
DPB1\*50 、 DPB1\*500 、 DPB1\*501 、 DPB1\*502 、  
DPB1\*503 、 DPB1\*504 、 DPB1\*505 、 DPB1\*506 、  
DPB1\*507 、 DPB1\*508 、 DPB1\*509 、 DPB1\*51 、  
DPB1\*510 、 DPB1\*511 、 DPB1\*512 、 DPB1\*513 、  
DPB1\*514 、 DPB1\*515 、 DPB1\*516 、 DPB1\*517 、  
DPB1\*518 、 DPB1\*519 、 DPB1\*52 、 DPB1\*520 、  
DPB1\*521 、 DPB1\*522 、 DPB1\*523 、 DPB1\*524 、  
DPB1\*525 、 DPB1\*526 、 DPB1\*527 、 DPB1\*528 、  
DPB1\*529 、 DPB1\*53 、 DPB1\*530 、 DPB1\*531 、  
DPB1\*532 、 DPB1\*533 、 DPB1\*534 、 DPB1\*535 、  
DPB1\*536 、 DPB1\*537 、 DPB1\*538 、 DPB1\*539 、  
DPB1\*54 、 DPB1\*540 、 DPB1\*541 、 DPB1\*542 、  
DPB1\*543 、 DPB1\*544 、 DPB1\*545 、 DPB1\*546 、  
DPB1\*547 、 DPB1\*548 、 DPB1\*549 、 DPB1\*55 、  
DPB1\*550 、 DPB1\*551 、 DPB1\*552 、 DPB1\*553 、

DPB1\*554 、 DPB1\*555 、 DPB1\*556 、 DPB1\*557 、  
DPB1\*558 、 DPB1\*559 、 DPB1\*560 、 DPB1\*561 、  
DPB1\*562 、 DPB1\*563 、 DPB1\*564 、  
DPB1\*565 、 DPB1\*566 、 DPB1\*567 、 DPB1\*568 、  
DPB1\*569 、 DPB1\*570 、 DPB1\*571 、 DPB1\*572 、  
DPB1\*573 、 DPB1\*574 、 DPB1\*575 、  
DPB1\*576 、 DPB1\*577 、 DPB1\*578 、 DPB1\*579 、  
DPB1\*580 、 DPB1\*581 、 DPB1\*582 、  
DPB1\*583 、 DPB1\*584 、 DPB1\*585 、 DPB1\*586 、  
DPB1\*587 、 DPB1\*588 、 DPB1\*589 、 DPB1\*590 、  
DPB1\*591 、 DPB1\*592 、 DPB1\*593 、  
DPB1\*594 、 DPB1\*595 、 DPB1\*596 、 DPB1\*597 、  
DPB1\*598 、 DPB1\*599 、 DPB1\*600 、 DPB1\*601 、  
DPB1\*602 、 DPB1\*603 、 DPB1\*604 、  
DPB1\*605 、 DPB1\*606 、 DPB1\*607 、 DPB1\*608 、  
DPB1\*609 、 DPB1\*610 、 DPB1\*611 、  
DPB1\*612 、 DPB1\*613 、 DPB1\*614 、 DPB1\*615 、  
DPB1\*616 、 DPB1\*617 、 DPB1\*618 、 DPB1\*619 、  
DPB1\*620 、 DPB1\*621 、 DPB1\*622 、  
DPB1\*623 、 DPB1\*624 、 DPB1\*625 、 DPB1\*626 、  
DPB1\*627 、 DPB1\*628 、 DPB1\*629 、 DPB1\*630 、  
DPB1\*631 、 DPB1\*632 、 DPB1\*633 、  
DPB1\*634 、 DPB1\*635 、 DPB1\*636 、 DPB1\*637 、  
DPB1\*638 、 DPB1\*639 、 DPB1\*640 、

DPB1\*641 、 DPB1\*642 、 DPB1\*643 、 DPB1\*644 、  
 DPB1\*645 、 DPB1\*646 、 DPB1\*647 、 DPB1\*648 、  
 DPB1\*649 、 DPB1\*65 、 DPB1\*650 、 DPB1\*651 、  
 DPB1\*652 、 DPB1\*653 、 DPB1\*654 、 DPB1\*655 、  
 DPB1\*656 、 DPB1\*657 、 DPB1\*658 、 DPB1\*659 、  
 DPB1\*66 、 DPB1\*660 、 DPB1\*661 、 DPB1\*662 、  
 DPB1\*663 、 DPB1\*664 、 DPB1\*665 、 DPB1\*666 、  
 DPB1\*667 、 DPB1\*668 、 DPB1\*669 、 DPB1\*67 、  
 DPB1\*670 、 DPB1\*671 、 DPB1\*672 、 DPB1\*673 、  
 DPB1\*674 、 DPB1\*675 、 DPB1\*676 、 DPB1\*677 、  
 DPB1\*678 、 DPB1\*679 、 DPB1\*68 、 DPB1\*680 、  
 DPB1\*681 、 DPB1\*682 、 DPB1\*683 、 DPB1\*684 、  
 DPB1\*685 、 DPB1\*686 、 DPB1\*687 、 DPB1\*688 、  
 DPB1\*689 、 DPB1\*69 、 DPB1\*690 、 DPB1\*691 、  
 DPB1\*692 、 DPB1\*693 、 DPB1\*694 、 DPB1\*695 、  
 DPB1\*696 、 DPB1\*697 、 DPB1\*698 、 DPB1\*699 、  
 DPB1\*70 、 DPB1\*700 、 DPB1\*701 、 DPB1\*702 、  
 DPB1\*703 、 DPB1\*704 、 DPB1\*705 、 DPB1\*706 、  
 DPB1\*707 、 DPB1\*708 、 DPB1\*709 、 DPB1\*71 、  
 DPB1\*710 、 DPB1\*711 、 DPB1\*712 、 DPB1\*713 、  
 DPB1\*714 、 DPB1\*715 、 DPB1\*716 、 DPB1\*717 、  
 DPB1\*718 、 DPB1\*719 、 DPB1\*72 、 DPB1\*720 、  
 DPB1\*721 、 DPB1\*722 、 DPB1\*723 、 DPB1\*724 、  
 DPB1\*725 、 DPB1\*726 、 DPB1\*727 、 DPB1\*728 、



DPB1\*729 、 DPB1\*73 、 DPB1\*730 、 DPB1\*731 、  
DPB1\*732 、 DPB1\*733 、 DPB1\*734 、 DPB1\*735 、  
DPB1\*736 、 DPB1\*737 、 DPB1\*738 、 DPB1\*739 、  
DPB1\*74 、 DPB1\*740 、 DPB1\*741 、 DPB1\*742 、  
DPB1\*743 、 DPB1\*744 、 DPB1\*745 、 DPB1\*746 、  
DPB1\*747 、 DPB1\*748 、 DPB1\*749 、 DPB1\*75 、  
DPB1\*750 、 DPB1\*751 、 DPB1\*752 、 DPB1\*753 、  
DPB1\*754 、 DPB1\*755 、 DPB1\*756 、 DPB1\*757 、  
DPB1\*758 、 DPB1\*759 、 DPB1\*76 、 DPB1\*760 、  
DPB1\*761 、 DPB1\*762 、 DPB1\*763 、 DPB1\*764 、  
DPB1\*765 、 DPB1\*766 、 DPB1\*767 、 DPB1\*768 、  
DPB1\*769 、 DPB1\*77 、 DPB1\*770 、 DPB1\*771 、  
DPB1\*772 、 DPB1\*773 、 DPB1\*774 、 DPB1\*775 、  
DPB1\*776 、 DPB1\*777 、 DPB1\*778 、 DPB1\*779 、  
DPB1\*78 、 DPB1\*780 、 DPB1\*781 、 DPB1\*782 、  
DPB1\*783 、 DPB1\*784 、 DPB1\*785 、 DPB1\*786 、  
DPB1\*787 、 DPB1\*788 、 DPB1\*789 、 DPB1\*79 、  
DPB1\*790 、 DPB1\*791 、 DPB1\*792 、 DPB1\*794 、  
DPB1\*795 、 DPB1\*796 、 DPB1\*797 、 DPB1\*798 、  
DPB1\*799 、 DPB1\*80 、 DPB1\*800 、 DPB1\*801 、  
DPB1\*802 、 DPB1\*803 、 DPB1\*804 、 DPB1\*805 、  
DPB1\*806 、 DPB1\*807 、 DPB1\*808 、 DPB1\*809 、  
DPB1\*81 、 DPB1\*810 、 DPB1\*811 、 DPB1\*812 、  
DPB1\*813 、 DPB1\*814 、 DPB1\*815 、 DPB1\*816 、

DPB1\*817 、 DPB1\*818 、 DPB1\*819 、 DPB1\*82 、  
DPB1\*820 、 DPB1\*821 、 DPB1\*822 、 DPB1\*823 、  
DPB1\*824 、 DPB1\*825 、 DPB1\*826 、 DPB1\*827 、  
DPB1\*828 、 DPB1\*829 、 DPB1\*83 、 DPB1\*830 、  
DPB1\*831 、 DPB1\*832 、 DPB1\*833 、 DPB1\*834 、  
DPB1\*835 、 DPB1\*836 、 DPB1\*837 、 DPB1\*838 、  
DPB1\*839 、 DPB1\*84 、 DPB1\*840 、 DPB1\*841 、  
DPB1\*842 、 DPB1\*843 、 DPB1\*844 、 DPB1\*845 、  
DPB1\*846 、 DPB1\*847 、 DPB1\*848 、 DPB1\*849 、  
DPB1\*85 、 DPB1\*850 、 DPB1\*851 、 DPB1\*852 、  
DPB1\*853 、 DPB1\*854 、 DPB1\*855 、 DPB1\*856 、  
DPB1\*857 、 DPB1\*858 、 DPB1\*859 、 DPB1\*86 、  
DPB1\*860 、 DPB1\*861 、 DPB1\*862 、 DPB1\*863 、  
DPB1\*864 、 DPB1\*865 、 DPB1\*866 、 DPB1\*867 、  
DPB1\*868 、 DPB1\*869 、 DPB1\*87 、 DPB1\*870 、  
DPB1\*871 、 DPB1\*872 、 DPB1\*873 、 DPB1\*874 、  
DPB1\*875 、 DPB1\*876 、 DPB1\*877 、 DPB1\*878 、  
DPB1\*879 、 DPB1\*88 、 DPB1\*880 、 DPB1\*881 、  
DPB1\*882 、 DPB1\*883 、 DPB1\*884 、 DPB1\*885 、  
DPB1\*886 、 DPB1\*887 、 DPB1\*888 、 DPB1\*889 、  
DPB1\*89 、 DPB1\*890 、 DPB1\*891 、 DPB1\*892 、  
DPB1\*893 、 DPB1\*894 、 DPB1\*895 、 DPB1\*896 、  
DPB1\*897 、 DPB1\*898 、 DPB1\*899 、 DPB1\*90 、  
DPB1\*900 、 DPB1\*901 、 DPB1\*902 、 DPB1\*903 、

DPB1\*904 、 DPB1\*905 、 DPB1\*906 、 DPB1\*907 、  
 DPB1\*908 、 DPB1\*909 、 DPB1\*91 、 DPB1\*910 、  
 DPB1\*911 、 DPB1\*912 、 DPB1\*913 、 DPB1\*914 、  
 DPB1\*915 、 DPB1\*916 、 DPB1\*917 、 DPB1\*918 、  
 DPB1\*919 、 DPB1\*92 、 DPB1\*920 、 DPB1\*921 、  
 DPB1\*922 、 DPB1\*923 、 DPB1\*924 、 DPB1\*925 、  
 DPB1\*926 、 DPB1\*927 、 DPB1\*928 、 DPB1\*929 、  
 DPB1\*93 、 DPB1\*930 、 DPB1\*931 、 DPB1\*932 、  
 DPB1\*933 、 DPB1\*934 、 DPB1\*935 、 DPB1\*936 、  
 DPB1\*937 、 DPB1\*938 、 DPB1\*939 、 DPB1\*94 、  
 DPB1\*940 、 DPB1\*941 、 DPB1\*942 、 DPB1\*943 、  
 DPB1\*944 、 DPB1\*945 、 DPB1\*946 、 DPB1\*947 、  
 DPB1\*948 、 DPB1\*949 、 DPB1\*95 、 DPB1\*950 、  
 DPB1\*951 、 DPB1\*952 、 DPB1\*953 、 DPB1\*954 、  
 DPB1\*955 、 DPB1\*956 、 DPB1\*957 、 DPB1\*958 、  
 DPB1\*959 、 DPB1\*96 、 DPB1\*960 、 DPB1\*961 、  
 DPB1\*962 、 DPB1\*963 、 DPB1\*964 、 DPB1\*965 、  
 DPB1\*97、DPB1\*98及DPB1\*99。在一些態樣中，DP β鏈  
 包含 HLA-DPB1\*01 、 HLA-DPB1\*02 、 HLA-DPB1\*03 、  
 HLA-DPB1\*04 、 HLA-DPB1\*05 、 HLA-DPB1\*06 、 HLA-  
 DPB1\*08或HLA-DPB1\*09對偶基因。在某些態樣中，DP β  
 鏈包含HLA-DPB1\*04對偶基因。在特定態樣中，DP β鏈包  
 含HLA-DPB1\*04:01對偶基因。

【0113】在某些態樣中，II類MHC分子包含DP β鏈，

該 DP  $\beta$  鏈包含與 SEQ ID NO: 3 具有至少約 70%、至少約 75%、至少約 80%、至少約 85%、至少約 90%、至少約 95%、至少約 96%、至少約 97%、至少約 98%、至少約 99% 或約 100% 序列一致性之胺基酸序列，其中 DP  $\beta$  鏈包含在對應於 SEQ ID NO: 1 之胺基酸殘基 112 之位置處的色胺酸，且其中 DP  $\beta$  鏈包含在對應於 SEQ ID NO: 1 之胺基酸殘基 141 之位置處的甲硫胺酸。在某些態樣中，II 類 MHC 分子包含 DP  $\beta$  鏈，該 DP  $\beta$  鏈包含與 SEQ ID NO: 3 具有至少約 70%、至少約 75%、至少約 80%、至少約 85%、至少約 90%、至少約 95%、至少約 96%、至少約 97%、至少約 98%、至少約 99% 或約 100% 序列一致性之胺基酸序列，其中 DP  $\beta$  鏈包含：(i) 在對應於 SEQ ID NO: 1 之胺基酸殘基 112 之位置處的色胺酸，(ii) 在對應於 SEQ ID NO: 1 之胺基酸殘基 141 之位置處的甲硫胺酸，(iii) 在對應於 SEQ ID NO: 1 之胺基酸殘基 114 之位置處的纈胺酸，及 (iv) 在對應於 SEQ ID NO: 1 之胺基酸殘基 158 之位置處的甲硫胺酸。在某些態樣中，II 類 MHC 分子包含 DP  $\beta$  鏈，該 DP  $\beta$  鏈包含 SEQ ID NO: 3 所示之胺基酸序列。

## II.A.2. II 類 MHC $\alpha$ 鏈

【0114】在本揭示案之一些態樣中，II 類 MHC 分子進一步包含  $\alpha$  鏈。在一些態樣中， $\alpha$  鏈為野生型  $\alpha$  鏈。在一些態樣中， $\alpha$  鏈為 DP  $\alpha$  鏈。任何 DP  $\alpha$  鏈皆可用於本揭示案之組合物及方法中。在一些態樣中，DP  $\alpha$  鏈包含 HLA-

DPA1\*01 、 HLA-DPA1\*02 、 HLA-DPA1\*03 或 HLA-DPA1\*04 對偶基因。在某些態樣中，DP  $\alpha$  鏈包含 HLA-DPA1\*01 對偶基因。在某些態樣中，DP  $\alpha$  鏈包含 HLA-DPA1\*02 對偶基因。在某些態樣中，DP  $\alpha$  鏈包含 HLA-DPA1\*03 對偶基因。在某些態樣中，DP  $\alpha$  鏈包含 HLA-DPA1\*04 對偶基因。

【0115】在某些態樣中，DP  $\alpha$  鏈係選自

DPA1\*01:03:01:01、DPA1\*01:03:01:02、  
DPA1\*01:03:01:03、DPA1\*01:03:01:04、  
DPA1\*01:03:01:05、DPA1\*01:03:01:06、  
DPA1\*01:03:01:07、DPA1\*01:03:01:08、  
DPA1\*01:03:01:09、DPA1\*01:03:01:10、  
DPA1\*01:03:01:11、DPA1\*01:03:01:12、  
DPA1\*01:03:01:13、DPA1\*01:03:01:14、  
DPA1\*01:03:01:15、DPA1\*01:03:01:16、  
DPA1\*01:03:01:17、DPA1\*01:03:01:18Q、  
DPA1\*01:03:01:19、DPA1\*01:03:01:20、  
DPA1\*01:03:01:21、DPA1\*01:03:01:22、  
DPA1\*01:03:01:23、DPA1\*01:03:02、DPA1\*01:03:03、  
DPA1\*01:03:04、DPA1\*01:03:05、DPA1\*01:03:06、  
DPA1\*01:03:07、DPA1\*01:03:08、DPA1\*01:03:09、  
DPA1\*01:04、DPA1\*01:05、DPA1\*01:06:01、  
DPA1\*01:06:02、DPA1\*01:07、DPA1\*01:08、  
DPA1\*01:09、DPA1\*01:10、DPA1\*01:11、DPA1\*01:12、

DPA1\*01:13、DPA1\*01:14、DPA1\*01:15、DPA1\*01:16、  
DPA1\*01:17、DPA1\*01:18、DPA1\*01:19、  
DPA1\*02:01:01:01、DPA1\*02:01:01:02、  
DPA1\*02:01:01:03、DPA1\*02:01:01:04、  
DPA1\*02:01:01:05、DPA1\*02:01:01:06、  
DPA1\*02:01:01:07、DPA1\*02:01:01:08、  
DPA1\*02:01:01:09、DPA1\*02:01:01:10、  
DPA1\*02:01:01:11、DPA1\*02:01:02:01、  
DPA1\*02:01:02:02、DPA1\*02:01:03、DPA1\*02:01:04、  
DPA1\*02:01:05、DPA1\*02:01:06、DPA1\*02:01:07、  
DPA1\*02:01:08:01、DPA1\*02:01:08:02、  
DPA1\*02:02:02:01、DPA1\*02:02:02:02、  
DPA1\*02:02:02:03、DPA1\*02:02:02:04、  
DPA1\*02:02:02:05、DPA1\*02:02:03、DPA1\*02:02:04、  
DPA1\*02:02:05、DPA1\*02:02:06、DPA1\*02:03、  
DPA1\*02:04、DPA1\*02:05、DPA1\*02:06、  
DPA1\*02:07:01:01、DPA1\*02:07:01:02、  
DPA1\*02:07:01:03、DPA1\*02:08、DPA1\*02:09、  
DPA1\*02:10、DPA1\*02:11、DPA1\*02:12、  
DPA1\*02:13N、DPA1\*02:14、DPA1\*02:15、  
DPA1\*02:16、DPA1\*03:01:01:01、DPA1\*03:01:01:02、  
DPA1\*03:01:01:03、DPA1\*03:01:01:04、  
DPA1\*03:01:01:05、DPA1\*03:01:02、DPA1\*03:02、  
DPA1\*03:03、DPA1\*03:04、DPA1\*04:01:01:01、

DPA1\*04:01:01:02、DPA1\*04:01:01:03、DPA1\*04:02或其任何組合。

### II.A.3. 信號肽

【0116】在一些態樣中，DP  $\beta$ 鏈及/或DP  $\alpha$ 鏈進一步包含信號肽。此項技術中已知之任何信號肽皆可用於本文所揭示之組合物及方法中。在一些態樣中，DP  $\beta$ 鏈信號肽與DP  $\alpha$ 信號肽相同。在一些態樣中，DP  $\beta$ 鏈信號肽不同於DP  $\alpha$ 信號肽。

【0117】在一些態樣中，信號肽來源於原生信號肽。在一些態樣中，信號肽來源於天然存在之DP  $\beta$ 鏈信號肽。在一些態樣中，信號肽包含天然存在之DP  $\beta$ 鏈信號肽。在一些態樣中，信號肽來源於天然存在之DP  $\alpha$ 鏈信號肽。在一些態樣中，信號肽包含天然存在之DP  $\alpha$ 鏈信號肽。在一些態樣中，信號肽來源於絲纖維蛋白輕鏈(FibL)信號肽。在一些態樣中，信號肽包含SEQ ID NO: 9。在一些態樣中，信號肽為合成的。

### II.A.4. 跨膜結構域

【0118】在一些態樣中，DP  $\beta$ 鏈及/或DP  $\alpha$ 鏈進一步包含跨膜結構域。跨膜結構域可為任何長度及任何來源。在一些態樣中，跨膜結構域之長度為至少約1個至至少約50個胺基酸。在一些態樣中，跨膜結構域來源於天然存在之跨膜結構域。在一些態樣中，跨膜結構域包含天然存在

之跨膜結構域。在一些態樣中，跨膜結構域來源於天然存在之HLA跨膜結構域。在一些態樣中，跨膜結構域包含天然存在之HLA跨膜結構域。在一些態樣中，跨膜結構域來源於天然存在之DP  $\beta$ 鏈跨膜結構域。在一些態樣中，跨膜結構域包含天然存在之DP  $\beta$ 鏈跨膜結構域。在一些態樣中，跨膜結構域來源於天然存在之DP  $\alpha$ 鏈跨膜結構域。在一些態樣中，跨膜結構域包含天然存在之DP  $\alpha$ 鏈跨膜結構域。

#### II.A.5. 白胺酸拉鏈

【0119】在一些態樣中，DP  $\beta$ 鏈及/或DP  $\alpha$ 鏈進一步包含一或多個白胺酸拉鏈(LZip)序列。此項技術中已知之任何LZip序列皆可用於本文所揭示之組合物及方法中。在一些態樣中，DP  $\beta$ 鏈及/或DP  $\alpha$ 鏈包含酸性LZip ( $\alpha$ LZip)、鹼性LZip ( $\beta$ LZip)或兩者。在一些態樣中，一或多個LZip序列來源於天然存在之LZip序列。在一些態樣中，一或多個LZip序列包含天然存在之LZip序列。在一些態樣中，一或多個LZip序列為合成的。在某些態樣中，一或多個LZip序列包含SEQ ID NO: 4 (表1)所示之LZip序列。

#### II.A.6. 連接子

【0120】在一些態樣中，適用於本揭示案之DP  $\beta$ 鏈及/或DP  $\alpha$ 鏈進一步包含連接子。此項技術中已知之任何連接子皆可用於本文所揭示之組合物及方法中。在某些態樣



中，連接子包括 Gly/Ser 連接子。在一些態樣中，連接子包含選自 GlySer、Gly<sub>2</sub>Ser、Gly<sub>3</sub>Ser 及 Gly<sub>4</sub>Ser 之胺基酸序列。在一些態樣中，連接子位於 DP  $\alpha$  鏈或 DP  $\beta$  鏈之細胞外結構域之 N 端。在一些態樣中，連接子位於 DP  $\alpha$  鏈或 DP  $\beta$  鏈之細胞外結構域之 C 端。在一些態樣中，連接子位於 DP  $\alpha$  鏈或 DP  $\beta$  鏈之細胞外結構域與跨膜結構域之間。在一些態樣中，連接子位於 DP  $\alpha$  鏈或 DP  $\beta$  鏈之細胞外結構域與一或多個 LZip 序列之間。在一些態樣中，連接子位於 DP  $\alpha$  鏈或 DP  $\beta$  鏈之細胞外結構域與信號肽之間。

【0121】任何長度之連接子皆可用於本文所揭示之組合物及方法中。在一些態樣中，連接子之長度為至少一個胺基酸。在一些態樣中，連接子之長度為至少約 1 個至至少約 100 個、至少約 1 個至至少約 90 個、至少約 1 個至至少約 80 個、至少約 1 個至至少約 70 個、至少約 1 個至至少約 60 個、至少約 1 個至至少約 50 個、至少約 1 個至至少約 40 個、至少約 1 個至至少約 30 個、至少約 1 個至至少約 20 個、至少約 1 個至至少約 15 個、至少約 1 個至至少約 14 個、至少約 1 個至至少約 13 個、至少約 1 個至至少約 12 個、至少約 1 個至至少約 11 個、至少約 1 個至至少約 10 個、至少約 1 個至至少約 9 個、至少約 1 個至至少約 8 個、至少約 1 個至至少約 7 個、至少約 1 個至至少約 6 個、至少約 1 個至至少約 5 個、至少約 1 個至至少約 4 個、至少約 1 個至至少約 3 個胺基酸。

【0122】在一些態樣中，連接子之長度為至少約 1 個、至少約 2 個、至少約 3 個、至少約 4 個、至少約 5 個、至

少約6個、至少約7個、至少約8個、至少約9個、至少約10個、至少約11個、至少約12個、至少約13個、至少約14個、至少約15個、至少約20個、至少約30個、至少約40個、至少約50個、至少約60個、至少約70個、至少約80個、至少約90個、至少約100個胺基酸。在某些態樣中，連接子之長度為約3個胺基酸。在某些態樣中，連接子之長度為約4個胺基酸。在某些態樣中，連接子之長度為約5個胺基酸。

## II.B. 細胞

【0123】在本揭示案之某些態樣中，本揭示案之II類MHC分子與細胞膜連接或締合。在某些態樣中，II類MHC分子之 $\beta$ 鏈與細胞膜連接或締合。在某些態樣中，II類MHC分子之 $\alpha$ 鏈與細胞膜連接或締合。在某些態樣中，II類MHC分子之 $\alpha$ 鏈及 $\beta$ 鏈與細胞膜連接或締合。

【0124】本揭示案之某些態樣係關於包含本文所揭示之II類MHC分子之細胞。任何細胞皆可用於本文所述之組合物中。在某些態樣中，細胞為哺乳動物細胞。在一些態樣中，細胞為昆蟲細胞。在一些態樣中，細胞來源於健康細胞，例如健康纖維母細胞。在一些態樣中，細胞來源於腫瘤細胞。適用於本揭示案之細胞之非限制性實例包括K562細胞、T2細胞、HEK293細胞、HEK293T細胞、A375細胞、SK-MEL-28細胞、Me275細胞、COS細胞、纖維母細胞、腫瘤細胞或其任何組合。在某些態樣中，細胞為

Hasan等人, *Adv. Genet. Eng.* 4(3):130 (2015)中所揭示之任何細胞，其以全文引用之方式併入本文中。

【0125】在某些態樣中，細胞為專職 APC。在某些態樣中，細胞為巨噬細胞、B細胞、樹突細胞或其任何組合。

【0126】在某些態樣中，細胞缺乏一或多種 II 類 MHC 對偶基因之內源性表現。在一些態樣中，細胞缺乏 HLA-DP 對偶基因之內源性表現。在一些態樣中，細胞缺乏 HLA-DP  $\alpha$  鏈對偶基因之內源性表現。在一些態樣中，細胞缺乏 HLA-DP  $\beta$  鏈對偶基因之內源性表現。

## II.C. 可溶性 II 類 MHC 分子

【0127】在某些態樣中，II 類 MHC 分子不與細胞膜締合，例如，II 類 MHC 分子呈可溶形式。如本文所用，可溶性 II 類 MHC 分子包括本文所述之不與細胞膜締合之任何 II 類 MHC 分子或其一部分。在某些態樣中，II 類 MHC 分子或其一部分未結合至任何膜。在一些態樣中，II 類 MHC 分子或其一部分結合至惰性粒子。在一些態樣中，II 類 MHC 分子或其一部分結合至細胞外囊泡之膜。在一些態樣中，II 類 MHC 分子結合至人工膜或人工表面，例如陣列板之表面。

【0128】此項技術中已知之任何惰性粒子皆可用於本揭示案之組合物及方法中。在一些態樣中，惰性粒子為珠粒。在一些態樣中，珠粒為玻璃珠粒、乳膠珠粒、金屬珠

粒或其任何組合。在一些態樣中，惰性粒子為奈米粒子(NP)。此項技術中已知之任何NP皆可用於本揭示案之組合物及方法中。在某些態樣中，奈米粒子係選自聚乙二醇化氧化鐵、殼聚醣、右旋糖酐、明膠、海藻酸鹽、脂質體、澱粉、支鏈聚合物、碳基載體、聚乳酸、聚(氰基)丙烯酸酯、聚乙烯亞胺、嵌段共聚物、聚己內酯、SPIONS、USPIONS、Cd/Zn-硒化物或二氧化矽奈米粒子。在特定態樣中，奈米粒子為聚乙二醇化氧化鐵奈米粒子。適用於本文所揭示之組合物及方法中之奈米粒子之非限制性實例包括De Jong及Borm, *Int. J. Nanomedicine* 3(2):133-49 (2008)及Umeshappa等人, *Nat. Commun.* 10(1):2150 (2019年5月14日)中所陳述之彼等奈米粒子，其各自以全文引用之方式併入本文中。

【0129】在一些態樣中，II類MHC分子包含全長II類MHC分子之片段，其中 $\alpha$ 鏈之跨膜結構域及/或 $\beta$ 鏈之跨膜結構域之一或多個胺基酸已刪除。在一些態樣中，II類MHC分子包含 $\alpha$ 鏈之細胞外結構域(例如，如SEQ ID NO: 6所示)及/或 $\beta$ 鏈之細胞外結構域(例如，如SEQ ID NO: 1或3所示)。在某些態樣中，II類MHC分子包含DP  $\alpha$ 鏈，該DP  $\alpha$ 鏈包含與SEQ ID NO: 6具有至少約80%、至少約85%、至少約90%、至少約95%、至少約96%、至少約97%、至少約98%或至少約99%序列一致性之胺基酸序列。在一些態樣中，II類MHC分子包含DP  $\alpha$ 鏈，該DP  $\alpha$ 鏈包含SEQ ID NO: 6所示之胺基酸序列。

【0130】在某些態樣中，II類MHC分子包含DP β鏈，該DP β鏈包含與SEQ ID NO: 1具有至少約80%、至少約85%、至少約90%、至少約95%、至少約96%、至少約97%、至少約98%或至少約99%序列一致性之胺基酸序列。在一些態樣中，II類MHC分子包含DP β鏈，該DP β鏈包含SEQ ID NO: 1所示之胺基酸序列。在某些態樣中，II類MHC分子包含DP β鏈，該DP β鏈包含與SEQ ID NO: 3具有至少約80%、至少約85%、至少約90%、至少約95%、至少約96%、至少約97%、至少約98%或至少約99%序列一致性之胺基酸序列。在一些態樣中，II類MHC分子包含DP β鏈，該DP β鏈包含SEQ ID NO: 3所示之胺基酸序列。在某些態樣中，II類MHC分子包含DP β鏈，該DP β鏈包含與SEQ ID NO: 4具有至少約80%、至少約85%、至少約90%、至少約95%、至少約96%、至少約97%、至少約98%或至少約99%序列一致性之胺基酸序列。在一些態樣中，II類MHC分子包含DP β鏈，該DP β鏈包含SEQ ID NO: 4所示之胺基酸序列。在某些態樣中，II類MHC分子包含DP β鏈，該DP β鏈包含與SEQ ID NO: 5具有至少約80%、至少約85%、至少約90%、至少約95%、至少約96%、至少約97%、至少約98%或至少約99%序列一致性之胺基酸序列。在一些態樣中，II類MHC分子包含DP β鏈，該DP β鏈包含SEQ ID NO: 5所示之胺基酸序列。

## II.D. 核酸分子及載體

【0131】本揭示案之某些態樣係關於一種編碼本文所揭示之II類MHC分子之核酸分子。在一些態樣中，核酸分子編碼本文所揭示之II類MHC  $\beta$ 鏈。在某些態樣中，編碼II類MHC  $\beta$ 鏈之核酸分子包含與SEQ ID NO: 2所示之序列具有至少約50%、至少約55%、至少約60%、至少約65%、至少約70%、至少約75%、至少約80%、至少約85%、至少約90%、至少約95%、至少約96%、至少約97%、至少約98%或至少約99%序列一致性之核苷酸序列。

【0132】在一些態樣中，核酸分子編碼本文所揭示之II類MHC  $\alpha$ 鏈。在某些態樣中，編碼II類MHC  $\alpha$ 鏈之核酸分子包含與SEQ ID NO: 7所示之序列具有至少約50%、至少約55%、至少約60%、至少約65%、至少約70%、至少約75%、至少約80%、至少約85%、至少約90%、至少約95%、至少約96%、至少約97%、至少約98%或至少約99%序列一致性之核苷酸序列。

【0133】在一些態樣中，核酸分子編碼本文所揭示之II類MHC  $\alpha$ 鏈及本文所揭示之II類MHC  $\beta$ 鏈兩者。在一些態樣中，編碼II類MHC  $\alpha$ 鏈之序列與編碼II類MHC  $\beta$ 鏈之序列在相同啟動子之控制下。在一些態樣中，編碼II類MHC  $\alpha$ 鏈之序列在第一啟動子之控制下，且編碼II類MHC  $\beta$ 鏈之序列在第二啟動子之控制下。

【0134】在一些態樣中，本揭示案係關於編碼本文所揭示之II類MHC  $\beta$ 鏈之第一核酸分子及編碼本文所揭示之II類MHC  $\alpha$ 鏈之第二核酸分子。

【0135】本揭示案之某些態樣係關於包含本文所揭示之核酸分子之載體或一組載體。在某些態樣中，載體為病毒載體。在某些態樣中，載體為病毒粒子或病毒。在某些態樣中，載體為哺乳動物載體。在某些態樣中，載體為細菌載體。

【0136】在某些態樣中，載體為逆轉錄病毒載體。在一些態樣中，載體為腺病毒載體、慢病毒、仙台病毒(Sendai virus)、桿狀病毒載體、愛潑斯坦巴爾病毒載體(Epstein Barr viral vector)、乳多泡病毒載體、牛痘病毒載體、單純疱疹病毒載體或腺相關病毒(AAV)載體。在特定態樣中，載體為AAV載體。在一些態樣中，載體為慢病毒。在特定態樣中，載體為腺病毒載體。在一些態樣中，載體為仙台病毒。在一些態樣中，載體為雜合載體。可在本揭示案中使用之雜合載體之實例可見於Huang及Kamihira, *Biotechnol. Adv.* 31(2):208-23 (2103)中，其以全文引用之方式併入本文中。

### III. 本揭示案之方法

【0137】本揭示案之某些態樣係關於治療個體之疾病或疾患的方法。在一些態樣中，本揭示案係關於增強有需要之個體之免疫反應的方法。

#### III.A. 治療腫瘤之方法

【0138】本揭示案之某些態樣係關於治療有需要之個

體之癌症的方法，該方法包括向該個體投與本文所揭示之II類HLA分子、本文所揭示之核酸分子、本文所揭示之載體或本文所揭示之細胞。

【0139】在一些態樣中，癌症係選自黑色素瘤、骨癌、腎癌、前列腺癌、乳癌、結腸癌、肺癌、皮膚或眼內惡性黑色素瘤、胰臟癌、皮膚癌、頭頸癌、子宮癌、卵巢癌、直腸癌、肛門區癌、胃癌、睪丸癌、子宮癌、輸卵管癌、子宮內膜癌、子宮頸癌、陰道癌、陰門癌、霍奇金氏病、非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)、原發性縱隔大B細胞淋巴瘤(PMBC)、瀰漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)、濾泡性淋巴瘤(FL)、轉化型濾泡性淋巴瘤、脾邊緣區淋巴瘤(SMZL)、食道癌、小腸癌、內分泌系統癌、甲狀腺癌、副甲狀腺癌、腎上腺癌、軟組織肉瘤、尿道癌、陰莖癌、慢性或急性白血病、急性骨髓性白血病(AML)、慢性骨髓性白血病、急性淋巴母細胞性白血病(ALL) (包括非T細胞ALL)、慢性淋巴細胞性白血病(CLL)、兒童期實體瘤、淋巴細胞性淋巴瘤、膀胱癌、腎臟或輸尿管癌、腎盂癌、中樞神經系統(CNS)贅瘤、原發性CNS淋巴瘤、腫瘤血管生成、脊柱軸腫瘤、腦幹神經膠質瘤、垂體腺瘤、卡波西氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)、表皮樣癌、鱗狀細胞癌、T細胞淋巴瘤、環境誘發之癌症(包括由石棉誘發之彼等癌症)、其他B細胞惡性病及該等癌症之組合。在一些態樣中，癌症為黑色素瘤。

【0140】在一些態樣中，癌症為復發性的。在一些態



樣中，癌症為難治性的。在一些態樣中，癌症為晚期的。在一些態樣中，癌症為轉移性的。

【0141】在一些態樣中，本文所揭示之方法治療個體之癌症。在一些態樣中，本文所揭示之方法降低癌症之一或多種症狀之嚴重性。在一些態樣中，本文所揭示之方法減小來源於癌症之腫瘤之大小或數目。在一些態樣中，相對於未提供本文所揭示之方法之個體，本文所揭示之方法增加個體之總體存活期。在一些態樣中，相對於未提供本文所揭示之方法之個體，本文所揭示之方法增加個體之無進展存活期。在一些態樣中，本文所揭示之方法引起個體之部分反應。在一些態樣中，本文所揭示之方法引起個體之完全反應。

【0142】本揭示案之某些態樣係關於治療有需要之個體之感染的方法，該方法包括向個體投與本文所揭示之II類HLA分子、本文所揭示之核酸分子、本文所揭示之載體或本文所揭示之細胞。可使用本文所揭示之組合物及方法治療之感染的非限制性實例包括病毒(包括類病毒及普里昂蛋白)、細菌、真菌、寄生蟲或其任何組合之感染。在一些態樣中，病毒為疱疹病毒、HIV、木瓜病毒、麻疹病毒、風疹病毒、人類乳頭瘤病毒(HPV)、人類嗜T淋巴細胞病毒1、愛潑斯坦-巴爾病毒、A型肝炎病毒、B型肝炎病毒、C型肝炎病毒、流感病毒、諾羅病毒(norovirus)及其任何組合。在一些態樣中，細菌係選自鏈球菌、葡萄球菌及大腸桿菌。在一些態樣中，細菌感染係選自布氏桿菌病

(Brucellosis)、彎曲桿菌感染、貓抓病、霍亂、大腸桿菌、淋病、克留氏菌(Klebsiella)、腸桿菌、沙雷氏菌(Serratia)、退伍軍人症桿菌(Legionella)感染、腦膜炎球菌感染、百日咳、瘟疫、假單胞菌感染、沙氏桿菌(Salmonella)感染、志賀桿菌病(Shigellosis)、傷寒、土拉倫斯菌病(Tularemia)、炭疽、白喉、腸球菌感染、丹毒桿菌病(Erysipelothricosis)、李氏菌病(Listeriosis)、諾卡菌病(Nocardiosis)、肺炎球菌感染、葡萄球菌感染、鏈球菌感染及其任何組合。在一些實施例中，寄生蟲感染係選自蟯蟲、滴蟲病、弓蟲病、梨形鞭毛蟲病、隱孢子蟲病、瘧疾、鉤蟲、癬菌病、條蟲、吸蟲及其任何組合。在一些態樣中，真菌感染係選自念珠菌、糠秕馬拉色菌(Malassezia furfur)、皮癬菌(例如表皮癬菌、小芽孢癬菌及髮癬菌)或其任何組合。

【0143】 在一些態樣中，本文所揭示之方法包括治療有需要之個體之癌症或感染，該方法包括向個體投與本文所述之細胞，其中該細胞包含本文所揭示之II類MHC分子、本文所揭示之核酸分子、本文所揭示之載體或其任何組合。

【0144】 在一些態樣中，細胞獲自個體。在一些態樣中，細胞獲自除個體以外之供體。

### III.B. 富集T細胞之靶群體的方法

【0145】 本揭示案之某些態樣係關於富集獲自人類個

體之T細胞之靶群體的方法。在一些態樣中，該方法包括使T細胞與本文所揭示之II類HLA分子接觸。在一些態樣中，該方法包括使T細胞與本文所揭示之細胞(例如APC)接觸。在一些態樣中，相對於在接觸之前能夠結合II類HLA分子之T細胞之數目，在接觸之後，富集之T細胞群體包含更多數目之能夠結合II類HLA分子之T細胞。

【0146】本揭示案之一些態樣係關於一種選擇能夠靶向患病細胞(例如腫瘤細胞)之T細胞的方法。在一些態樣中，該方法包括使經分離之T細胞群體活體外與包含本文所揭示之II類MHC分子及多肽片段之複合物接觸，該多肽為例如由患病細胞表現之抗原，例如腫瘤表現之多肽，例如抗原決定基。在一些態樣中，T細胞獲自人類個體。

【0147】獲自人類個體之T細胞可為本文所揭示之任何T細胞。在一些態樣中，獲自人類個體之T細胞為腫瘤浸潤性淋巴細胞(TIL)。

【0148】在一些態樣中，該方法進一步包括向人類個體投與富集之T細胞。在一些態樣中，如本文所述，在接受T細胞之前對個體進行預調理。

【0149】本文所述之各種態樣、態樣及選項全部可按任何及所有變化形式組合。

【0150】本說明書中提及之所有公開案、專利及專利申請案皆以引用之方式併入本文中，程度如同各個別公開案、專利或專利申請案特定地及個別地指示以引用之方式併入一般。

【0151】在已一般性地描述本揭示案之情況下，可藉由參考本文所提供之實例來獲得進一步理解。此等實例僅出於說明之目的且不欲具有限制性。

## 實例

### 實例1 - 方法

#### 細胞

【0152】經由密度梯度離心(Ficoll-Paque PLUS, GE Healthcare Life Sciences, Marlborough, MA)獲得周邊單核細胞。K562細胞株為I/II類HLA表現有缺陷之紅血球性白血病細胞株。個別地表現與CD80及CD83聯合作為單一HLA對偶基因之各種II類HLA基因的基於K562之人工APC(aAPC)先前已有報導(Butler等人, *PloS One* 7, e30229 (2012))。Jurkat 76細胞株為缺乏內源性TCR、CD4及CD8表現之T細胞白血病細胞株。藉由逆轉錄病毒轉導人類CD4基因來產生Jurkat 76/CD4細胞。A375、SK-MEL-21、SK-MEL-28、SK-MEL-37及Me275為黑色素瘤細胞株。使HEK293T細胞及黑色素瘤細胞株在補充有10% FBS及50 µg/ml正大黴素(gentamicin) (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA)之DMEM中生長。在補充有10% FBS及50 µg/ml正大黴素之RPMI 1640中培養K562及Jurkat 76細胞株。

#### 肽

【0153】合成肽購自 Genscript (Piscataway, NJ) 且以 50  $\mu\text{g/ml}$  溶解於 DMSO 中。肽序列在表 3 中展示。

表 3：合成肽序列

| 名稱                          | 序列                             | SEQ ID NO: | 名稱                          | 序列                            | SEQ ID NO: | 名稱                        | 序列                           | SEQ ID NO: |
|-----------------------------|--------------------------------|------------|-----------------------------|-------------------------------|------------|---------------------------|------------------------------|------------|
| ABCC6 <sub>1081-1100</sub>  | EV LAPVIL<br>ML LNSFFN<br>AIST | 32         | GPR143 <sub>120-139</sub>   | AMW IQLL<br>YSACFWW<br>LFCYAV | 101        | PAX3 <sub>217-236</sub>   | RKQRRSRT<br>TFTAEQLE<br>ELER | 170        |
| ABCC6 <sub>162-181</sub>    | EGEISDPFR<br>FTTFYIHFA<br>LV   | 33         | HLA-DOB <sub>171-190</sub>  | TGPIRNGD<br>WTFQTVV<br>MLEMT  | 102        | PAX5 <sub>332-351</sub>   | LTGMVPGS<br>EFSGSPYSH<br>PQY | 171        |
| ABCC6 <sub>301-320</sub>    | KALLATFG<br>SSFLISACF<br>KLI   | 34         | HPN <sub>387-406</sub>      | PGVYTKVS<br>DFREWIFQ<br>AIKT  | 103        | PGK1 <sub>335-354</sub>   | VWNGPVG<br>VFEWEAFA<br>RGTKA | 172        |
| ABCC6 <sub>317-336</sub>    | FKLIQDLLS<br>FINQLLSI<br>LI    | 35         | HSD17B12 <sub>17-36</sub>   | GT VAYLA<br>LRISYSLFT<br>ALRV | 104        | PLAC1 <sub>180-199</sub>  | QAGAQEA<br>QPLQPSHFL<br>DISE | 173        |
| ACRBP <sub>450-469</sub>    | GCEDVRVS<br>GWLQTEFL<br>SFQD   | 36         | HSD17B12 <sub>225-244</sub> | VFVQSVLP<br>YFVATKL<br>AKIRK  | 105        | PLIN2 <sub>18-37</sub>    | NLPLVSST<br>YDLMSSAY<br>LSTK | 174        |
| AFP <sub>239-258</sub>      | TVTKLSQK<br>FTKVNFEI<br>QKL    | 37         | Hsp70 <sub>289-308</sub>    | EGIDFYTSI<br>TRARFEEL<br>CSD  | 106        | POTEE <sub>952-971</sub>  | NERFRCPE<br>ALFQPCFL<br>GMES | 175        |
| AIM2 <sub>18-37</sub>       | TDEELDRF<br>KFFLSDEF<br>NIAT   | 38         | IDO1 <sub>403-422</sub>     | SFRDGDSC<br>KGFFLVSL<br>LVEI  | 107        | PPIB <sub>79-98</sub>     | LATGEKGF<br>GYKNSKFH<br>RVIK | 176        |
| AIM2 <sub>205-224</sub>     | RIIIARYYR<br>HSGFLEVN<br>SA    | 39         | IL13RA2 <sub>217-236</sub>  | SSENKPIRS<br>SYFTFQLQ<br>NIV  | 108        | PRAME <sub>294-313</sub>  | SLQCLQAL<br>YVDSLFFL<br>RGRL | 177        |
| ALDH1A1 <sub>143-162</sub>  | RTIPIDGNF<br>FTYTRHEPI<br>GV   | 40         | KAAG1 <sub>3-22</sub>       | DDAAPRV<br>EGVPVAV<br>HKHALH  | 109        | PRDM1 <sub>659-678</sub>  | YQCKVCPA<br>KFTQFVHL<br>KLHK | 178        |
| ALK <sub>1160-1179</sub>    | DELDFLME<br>ALIISKFNH<br>QNI   | 41         | KDM5B <sub>381-400</sub>    | TFGEMAD<br>AFKSDYFN<br>MPVHM  | 110        | PSA <sub>283-302</sub>    | EVAAKTLP<br>FYKDYFNV<br>PYPL | 179        |
| ANKRD30A <sub>137-156</sub> | VYGNTALH<br>YAVYSEILS<br>VVA   | 42         | KDR <sub>765-784</sub>      | IIILVGTA<br>V IAMFFWLL<br>LVI | 111        | PSA <sub>580-599</sub>    | KLNLGTVG<br>FYRTQYSS<br>AMLE | 180        |
| ANXA2 <sub>241-260</sub>    | LESIRKEVK<br>GDLENAFL<br>NLV   | 43         | KIF20A <sub>298-317</sub>   | RFSIWISFF<br>EIYNELLY<br>DLL  | 112        | PSA <sub>667-686</sub>    | SHTDFYEEI<br>QEFVKDVF<br>SPI | 181        |
| ARF4 <sub>73-92</sub>       | RIRPLWKH<br>YFQNTQGL<br>IFVV   | 44         | KIF2C <sub>386-405</sub>    | NQPCYRK<br>LGLLEVYVT<br>FFEIY | 113        | PSA <sub>837-856</sub>    | ELYNRYQG<br>GFLISRLIK<br>LSV | 182        |
| BAGE1 <sub>5-24</sub>       | AVFLALSA<br>QLLQARLM<br>KEES   | 45         | KLK4 <sub>102-121</sub>     | SVRHPEYN<br>RPLLANDL<br>MLIK  | 114        | PTTG1IP <sub>81-100</sub> | CKLSSARW<br>GVCWVNF<br>EALII | 183        |
| BAX <sub>134-143</sub>      | RTIMGWTL<br>DFLRERLL<br>GWIQ   | 46         | LGALS3B <sub>P374-393</sub> | QKKTLLQA<br>LEFHTVPF<br>QLLAR | 115        | PXDN <sub>1226-1245</sub> | SRLGPTLM<br>CLLSTQFK<br>RLRD | 184        |

|                           |                                 |    |                             |                               |     |                           |                              |     |
|---------------------------|---------------------------------|----|-----------------------------|-------------------------------|-----|---------------------------|------------------------------|-----|
| BCL2L1 <sub>13-32</sub>   | LSYKLSQK<br>GYSWSQFS<br>DVEE    | 47 | LGALS9 <sub>112-131</sub>   | VMVNGILF<br>VQYFHRV<br>PFHRV  | 116 | RAB38 <sub>131-150</sub>  | QGKDVLM<br>NNGLKMD<br>QFCKEH | 185 |
| BIRC5 <sub>87-106</sub>   | LSVKKQFE<br>ELTLGEFL<br>KLDR    | 48 | LGSN <sub>187-206</sub>     | IAKRQLSH<br>LQASGFSL<br>LSAF  | 117 | RCVRN <sub>20-39</sub>    | NTKFSEEEL<br>CSWYQSFL<br>KDC | 186 |
| BIRC7 <sub>139-158</sub>  | DPWTEHA<br>KWFPSCQF<br>LLRSK    | 49 | LGSN <sub>287-308</sub>     | TGVKEVA<br>RKYNFIAS<br>FFIET  | 118 | RGS5 <sub>162-181</sub>   | MEKDSLPR<br>FVRSEFYQ<br>ELIK | 187 |
| BST2 <sub>154-173</sub>   | YPSSQDSSS<br>AAAPQLLI<br>VLL    | 50 | LGSN <sub>296-315</sub>     | YNYIASFFI<br>ETGFCDSG<br>ILS  | 119 | RGS5 <sub>73-92</sub>     | YGLASFKS<br>FLKSEFSEE<br>NLE | 188 |
| CA9 <sub>331-350</sub>    | LTPPCAQ<br>GVIWTVFN<br>QTVM     | 51 | LGSN <sub>78-97</sub>       | QAMAKNR<br>LQFVRFEA<br>TDLHG  | 120 | RhoC <sub>16-35</sub>     | CGKTCLLI<br>VFSKDQFP<br>EYVY | 189 |
| CALCA <sub>1-20</sub>     | MGFQKFSP<br>FLALSILVL<br>LQA    | 52 | LIMS1 <sub>34-53</sub>      | QCFVCAQ<br>CFQQFPEG<br>LFYEF  | 121 | RNF43 <sub>195-214</sub>  | PDYDVWIL<br>MTVVGTIF<br>VILL | 190 |
| CCDC1 <sub>1058-77</sub>  | VLQQQLES<br>FQALRMQT<br>LQNV    | 53 | LY6K <sub>99-118</sub>      | EKRFLLEE<br>PMPFFYLK<br>CKKI  | 122 | RPS2 <sub>250-269</sub>   | YLTPDLWK<br>ETVFTKSP<br>YQEF | 191 |
| CCNA1 <sub>366-385</sub>  | KYVAELSL<br>LEADPFLK<br>YLPS    | 54 | MAGE-A1 <sub>0135-154</sub> | DEKVTDL<br>VQFLLFKY<br>QMKEP  | 123 | SAGE1 <sub>857-876</sub>  | KVKRQFVE<br>FTIKEAARF<br>KKV | 192 |
| CCNA1 <sub>438-457</sub>  | QQAIREKY<br>KASKYLCV<br>SLME    | 55 | MAGE-A1 <sub>2108-127</sub> | ALSARKMA<br>ELVHFLLL<br>KYRAR | 124 | SART1 <sub>227-246</sub>  | MDQEFQVS<br>TLVEEEFG<br>QRRQ | 193 |
| CCND1 <sub>219-238</sub>  | SPNNFLSY<br>YRLTRFLS<br>RVIK    | 56 | MAGE-A1 <sub>235-254</sub>  | PRKLLTQD<br>LVQEKYLE<br>YRQV  | 125 | SART3 <sub>135-154</sub>  | RQKMSEIFP<br>LTEELWLE<br>WLH | 194 |
| CD274 <sub>1-20</sub>     | MRIFAVFIF<br>MTYWHL<br>NAFT     | 57 | MAGE-A2 <sub>108-127</sub>  | AISRKMVE<br>LVHFLLLK<br>YRAR  | 126 | SCGB2A <sub>274-93</sub>  | LSNVEVFM<br>VISFSSYKL<br>FKS | 195 |
| CD45 <sub>1012-1031</sub> | PSKYINAS<br>FIMS<br>WKPE<br>VMI | 58 | MAGE-A2 <sub>111-130</sub>  | RKMVELV<br>HFLLLKYR<br>AREPV  | 127 | SCRN1 <sub>257-256</sub>  | TLRDKASG<br>VCIDSEFFL<br>TTA | 196 |
| CD45 <sub>1036-1055</sub> | PLKETIGDF<br>WQMIFQRK<br>VKV    | 59 | MAGE-A4 <sub>270-289</sub>  | YEFLWGP<br>RALAETSY<br>VKVLE  | 128 | SDC1 <sub>262-281</sub>   | VGLIFAVC<br>LVGFMLYR<br>MKKK | 197 |
| CD45 <sub>1204-1223</sub> | KARPGMVS<br>TFEQYQFL<br>YDVI    | 60 | MAGE-A6 <sub>136-155</sub>  | LGSVVGN<br>WQYFFPVI<br>FSKAS  | 129 | SIM2 <sub>147-166</sub>   | HHHLLQEY<br>EIERSSFLR<br>MKC | 198 |
| CDH3 <sub>210-229</sub>   | DHKPKFTQ<br>DTRGSLV<br>EGVL     | 61 | MAGE-A6 <sub>242-261</sub>  | PKLLLTQY<br>FVQENYLE<br>YRQV  | 130 | SLAMF7 <sub>232-251</sub> | LLVPLLLSL<br>FVLGLFLW<br>FLK | 199 |
| CDKN1A <sub>52-71</sub>   | DFVTETPL<br>EGDFAWER<br>VRGL    | 62 | MAGE-A9 <sub>145-164</sub>  | YFPVIFGK<br>ASEFMQVI<br>FGTD  | 131 | SLC45A3 <sub>2-21</sub>   | VQRLWVSR<br>LLRHRKAQ<br>LLL  | 200 |

|                            |                              |    |                                |                              |     |                               |                              |     |
|----------------------------|------------------------------|----|--------------------------------|------------------------------|-----|-------------------------------|------------------------------|-----|
| CEA <sub>266-285</sub>     | PAQYSWFV<br>NGTFQQST<br>QELF | 63 | MAGE-B1 <sub>2</sub><br>41-260 | PRKFITQD<br>LVQEKYL<br>KYEQV | 132 | SOX10 <sub>376</sub><br>-395  | SQIAYTSL<br>LPHYGSF<br>PSI   | 201 |
| CEL <sub>532-551</sub>     | RSLRTNFL<br>RYWTLTYL<br>ALPT | 64 | MAGE-B2 <sub>2</sub><br>44-263 | PWKLITKD<br>LVQEKYLE<br>YKQV | 133 | SOX4 <sub>413-4</sub><br>32   | NFESMSLG<br>SFSSSSALD<br>RDL | 202 |
| CLCA2 <sub>132-141</sub>   | CGKEGKYI<br>HFTPNFLL<br>NDNL | 65 | MAGE-C1 <sub>1</sub><br>25-144 | QSPLQNPA<br>SSFFSSALL<br>SIF | 134 | SPA17 <sub>29-4</sub><br>8    | REQPDNIPA<br>FAAAYFES<br>LLE | 203 |
| CNTN2 <sub>478-497</sub>   | ISRSDEGK<br>YTCFAENF<br>MGKA | 66 | MAGE-C1 <sub>1</sub><br>95-214 | QSPLQIPVS<br>RSFSSTLLS<br>IF | 135 | SSX2 <sub>23-42</sub>         | KAFDDIAK<br>YFSKEWE<br>KMKA  | 204 |
| COTL1 <sub>50-69</sub>     | QQCTDDVR<br>LFAFVRFT<br>TGDA | 67 | MAGE-C1 <sub>3</sub><br>71-390 | SPLQIPGSP<br>SFSSTLLSL<br>FQ | 136 | SSX4 <sub>23-42</sub>         | KAFDDIAK<br>YFSKKEWE<br>KMKS | 205 |
| CPSF1 <sub>202-221</sub>   | NIIDLQLH<br>GYYEPTLLI<br>LF  | 68 | MAGE-C1 <sub>4</sub><br>06-425 | SPLQIPMT<br>SSFSSTLLS<br>ILQ | 137 | STEAP1 <sub>2</sub><br>63-282 | LLGTIHALI<br>FAWNKWI<br>DIKQ | 206 |
| CPSF1 <sub>476-495</sub>   | ANAAVGEP<br>AFLSEEFQ<br>NSPE | 69 | MAGEC2 <sub>37</sub><br>3-392  | PLSSCCSSF<br>SWSSFSEE<br>SSS | 138 | STEAP1 <sub>2</sub><br>96-315 | FLPIVVLIF<br>KSILFLPCL<br>RK | 207 |
| CSAG2 <sub>11-30</sub>     | GVKRKDQ<br>GFLEKEFY<br>HKTNI | 70 | MART1 <sub>32-51</sub>         | ILTVILGVL<br>LLIGCWYC<br>RRR | 139 | STEAP1 <sub>7</sub><br>4-93   | PIKIAAIAS<br>LTFLYTLLR<br>E  | 208 |
| CSF1 <sub>130149</sub>     | HDKACVRT<br>FYETPLQL<br>LEKV | 71 | MC1R <sub>139-158</sub>        | AVDRYISIF<br>YALRYHSI<br>VTL | 140 | STEAP1 <sub>7</sub><br>6-95   | KIAAIIASL<br>TFLYTLLRE<br>VI | 209 |
| CSPG4 <sub>1741-1760</sub> | QRSEHDVL<br>FQVTQFPS<br>RGQL | 72 | MC1R <sub>245-264</sub>        | ILLGIFFLC<br>WGPFFLHL<br>TLI | 141 | STEAP3 <sub>2</sub><br>18-237 | LALGLFVC<br>FYAYNFVR<br>DVLQ | 210 |
| CSPG4 <sub>2003-2022</sub> | FQIDQGEV<br>VFAFTNFSS<br>SHD | 73 | MDK1 <sub>1-20</sub>           | MQHRGFL<br>LLTLLALL<br>ALTSA | 142 | TCL1 <sub>10-29</sub>         | AVTDHPDR<br>LWAWЕКF<br>VYLDE | 211 |
| CSPG4 <sub>2005-2024</sub> | IDQGEVVF<br>AFTNFSSSH<br>DHF | 74 | MDM2 <sub>47-66</sub>          | TYTMKEV<br>LFYLGQYI<br>MTKRL | 143 | TERT <sub>557-5</sub><br>76   | LRSFFYVTE<br>TTFQKNRL<br>FFY | 212 |
| CT83 <sub>9-28</sub>       | SSILCALIV<br>FWKYRRFQ<br>RNT | 75 | MET <sub>1334-1353</sub>       | VSRISAIFS<br>TFIGEHYV<br>HVN | 144 | TERT <sub>558-5</sub><br>77   | RSFFYVTET<br>TFQKNRLF<br>FYR | 213 |
| CTSG4 <sub>44-63</sub>     | AGQSRCGG<br>FLVREDFV<br>LTAA | 76 | MET <sub>359-378</sub>         | RSAMCAFP<br>IKYVNDFF<br>NKIV | 145 | TM4SF1 <sub>1</sub><br>22-141 | LDSLQOWN<br>YTFASTEG<br>QYLL | 214 |
| CYP1B1 <sub>262-281</sub>  | EQLNRNFS<br>NFILDKFLR<br>HCE | 77 | MGAT5 <sub>13-3</sub><br>2     | KLGFLLVT<br>FGFIWGM<br>MLLHF | 146 | TPBG <sub>241-2</sub><br>60   | LSNNSLVS<br>LTYVSFRN<br>LTHL | 215 |
| CYP1B1 <sub>336-355</sub>  | STALQWLL<br>LLFTRYPD<br>VQTR | 78 | MMP2 <sub>479-498</sub>        | AQIRGEIFF<br>FKDRFIWR<br>TVT | 147 | TRPC1 <sub>371</sub><br>-390  | APKSQFGRI<br>IHTPFMKFII<br>H | 216 |



|                           |                              |    |                              |                              |     |                            |                                  |     |
|---------------------------|------------------------------|----|------------------------------|------------------------------|-----|----------------------------|----------------------------------|-----|
| CYP1B1 <sup>9-28</sup>    | DPWPLNPL<br>SIQQTLLLL<br>LLS | 79 | MMP2 <sup>526-545</sup>      | APQEEKA<br>VFFAGNEY<br>WIYSA | 148 | TRPC1 <sup>388-407</sup>   | IIHGASYFT<br>FLLLLNLYS<br>LV     | 217 |
| DCT <sup>174-193</sup>    | PQFANCSV<br>YDFFVWLH<br>YYSV | 80 | MMP2 <sup>575-594</sup>      | SKNKKTYI<br>FAGDKFW<br>RYNEV | 149 | TRPC1 <sup>456-475</sup>   | NQLSFVMN<br>SLYLATFA<br>LKVV     | 218 |
| DCT <sup>177-196</sup>    | ANCSVYDF<br>FVWLHYYS<br>VRDT | 81 | MMP2 <sup>623-642</sup>      | LQGGGHS<br>YFFKGAY<br>YLKLEN | 150 | TRPC1 <sup>578-597</sup>   | QQSNDTFH<br>SFIGTCFAL<br>FWY     | 219 |
| DCT <sup>332-351</sup>    | QKFDNPPF<br>FQNSTFSFR<br>NAL | 82 | MMP7 <sup>29-48</sup>        | ELQWEQA<br>QDYLKRF<br>YLYDSE | 151 | TYMS <sup>122-141</sup>    | PLLTTRKV<br>FWKGVLEE<br>LLWF     | 220 |
| DDX43 <sup>370-389</sup>  | IATPGRLN<br>DLQMSNFV<br>NLKN | 83 | MOK <sup>156-175</sup>       | QPYTEYIS<br>TRWYRAP<br>ECLLT | 152 | TYR <sup>383-402</sup>     | DPIFLLHHA<br>FVDSIFEQ<br>WLR     | 221 |
| DKK1 <sup>195-214</sup>   | CASGLCCA<br>RHFWSKIC<br>KPVL | 84 | MPO <sup>654-673</sup>       | KGRVGPLL<br>ACIIGTQFR<br>KLR | 153 | UBXN1 <sup>258-277</sup>   | QRCLRDIL<br>DGFFPSELQ<br>RLY     | 222 |
| EGLN3 <sup>85-104</sup>   | EEGCEAISF<br>LLSLIDRLV<br>LY | 85 | MSH3 <sup>1042-1061</sup>    | DPGAAEQ<br>VPDFVTFL<br>YQITR | 154 | VENTXP <sup>114-33</sup>   | LAAASGQN<br>RMTQGQHF<br>LQKV     | 223 |
| ENAH <sup>92-111</sup>    | GSKEDANV<br>FASAMMH<br>ALEVL | 86 | MSLN <sup>335-354</sup>      | QMDRVNA<br>IPFTYEQL<br>DVLKH | 155 | WDR46 <sup>273-292</sup>   | RRCDRVTR<br>LEFLPFHFL<br>LAT     | 224 |
| EPCAM1 <sup>172-191</sup> | TRYQLDPK<br>FITSILYEN<br>NVI | 87 | MUC1 <sup>1035-1054</sup>    | QLSTGVSF<br>FFLSFHISN<br>LQF | 156 | XAGE1A <sup>33-52</sup>    | CATWKVIC<br>KSCISQTPG<br>INL     | 225 |
| EPHA2 <sup>125-144</sup>  | ESDLDYGT<br>NFQKRLFT<br>KIDT | 88 | MUC16 <sup>10147-10166</sup> | SMPANFET<br>TGFEAEPF<br>SHLT | 157 | XBP1 <sup>196-215</sup>    | LQIQLISC<br>WAFWTTW<br>TQSC      | 226 |
| EPHA3 <sup>126-145</sup>  | ESDDDHGV<br>KFREHQFT<br>KIDT | 89 | MUC16 <sup>10323-10342</sup> | SLPSSTPVP<br>FSSSTFTTT<br>DS | 158 | ZBTB7A <sup>9-118</sup>    | VSTANVG<br>ILSAARLLE<br>IPA      | 227 |
| EPOR <sup>416-435</sup>   | PEGASAAS<br>FEYTILDPS<br>SQL | 90 | MUC16 <sup>11988-12007</sup> | AKTTTTFN<br>TLAGSLFT<br>PLTT | 159 | CLIP                       | LPPKPPKVS<br>KMRMATP<br>LLMQALPM | 228 |
| ERBB2 <sup>992-1011</sup> | EDLGASP<br>LDSTFYRS<br>LLED  | 91 | MUC16 <sup>2944-2963</sup>   | STKAISASS<br>FQSTGFTE<br>TPE | 160 | MAGE-A <sup>3243-258</sup> | KKLLTQHF<br>VQENYLEY             | 229 |
| ERBB2 <sup>993-1012</sup> | DLGPASPL<br>DSTFYRSL<br>LEDD | 92 | MUC2 <sup>94-113</sup>       | ILLTIKDDT<br>IYLTRHLA<br>VLN | 161 | WT1 <sup>328-348</sup>     | PGCNKRYF<br>KLSHLQMH<br>SRKHT    | 230 |
| EXOSC5 <sup>215-234</sup> | AASQHVFR<br>FYRESLQR<br>RYSK | 93 | MUC5AC <sup>4922-4941</sup>  | SGWGDPH<br>YITFDGTY<br>YTFLD | 162 | NY-ESO-1 <sup>157-17</sup> | SLLMWITQ<br>CFLPVF               | 231 |
| EZH2 <sup>282-301</sup>   | HTLFCRRC<br>FKYDCFLH<br>PFHA | 94 | Nuf2 <sup>50-69</sup>        | MRALQIV<br>YGIRLEHF<br>YMMPV | 163 | NY-ESO-1 <sup>91-110</sup> | YLAMPFAT<br>PMEAEAR<br>RSLA      | 232 |

|                          |                              |     |                           |                               |     |                               |                              |     |
|--------------------------|------------------------------|-----|---------------------------|-------------------------------|-----|-------------------------------|------------------------------|-----|
| FGF5 <sub>1-19</sub>     | MSLSFLLL<br>LFFSHLILS<br>AWA | 95  | OR51E2 <sub>204-223</sub> | LVMGVDV<br>MFISLSYF<br>LIIRT  | 164 | 流感<br>HA <sub>306-318</sub>   | PKYVKQNT<br>LKLAT            | 233 |
| FOLH1 <sub>555-574</sub> | VYETYELV<br>EKFYDPMF<br>KYHL | 96  | p53 <sub>7-26</sub>       | DPSVEPPL<br>SQETFSDL<br>WKLL  | 165 | HIV<br>Gag <sub>293-312</sub> | FRDYVDRF<br>YKTLRAEQ<br>ASQE | 234 |
| GAGE1 <sub>117-136</sub> | VAQTGILW<br>LLMNNCFL<br>NLSP | 97  | PAK2 <sub>344-363</sub>   | QIAAVCRE<br>CLQALEFL<br>HANQ  | 166 | DDX3Y <sub>171-190</sub>      | TGSNCPPHI<br>ENFSDIDM<br>GEI | 235 |
| GAGE3 <sub>1-20</sub>    | MNLSRGKS<br>TYYWPRPR<br>RYVQ | 98  | PAK2 <sub>485-504</sub>   | VEKRGSA<br>KELLQHPP<br>LKLAK  | 167 | Bet V<br>I <sub>142-153</sub> | ETLLRAVE<br>SYLL             | 236 |
| gp100 <sub>621-640</sub> | MKQDFSVP<br>QLPHSSSH<br>WLRL | 99  | PAPOLA <sub>121-140</sub> | PRHVDRSD<br>FFTSFYDK<br>LKLQ  | 168 | 流感<br>HA <sub>255-270</sub>   | RGYFKMRT<br>GKSSIMRS         | 237 |
| GPC3 <sub>135-154</sub>  | PSLTPQAFE<br>FVGEFFTD<br>VSL | 100 | PASD1 <sub>258-277</sub>  | MFVDS DST<br>YCSSTVFL<br>DTMP | 169 |                               |                              |     |

基因

【0154】 使用 SMARTer RACE 5'/3'套組 (Takara Bio , Shiga , Japan)經由 cDNA末端之 5'快速擴增 (RACE) PCR選殖新穎 TCR基因且如先前所述進行定序。將所有基因選殖至 pMX逆轉錄病毒載體中，且使用基於 293GPG及 PG13細胞之逆轉錄病毒系統轉導至細胞株中。

抗體

【0155】 以下抗體用於流式細胞術分析：PE接合之抗 II 類 (9-49 (I3))、APC-Cy7 接合之抗 CD4 (RPA-T4, Biolegend, San Diego, CA)<sup>44</sup>、FITC 接合之抗 NGFR (ME20.4, Biolegend, San Diego, CA)、PE接合之抗 His標籤 (AD1.1.10, Abcam, Cambridge, MA)及 FITC接合之抗 Vβ22 (IMMU 546, Beckman Coulter, Brea, CA)。根據製造商之說

明書使用 PE 接合之抗生物素蛋白鏈菌素 (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA) 將生物素化 DP4/NY-ESO1<sub>157-170</sub> 及 DP4/WT1<sub>329-348</sub> 單體進行多聚。用 LIVE/DEAD 可固定近紅外死細胞染色套組 465 (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA) 區分死細胞。用 Canto II 或 LSRFortessa X-20 (BD Biosciences, Franklin Lakes, NJ) 分析經染色之細胞。使用 FACS Aria II (BD Biosciences, Franklin Lakes, NJ) 進行細胞分選。使用 FlowJo 軟體 (Tree Star, Ashland, OR) 進行資料分析。

【0156】以下抗體用於免疫墨點分析：抗  $\beta$ -肌動蛋白 (C4, Santa Cruz Biotechnology, Santa Cruz, CA)、兔多株抗 MAGE-A2 (Abcam, Cambridge, MA)、抗 CCND1 (EPR2241, Abcam, Cambridge, MA)、HRP 接合之山羊抗小鼠 IgG (H+L) 二級抗體 (Promega, Fitchburg, WI) 及 HRP 接合之抗兔 IgG (H+L) 二級抗體 (Promega, Fitchburg, WI)。

### ***TCR 轉導至初級 T 細胞中***

【0157】使用 Pan T 細胞分離套組 (Miltenyi Biotec, Bergisch Gladbach, Germany) 及 CD4<sup>+</sup> T 細胞分離套組 (Miltenyi Biotec, Bergisch Gladbach, Germany) 分別純化 CD3<sup>+</sup> 及 CD4<sup>+</sup> T 細胞。用 200 Gy 以 20:1 之 E:T 比率輻照之 aAPC/mOKT3 刺激經純化之 T 細胞。自第二天開始，用經選殖之 TCR 基因經由連續 3 天在 32°C 下以 1,000×g 離心 1 小時或使用 Retronectin 包被之盤 (Takara Bio, Shiga, Japan) 來逆

轉錄病毒轉導經活化之T細胞。第二天，將100 IU/ml IL-2及10 ng/ml IL-15添加至TCR轉導之T細胞中。每2-3天補給培養基。

### 用可溶性CD4染色

【0158】藉由使人類CD4細胞外結構域經由GS連接子與6xHis標籤融合而產生可溶性CD4 (sCD4)基因。用sCD4基因逆轉錄病毒轉導HEK293T細胞，且收集含有sCD4單體之培養物上清液。用PE標記之抗6xHis標籤mAb (AD1.1.10, Abcam, Cambridge, MA)使sCD4二聚並使用。在室溫下在山羊血清存在下用二聚之sCD4將表現II類HLA之K562細胞染色30分鐘。在個別地表現各種II類基因之源自K562之細胞中的表面II類HLA表現如圖13A-13Q中所示。

### 構築及篩選多位點導向之DPB1\*04:01突變體cDNA文庫

【0159】藉由使用PCR及以下引子組：對於L112及V114，正向：5'-CACCACAACNNNCTTNNNTGCCACGTG-3' (SEQ ID NO: 12)及反向：5'-CACGTGGCANNNAAGNNNGTTGTGGTG-3' (SEQ ID NO: 13)；對於V141，正向：5'-ACAGCTGGGGGTCNNNTCCACCAACCTG-3' (SEQ ID NO: 14)及反向：5'-CAGGTTGGTGGANNNGACCCCAGCTGT-3' (SEQ ID NO: 15)；對於L156及M158，正向：5'-CAGATCNNNGTGNNNCTGGAAATGACC-3' (SEQ ID NO

: 16)及反向: 5'-GGTCATTTCCAGNNNCACNNNGATCTG-3' (SEQ ID NO: 17), 將多位點導向之隨機突變插入DPB1\*04:01 cDNA中。N代表任何核苷酸。將所得PCR片段彼此融合以構築在位置L112、V114、V141、L156及M158處帶有隨機突變之突變體全長DPB1\*04:01 cDNA表現文庫。用使用包裝細胞株293GPG產生之重組逆轉錄病毒以小於30%之轉導效率來感染穩定表現DPA1\*01:03基因之K562細胞。用可溶性CD4二聚體將經感染之K562細胞染色, 且使用流式細胞術細胞分選器收集二聚體陽性細胞。自經收集之細胞選殖突變體DPB1\*04:01基因, 且如上文所述與野生型DPA1\*01:03基因一起逆轉錄病毒轉導至K562細胞中。

### **產生II類HLA單體及二聚體**

【0160】使野生型II類 $\alpha$ 基因之細胞外結構域經由GGGS連接子與酸性白胺酸拉鏈融合, 繼而經由GS連接子與6xHis標籤融合(參見SEQ ID NO: 8)。使帶有突變之II類 $\beta$ 基因之胞外域(參見SEQ ID NO: 3)類似地經由GGGS連接子與鹼性白胺酸拉鏈連接(參見SEQ ID NO: 4)。使用基於293GPG細胞之逆轉錄病毒系統用 $\alpha$ 及 $\beta$ 基因轉染HEK293T細胞, 且在補充有10% FBS及50  $\mu$ g/ml正大黴素之DMEM中培養。對於DP4二聚體染色, 使穩定分泌可溶性DP4<sup>L112W/V141M</sup>蛋白之HEK293T細胞生長直至匯合, 且將培養基更換為無血清之293 SFM II培養基(Thermo Fisher

Scientific, Waltham, MA)。48小時後，收集條件培養基且使用 Amicon Ultra 過濾器(截留分子量(MWCO) 10 kDa)(MilliporeSigma, Burlington, MA)濃縮。接著在 37℃ 下將含有可溶性 II 類 HLA 之上清液與 100 µg/ml 所關注之肽混合 20-24 小時以供活體外肽交換。未進行肽交換之單體用作對照。藉由特異性 ELISA 使用鎳包被之盤 (XPressBio, Frederick, MD) 及抗 His 標籤生物素化 mAb (AD1.1.10, R&D Systems, Minneapolis, MN) 量測單體濃度。在 4℃ 下使用 PE 接合之抗 His mAb (AD1.1.10, Abcam, Cambridge, MA) 以 2:1 莫耳比使可溶性 II 類 HLA 單體二聚 1.5 小時以供染色。

### **刺激 DP4 限制性抗原特異性 CD4<sup>+</sup> T 細胞**

【0161】使用 CD4<sup>+</sup> T 細胞分離套組 (Miltenyi Biotec, Bergisch Gladbach, Germany) 純化 CD4<sup>+</sup> T 細胞。用經 10 µg/ml DP4 限制性肽脈衝之 DP4 表現 aAPC 刺激經純化之 T 細胞且在 200 Gy 下以 20:1 之 E:T 比率進行輻照。48 小時後，將 10 IU/ml IL-2 及 10 ng/ml IL-15 添加至 CD4<sup>+</sup> T 細胞中。每 2-3 天補給補充有 IL-2 (10 IU/ml) 及 IL-15 (10 ng/ml) 之培養基。刺激 2 週後，使 T 細胞經受 DP4<sup>L112W/V141M</sup> 二聚體染色。

### **II 類 HLA 二聚體及四聚體染色**

【0162】在 37℃<sup>46</sup> 下用 50 nM 達沙替尼 (dasatinib) (LC Laboratories, Woburn, MA) 將經外源性 TCR 基因轉導之初

級 T 細胞及 Jurkat 76/CD4 T 細胞預處理 30 分鐘，且在室溫下用 5-15  $\mu\text{g/ml}$  II 類二聚體染色 4-5 小時。洗滌後，用 APC-Cy7 接合之抗 CD4 mAb、FITC 接合之抗 NGFR mAb 及 PE 接合之抗 V $\beta$ 22 mAb 將細胞表面分子複染。

### ***ELISPOT 檢定***

【0163】如先前所報導進行細胞激素 ELISPOT 檢定 (參見例如 Yamashita 等人, *Nat. Commun.* 8:15244 (2017)；及 Anczurowski 等人, *Sci. Rep.* 8:4804 (2018))。

### ***免疫墨點***

【0164】如先前所報導進行免疫墨點分析 (參見例如 Yamashita 等人, *Nat. Commun.* 8:15244 (2017)；及 Anczurowski 等人, *Sci. Rep.* 8:4804 (2018))。

### ***蛋白質建模***

【0165】使用用於四級結構預測之 Swiss-Model 工作區基於來自 PDB ID 3S5L 及 3T0E 之結構來預測 HLA-DP4 及人類 CD4 複合物模型結構。

### ***統計分析***

【0166】使用 GraphPad Prism 6.0 軟體 (GraphPad Software, San Diego, CA) 進行統計分析。未配對雙尾司徒頓 t 檢驗用於兩樣本比較。不使用統計方法來預定樣本

量。在實驗或結果評價期間，研究員對分配不呈盲態。實驗並非隨機的。

### 生物層干涉術感測圖

【0167】在人類細胞株 A375 中穩定表現人類 CD4 之細胞外結構域 (NP\_000607.1 之殘基 26-440)，繼之以 GS 連接子及 10x 組胺酸 (His) 標籤 (SEQ ID NO: 245-246；表 4)。用 TALON 金屬親和樹脂 (Takara Bio, Shiga, Japan) 自上清液中純化重組 10x His 標記之 CD4 蛋白。使用 Amicon Ultra-15 旋轉管柱 (MilliporeSigma, Burlington, MA) 以 10 kDa MWCO 濃縮經溶離之蛋白質。使用 10 kDa MWCO MINI 透析儀 (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA) 將緩衝液更換為 HBS-EP (GE Healthcare Life Sciences, Marlborough, MA)。如藉由 SDS-PAGE 所確認，重組 CD4 蛋白之純度始終 >90%。

【0168】重組 DP4 蛋白由 DPA1\*01:03 及野生型 DPB1\*04:01 或 L112W/V141M 突變體之細胞外結構域組成。DPA1\*01:03 之後為酸性白胺酸拉鏈、GS 連接子及 10x 組胺酸標籤，而野生型及突變體 DPB1 之後為鹼性白胺酸拉鏈、GS 連接子及生物素化序列 (GLNDIFEAQKIEWHE；SEQ ID NO: 244)。在 A375-BirA 細胞中穩定表現 DPA 及 DPB 兩種基因，該等 A375-BirA 細胞係用編碼 5' 末端之前導序列及 3' 末端之 ER 保留 KDEL 基元之密碼子最佳化 BirA 基因轉導。用 TALON 金屬親和樹脂 (Takara Bio, Shiga, Japan)



自上清液中純化重組 DP4 蛋白。使用 Vivaspin 500 旋轉管柱 (GE Healthcare Life Sciences, Marlborough, MA) 以 10 kDa MWCO 濃縮經溶離之蛋白質，且在 PBS 中重構至工作體積。

【0169】由 Octet Red 系統 (ForteBio, Fremont, CA) 量測野生型 DP4 及 DP4<sup>L112W/V141M</sup> 與 CD4 之結合。在 25℃ 下使用 96 孔 OptiPlate (Perkin Elmer, Waltham, MA) 進行實驗，使用 200- $\mu$ l 樣品體積且以 1,000 rpm 恆定振盪。將生物素化重組 DP4 負載至抗生物素蛋白鏈菌素包被之生物感測器 (ForteBio, Fremont, CA) 上直至飽和，繼而在 HBS-EP 緩衝液中進行基線量測。在單獨 HBS-EP 緩衝液中解離 300 秒之前，藉由將經負載之感測器與滴定濃度之重組 CD4 (0.8125 至 26  $\mu$ M) 一起培育 400 秒來量測締合。在 GraphPad Prism 7.0 中使用單位點特異性結合模型來擬合穩態分析

表 4. 可溶性 10x His 標記之 CD4 核酸序列

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 絲纖維蛋白 L 信號肽；CD4；Gly/Ser 連接子及 His 標籤序列 (10X) (SEQ ID NO: 245)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <u>ATGATGCGGCCCATCGTGCTGGTGCTGCTGTTTGCCACATCTGCCCTGGCCAAGAA</u><br>AGTGGTGCTGGGCAAAAAAGGGGATACAGTGGAAGTACCTGTACAGCTTCCCAG<br>AAGAAGAGCATACAATTCCACTGGAAAACTCCAACCAGATAAAGATTCTGGGAA<br>ATCAGGGCTCCTTCTTAATAAAGGTCCATCCAAGCTGAATGATCGCGCTGACTCA<br>AGAAGAAGCCTTTGGGACCAAGGAACTTTCCCCTGATCATCAAGAATCTTAAGAT<br>AGAAGACTCAGATACTTACATCTGTGAAGTGGAGGACCAGAAGGAGGAGGTGCAA<br>TTGCTAGTGTTTCGGATTGACTGCCAACTCTGACACCCACCTGCTTCAGGGGGCAGAG<br>CCTGACCCTGACCTTGGAGAGCCCCCTGGTAGTAGCCCCCTCAGTGCAATGTAGGA<br>GTCCAAGGGGTAAAAACATACAGGGGGGGAAGACCCTCTCCGTGTCTCAGCTGGA<br>GCTCCAGGATAGTGGCACCTGGACATGCACTGTCTTGCAGAACCAGAAGAAGGTGG<br>AGTTCAAATAGACATCGTGGTGCTAGCTTTCCAGAAGGCCTCCAGCATAGTCTAT<br>AAGAAAGAGGGGGAACAGGTGGAGTTCTCCTTCCCCTCGCCTTTACAGTTGAAAA<br>GCTGACGGGCAGTGGCGAGCTGTGGTGGCAGGCGGAGAGGGCTTCCTCCTCCAAGT<br>CTTGGATCACCTTTGACCTGAAGAACAAGGAAGTGTCTGTAAAACGGGTACCCAG<br>GACCCTAAGCTCCAGATGGGCAAGAAGCTCCCGCTCCACCTCACCTGCCCCAGGC<br>CTTGCCCTCAGTATGCTGGCTCTGGAAACCTCACCTGGCCCTTGAAGCGAAAACAG<br>GAAAGTTGCATCAGGAAGTGAACCTGGTGGTGTGAGAGCCACTCAGCTCCAGAA<br>AAATTTGACCTGTGAGGTGTGGGGACCCACCTCCCCTAAGCTGATGCTGAGCTTGA<br>AACTGGAGAACAAGGAGGCAAAGGTCTCGAAGCGGGAGAAGGCGGTGTGGGTGCT<br>GAACCCTGAGGCGGGGATGTGGCAGTGTCTGCTGAGTGACTCGGGACAGGTCCTGC<br>TGGAATCCAACATCAAGGTTCTGCCACATGGGGCAGCCACCACCACCATCACCAT<br><u>CATCATCACCATTGA</u> |
| 絲纖維蛋白 L 信號肽；CD4；Gly/Ser 連接子及 His 標籤序列 (10X) (SEQ ID NO: 246)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <u>MMRPVIVLVLFFATSALAKKVVLGKKGDTVELTCTASQKKSIFHWKNSNQIKILGNQG</u><br>SFLTKGPSKLNDRADSRRLWDQGNFPLIHKNLKIEDSDTYICEVEDQKEEVQLLVFGLT<br>ANSDTHLLQGQSLTLTLESPPGSSPSVQCRSPRGKNIQGGKTLVSQLELQDSGTWTCT<br>VLQNQKKVEFKIDIVVLAFAQASSIVYKKEGEQVEFSFPLAFTVEKLTGSGELWWQAER<br>ASSSKSWITFDLKNKEVSVKRVTQDPKLQMGKKLPLHLTLPQALPQYAGSGNLTLALE<br>AKTGKLHQEVNLVVMRATQLQKNLTCEVWGPTSPKLMLSLKLENKEAKVSKREKAV<br>WVLNPEAGMWQCLLSDSGQVLLESNIKVLPTW <u>GSHHHHHHHHHHH</u>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

實例2 - DPβ鏈之L112W/V141M取代增強DP與CD4之結合

【0170】產生在分別對應於DR1β鏈之L114、V116、V143、L158及M160之L112、V114、V141、L156及M158處帶有隨機突變之DPB1\*04:01 (DP4β) 基因之cDNA表現文庫，且在II類缺乏K562細胞中共表現該文庫連同野生型DPA1\*01:03 (DPα)基因。在使用可溶性CD4蛋白(sCD4)進行兩輪篩選後，分離具有增強之CD4結合之細胞群體，自

其中分子選殖帶有 L112W、V114M、V141M 及 M158I 取代之突變體 DP4 $\beta$  基因。當在 K562 細胞中異位表現時，由野生型 DP $\alpha$  鏈及帶有 L112W、V114M、V141M 及 M158I 取代 (DP4<sup>L112W/V114M/V141M/M158I</sup>) 之經選殖突變體 DP4 $\beta$  鏈組成之突變體 DP4 分子與野生型 DP4 分子相比確實顯示與 sCD4 之結合增強，但排除增強之 CD4 結合為篩選過程之假像的可能性 (圖 1A-1F)。

【0171】為確定四個突變中哪個突變對於增強之 CD4 結合至關重要，進行回復誘變研究。在 II 類陰性 K562 細胞上重構所有可能之回復 DP4 突變體且用 sCD4 染色。L112W 及 V141M 兩者而非 V114M 或 M158I 單一取代個別地增強 DP4 與 sCD4 之結合 (圖 1G)。重要地，L112W/V141M 雙重突變 (DP4<sup>L112W/V141M</sup>) 協同增強 DP4/CD4 結合 (圖 1G)。有趣地，V114M 及 M158I 單一置換兩者似乎均對 DP4<sup>L112W/V141M</sup> 突變所賦予之增強結合具有負面影響 (圖 1G)。先前研究已估計 CD4 與 II 類 HLA 之間的  $K_D$  值  $>2$  mM。使用生物層干涉術 (BLI) 結合檢定，量測 DPR<sup>L112/V141M</sup> 對 CD4 之親和力。儘管在野生型 DP4 與 CD4 之間未偵測到結合，但 DP4<sup>L112W/V141M</sup> 以  $8.9 \mu\text{M} \pm 1.1$  之  $K_D$  結合至 CD4 (圖 1H 及圖 1X-1BK)。此值表示結合親和力至少提高 200 倍。此外，在 CD4 與 DP4<sup>L112W/V141M</sup> 之間觀測到的親和力高於人類 CD8 與 I 類 HLA 之間的親和力 (約  $200 \mu\text{M}$ )，且與小鼠 CD8 與小鼠 I 類 MHC 之間的親和力 (約  $10 \mu\text{M}$ ) 相當。為確認 DP4<sup>L112W/V141M</sup> 與 CD4 之間增強的結合引起增強之 CD4<sup>+</sup> T 細胞反應，使用

DP4/WT1 TCR (殖株9)轉導之CD4<sup>-</sup>及CD4<sup>+</sup> Jurkat 76 T細胞作為反應細胞，進行表現作為單一II類對偶基因之野生型DP4或DP4<sup>L112W/V141M</sup>之人工APC (aAPC)之免疫刺激能力的比較。正如預期，帶有DP4<sup>L112W/V141M</sup>之aAPC以CD4依賴性方式展現增強之T細胞刺激活性(圖1I)。

【0172】接著分析CD4之其他DP對偶基因以確定L112W/V141M突變是否亦增強結合。儘管野生型DP2、DP5或DP8中無一者結合至CD4，但當在此等分子之DPβ鏈中引入L112W/V141M雙重突變時所有三種分子均強有力地結合至CD4 (圖1I-1W)。基於先前報導構築之結構模型(圖2A-2D)揭露在DP4<sup>L112W/V141M</sup>-CD4複合物中，兩個L112W/V141M突變顯然在CD4之K35、Q40及T45位置處誘導疏水作用。此等結果顯示L112W/V141M突變可增強所測試之至少所有4種DP對偶基因之CD4結合。

### 實例3 - 親和力成熟之DP4<sup>L112W/V141M</sup>多聚體將同源TCR特異性染色

【0173】為確定DP4β之L112W/V141M雙重突變對DP4多聚體染色之影響，產生可溶性DP4<sup>L112W/V141M</sup>單體，接著用抗His標籤mAb進行二聚。用對MAGE-A3 (殖株R12C9)、WT1 (殖株9)及NY-ESO-1 (殖株5B8)具有特異性之三種不同DP4限制性TCR個別地轉導初級T細胞，接著用同源DP4<sup>L112W/V141M</sup>二聚體染色。如圖3A-3P中所示，各DP4<sup>L112W/V141M</sup>二聚體將表現同源TCR之CD4<sup>+</sup> T細胞特異性

染色。R12C9及殖株9轉導之T細胞分別與抗V $\beta$ 22 mAb及抗NGFR mAb連同各別DP4<sup>L112W/V141M</sup>二聚體之共染確認，幾乎所有TCR轉導之CD4<sup>+</sup> T細胞皆用各別DP4<sup>L112W/V141M</sup>二聚體成功染色(圖4A-4H)。與常規野生型DP4四聚體相比，吾等之新穎DP4<sup>L112W/V141M</sup>二聚體將DP4/WT1及DP4/NY-ESO-1 T細胞兩者染色之程度優於常規野生型DP4四聚體(圖5A-5P)。值得注意地，常規野生型DP4/NY-ESO-1四聚體即使在可用之最高濃度下亦不能將同源T細胞染色(資料未示出)。

#### **實例4 - DP4<sup>L112W/V141M</sup>二聚體技術為穩固且通用的**

【0174】為證實DP4<sup>L112W/V141M</sup>多聚體染色之穩固性及通用性，對來源於一系列腫瘤相關抗原之潛在DP4限制性肽(表3)之活體外免疫原性進行全面篩選。使用肽預測演算法(NetMHC2 2.2版)預測196種源自DP4限制性及腫瘤相關抗原之20聚體肽且進行化學合成(表3)。抗原特異性CD4<sup>+</sup> T細胞之頻率在周邊一般極低；因此，將自六名DP4<sup>+</sup>黑色素瘤患者分離之初級CD4<sup>+</sup> T細胞僅用經196種肽個別地脈衝之DP4-aAPC刺激一次，且用同源DP4<sup>L112W/V141M</sup>二聚體染色。為避免潛在活體外引發，利用弱刺激條件。如圖6A-6F中所示，103種預測DP4肽至少在活體外具有免疫原性。

【0175】為驗證二聚體染色結果，吾等自二聚體陽性T細胞選殖對CCND1<sub>219-238</sub>、HSD17B12<sub>225-244</sub>、LGSN<sub>296-315</sub>

、MAGE-A2<sub>108-127</sub>及MUC5AC<sub>4922-4941</sub> (圖7A-7L及表5)具有特異性之七種DP4限制性TCR基因。當在人類CD4<sup>+</sup> TCR缺乏T細胞中選殖型重構時，所有此等TCR皆由同源DP4<sup>L112W/V141M</sup>二聚體成功染色(圖8A-8X)且以DP4限制性及抗原特異性方式發揮功能(圖9A-9G)。

【0176】在初級T細胞中個別地表現之四個TCR當中，三個TCR，亦即，03-CCND1<sub>219-238</sub>、06-MAGE-A2<sub>108-127</sub>及05-MUC5AC<sub>4922-4941</sub>，能夠識別內源性加工且由DP4呈現之同源肽(圖10A-10Q及11A-11E)。重要地，06-MAGE-A2<sub>108-127</sub>轉導之初級T細胞能夠以DP4及MAGE-A2依賴性方式識別黑色素瘤細胞株(圖12A-12E)。

表5：DP4限制性 TCR

| 編號 | 肽                               | TRAV          | TRAJ  | TCR-α CDR 3                           | TRBV   | TRBJ   | TCR-β CDR 3                          |
|----|---------------------------------|---------------|-------|---------------------------------------|--------|--------|--------------------------------------|
| 03 | CCND1 <sub>219-238</sub>        | 2*01          | 21*01 | CAVCTLYNFNKF<br>YF (SEQ ID NO: 18)    | 6-5*01 | 2-1*01 | CASLTDNNEQF<br>F (SEQ ID NO: 25)     |
| 05 | HSD17B12 <sub>22</sub><br>5-244 | 22*01         | 18*01 | CAVAPYDRGSTL<br>GRLYF (SEQ ID NO: 19) | 19*01  | 2-5*01 | CASSTGQGLET<br>QYF (SEQ ID NO: 26)   |
| 09 | HSD17B12 <sub>22</sub><br>5-244 | 27*01         | 33*01 | CAGVKDSNYQLI<br>W (SEQ ID NO: 20)     | 30*01  | 2-1*01 | CAWSSYNEQFF<br>(SEQ ID NO: 27)       |
| 05 | LGSN <sub>296-315</sub>         | 9-2*03        | 32*01 | CALSDLSYGGATN<br>KLIF (SEQ ID NO: 21) | 27*01  | 1-5*01 | CASSKGQGLGN<br>QPQHF (SEQ ID NO: 28) |
| 03 | MAGE-A2 <sub>108</sub><br>-127  | 36/DV7<br>*04 | 40*01 | CAVEVNSGTYKYI<br>F (SEQ ID NO: 22)    | 2*01   | 1-1*01 | CASRRDLAAFF<br>(SEQ ID NO: 29)       |
| 06 | MAGE-A2 <sub>108</sub><br>-127  | 19*01         | 40*01 | CALSVGTYKYIF<br>(SEQ ID NO: 23)       | 7-9*01 | 2-5*01 | CASSPGTGGRE<br>TQYF (SEQ ID NO: 30)  |
| 05 | MUC5AC <sub>4922</sub><br>-4941 | 38-1*03       | 58*01 | CAFMKRAETSGSR<br>LTF (SEQ ID NO: 24)  | 6-2*01 | 2-5*01 | CASSYWPTRET<br>QYF (SEQ ID NO: 31)   |

【0177】與CD8成對比，CD4作為共受體之作用及功能尚未完全闡明。存在此資訊缺乏主要係因為CD4與II類

之間的結合極其弱，此顯著限制對CD4與II類之間的締合作用之研究。在此項研究中，HLA-DP4之親和力成熟形式，亦即，DP4<sup>L112W/V141M</sup>經分離而具有增強之CD4結合，且開發出新穎DP4<sup>L112W/V141M</sup>二聚體技術，該技術在DP4限制性抗原特異性CD4<sup>+</sup> T細胞之偵測中引入穩固性及嚴格性。

【0178】使用此DP4<sup>L112W/V141M</sup>二聚體技術，活體外全面研究DP4限制性抗腫瘤T細胞反應且鑑定多個DP4限制性免疫原性肽及同源TCR基因。HLA-DP4為許多種族中最普遍存在之HLA對偶基因且屬於DP<sup>84Gly</sup>組。與其他II類分子不同，DP<sup>84Gly</sup>分子(諸如DP4)組成性地呈現來源於內源性來源之肽，而與恆定鏈及HLA-DM表現無關。經由II類改善之內源性肽呈現與癌症患者之存活期提高相關聯。值得注意地，首次人類II類限制性TCR基因療法確實靶向DP4限制性MAGE-A3肽(參見例如Yao等人，*J. Immunother.* 39:191-201 (2016))。DP<sup>84Gly</sup>基因型(諸如DP2及DP4中)充當抗嗜中性球胞漿自體抗體相關血管炎之風險對偶基因。可組成性地呈現來源於內源性腫瘤相關抗原之肽的DP4分子相比其他II類分子可誘導更多臨床相關抗腫瘤反應，從而用作保護性II類對偶基因。

【0179】為鑑定親和力成熟之II類分子，本實例詳述β鏈而非α鏈中之多個突變，此係因為β鏈相比α鏈與CD4具有更直接之相互作用。有可能α鏈及/或β鏈之額外突變可進一步增強II類與CD4之間的結合。然而，使用具有過度

CD4結合能力之此類可溶性II類分子可能導致CD4<sup>+</sup> T細胞之非特異性染色，從而具有有害作用。

【0180】總之，CD4<sup>+</sup> T細胞在自體免疫疾病之發展及針對病原體感染及癌症之保護中起到至關重要之作用。本文所述之新穎II類HLA多聚體技術可更好地促進跨HLA-DP對偶基因之II類HLA限制性CD4<sup>+</sup> T細胞反應之研究。

#### 實例5 - DP4<sup>L112W/V141M</sup>特異性及結合

【0181】分析內源性(未轉導)抗原特異性CD4<sup>+</sup> T細胞之DP4多聚體染色。新穎DP4<sup>L112W/V141M</sup>二聚體將內源性TRPC1<sub>578-597</sub>特異性CD4<sup>+</sup> T細胞陽性染色之程度(圖14A-14B)比常規DP4右聚體(圖14C-14D)更強。與常規四聚體(圖15C-15D)或右聚體(圖15E-15F)相比，DP4<sup>L112W/V141M</sup>二聚體顯示明顯改善之內源性(未轉導)NY-ESO-1<sub>157-170</sub>特異性CD4<sup>+</sup> T細胞染色(圖15A-15B；表6)。



表 6：DP4 限制性 TCR

| 供 體<br>編號 | TRAV            | TRAJ  | TCR-α CDR3                              | TRBV        | TRBJ   | TCR-β CDR3                               |
|-----------|-----------------|-------|-----------------------------------------|-------------|--------|------------------------------------------|
| HD04      | 8-2*01          | 32*02 | CVVSGGVNKGATNKL<br>IF<br>SEQ ID NO: 247 | 7-9*01      | 2-7*01 | CASSLTGGVSYEQYF<br>SEQ ID NO: 248        |
| c6        | 13-1*01         | 18*01 | CAASVRGSTLGRLYF<br>SEQ ID NO: 249       | 7-8*01      | 2-2*01 | CASSLTGGTGELFF<br>SEQ ID NO: 250         |
| c12       | 8-4*01          | 18*01 | CAVSGGRGSTLGRLYF<br>SEQ ID NO: 251      | 29*01       | 1-2*01 | CSVQGGLDSNYGYTF<br>SEQ ID NO: 252        |
| c17       | 13-1*01         | 18*01 | CAASVRGSTLGRLYF<br>SEQ ID NO: 253       | 7-8*01      | 2-2*01 | CASSLTGGTGELFF<br>SEQ ID NO: 254         |
| c23       | 13-1*01         | 18*01 | CAASVRGSTLGRLYF<br>SEQ ID NO: 255       | 7-8*01      | 2-2*01 | CASSLTGGTGELFF<br>SEQ ID NO: 256         |
| c26       | 38-2/<br>DV8*01 | 21*01 | CAYRSNNFNKFYF<br>SEQ ID NO: 257         | 5-1*01      | 1-2*01 | CASSLNTGAGYGYTF<br>SEQ ID NO: 258        |
| c31       | 13-1*01         | 18*01 | CAASVRGSTLGRLYF<br>SEQ ID NO: 259       | 7-8*01      | 2-2*01 | CASSLTGGTGELFF<br>SEQ ID NO: 260         |
| c37       | 13-1*01         | 18*01 | CAASVRGSTLGRLYF<br>SEQ ID NO: 261       | 7-8*01      | 2-2*01 | CASSLTGGTGELFF<br>SEQ ID NO: 262         |
| c39       | 2*01            | 9*01  | CAVEERTGGFKTIF<br>SEQ ID NO: 263        | 2*01        | 2-2*01 | CASSLPSSGAPGTGE<br>LFF<br>SEQ ID NO: 264 |
| c52       | 8-4*01          | 18*01 | CAVSGGRGSTLGRLYF<br>SEQ ID NO: 265      | 29*01       | 1-2*01 | CSVQGGLDSNYGYTF<br>SEQ ID NO: 266        |
| c87       | 13-1*01         | 18*01 | CAASVRGSTLGRLYF<br>SEQ ID NO: 267       | 7-8*01      | 2-2*01 | CASSLTGGTGELFF<br>SEQ ID NO: 268         |
| c2        | 4*01            | 39*01 | CLVGDLGANAGNMLT<br>F<br>SEQ ID NO: 269  | 19*01       | 2-2*01 | CASSIATTNTGELFF<br>SEQ ID NO: 270        |
| c4        | 4*01            | 39*01 | CLVGDLGANAGNMLT<br>F<br>SEQ ID NO: 271  | 11-3*0<br>1 | 2-7*01 | CASSLETGTNYEQYF<br>SEQ ID NO: 272        |
| c6        | 8-3*01          | 32*02 | CAVALYGGATNKLIF<br>SEQ ID NO: 273       | 7-9*3       | 2-1*01 | CASSLDIGNNEQFF<br>SEQ ID NO: 274         |
| c9        | 25*01           | 53*01 | CAGRSGGSNYKLTF<br>SEQ ID NO: 275        | 19*01       | 2-2*01 | CASSIATTNTGELFF<br>SEQ ID NO: 276        |
| c29       | 25*01           | 53*01 | CAGRSGGSNYKLTF<br>SEQ ID NO: 277        | 19*01       | 2-2*01 | CASSIATTNTGELFF<br>SEQ ID NO: 278        |
| c30       | 25*01           | 53*01 | CAGRSGGSNYKLTF<br>SEQ ID NO: 279        | 19*01       | 2-2*01 | CASSIATTNTGELFF<br>SEQ ID NO: 280        |
| c32       | 25*01           | 53*01 | CAGRSGGSNYKLTF<br>SEQ ID NO: 281        | 19*01       | 2-2*01 | CASSIATTNTGELFF<br>SEQ ID NO: 282        |
| c33       | 25*01           | 53*01 | CAGRSGGSNYKLTF<br>SEQ ID NO: 283        | 19*01       | 2-2*01 | CASSIATTNTGELFF<br>SEQ ID NO: 284        |

【0182】接著，在無活體外刺激下用對一系列病原體  
相關肽具有特異性之 DP4<sup>L112W/V141M</sup>二聚體進行記憶 CD4<sup>+</sup> T  
細胞之離體染色。用破傷風毒素<sub>948-968</sub> (TT<sub>948-968</sub>)、2 型單

純疱疹病毒-UL21<sub>283-302</sub> (HSV-2-UL21<sub>283-302</sub>)及呼吸道融合病毒醣蛋白<sub>162-175</sub> (RSV-GP<sub>162-175</sub>)之DP4<sup>L112W/V141M</sup>二聚體將一小子組之CD4<sup>+</sup> T細胞陽性染色(圖16A-16Y)。接著，吾等藉由有限稀釋自RSV-GP<sub>162-175</sub> (圖17A-17V)及TT<sub>948-968</sub>二聚體+CD4<sup>+</sup> T細胞(圖18A-18R)建立內源性(未轉導)單細胞殖株。此等T細胞殖株以抗原特異性方式顯示IL-2產生(圖17W及18S)。αβ自DP4<sup>L112W/V141M</sup> RSV-GP及TT二聚體+單細胞殖株兩者分離多個TCR對，包括一個主要對(表6)。在圖17A-17W及18A-18S中，藉由有限稀釋自RSV-GP<sub>162-175</sub>及TT<sub>948-968</sub>二聚體+細胞建立單細胞殖株。當用三種不同DP4多聚體(DP4<sup>L112W/V141M</sup>二聚體、野生型DP4四聚體或野生型DP4右聚體)將此等RSV-GP及TT二聚體+單細胞殖株個別地染色時，與常規野生型DP4 RSV-GP右聚體及野生型DP4 TT四聚體及右聚體相比，DP4<sup>L112W/V141M</sup>二聚體顯示更佳之RSV-GP- (c12及c39)及TT特異性殖株(c2及c9)染色(圖19A-19NN)。

## 方法

### 細胞

【0183】經由密度梯度離心獲得周邊單核細胞。個別地表現與CD80及CD83聯合作為單一HLA對偶基因之各種II類HLA基因的基於K562之人工抗原呈現細胞(aAPC)先前已有報導(Butler, M.O.等人 *PLoS One* 7, e30229 (2012))。使HEK293T細胞在補充有10% FBS及50 μg/ml正大黴素之

DMEM中生長。

### 肽/抗體

【0184】將合成肽以 50 mg/ml 溶解於 DMSO 中。以下抗體用於流式細胞術分析：APC-Cy7 接合之抗 CD4 及 PE 接合之抗 His 標籤。

### 產生 II 類 HLA 單體及二聚體

【0185】使用基於 293GPG 細胞之逆轉錄病毒系統將 HEK293T 細胞用  $\alpha$  及  $\beta$  基因轉染 (參見 Hirano, N. 等人, *Blood* **107**, 1528-1536 (2006); Butler, M.O. 等人, *Clin Cancer Res* **13**, 1857-1867 (2007); Hirano, N. 等人, *Blood* **108**, 2662-2668 (2006)), 且在補充有 10% FBS 及 50  $\mu$ g/ml 正大黴素之 DMEM 中培養。對於 DP4 二聚體染色, 使穩定分泌可溶性 DP4<sup>L112W/V141M</sup> 蛋白之 HEK293T 細胞生長直至匯合, 且將培養基更換為無血清之 293 SFM II 培養基 (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA)。48 小時後, 收集條件培養基且使用 Amicon Ultra 過濾器 (截留分子量 (MWCO) 10 kDa) (MilliporeSigma, Burlington, MA) 濃縮。接著在 37°C 下將含有可溶性 II 類 HLA 之上清液與 100  $\mu$ g/ml 所關注之肽混合 20-24 小時以供活體外肽交換。藉由特異性 ELISA 使用鎳包被之盤及抗 His 標籤生物素化 mAb 量測單體濃度。在 4°C 下使用 PE 接合之抗 His mAb 以 2:1 莫耳比使可溶性 II 類 HLA 單體二聚 1.5 小時以供染色。

**刺激DP4限制性抗原特異性CD4<sup>+</sup> T細胞**

【0186】純化CD4<sup>+</sup> T細胞，且用經10 µg/ml DP4限制性肽脈衝之DP4表現aAPC刺激，且在200 Gy下以20:1之E:T比率進行輻照。48小時後，將10 IU/ml IL-2及10 ng/ml IL-15添加至CD4<sup>+</sup> T細胞中。每2-3天補給補充有IL-2 (10 IU/ml)及IL-15 (10 ng/ml)之培養基。刺激2週後，使T細胞經受DP4<sup>L112W/V141M</sup>二聚體染色。

**II類HLA二聚體、四聚體及右聚體染色**

【0187】在多聚體染色分析中比較DP4四聚體及右聚體。在37℃下用50 nM達沙替尼將經抗原特異性TCR基因轉導之初級CD4<sup>+</sup> T細胞預處理30分鐘，且在室溫下用5-15 µg/ml II類二聚體染色4-5小時。洗滌後，用APC-Cy7接合之抗CD4 mAb將細胞表面分子複染。

**來自黑色素瘤患者之PBMC之未刺激之CD4<sup>+</sup> T細胞的二聚體染色**

【0188】純化一百萬個CD4<sup>+</sup> T細胞，且在37℃下用50 nM達沙替尼預處理30分鐘。在室溫下用5-15 µg/ml II類二聚體將細胞染色4-5小時。洗滌後，用APC-Cy7接合之抗CD4 mAb將細胞表面分子複染。藉由流式細胞術確定二聚體<sup>+</sup>細胞之絕對計數。

**擴充DP4二聚體<sup>+</sup> T細胞及建立單一T細胞殖株。**

【0189】為擴充DP4<sup>L112W/V141M</sup>二聚體<sup>+</sup> T細胞，如上文所述刺激CD4<sup>+</sup> T細胞且用DP4<sup>L112W/V141M</sup>二聚體染色。藉由使用抗PE磁性珠粒分選二聚體<sup>+</sup>細胞且藉由使用在200 Gy下以5-20:1之E:T比率輻照之人工APC/mOKT3進行擴充(參見Butler, M.O.等人, *PLoS One* 7, e30229 (2012))。每2-3天補給補充有IL-2 (10 IU/ml)及IL-15 (10 ng/ml)之培養基。兩至三週後，使T細胞經受DP4<sup>L112W/V141M</sup>二聚體染色。如先前所述藉由有限稀釋來產生DP4<sup>L112W/V141M</sup>二聚體<sup>+</sup>單細胞殖株(參見Su, L.F.等人, *Immunity* 38, 373-383 (2013))。簡言之，純化記憶CD4<sup>+</sup> T細胞，且在未經達沙替尼預處理之情況下用DP4<sup>L112W/V141M</sup>二聚體染色。分選二聚體<sup>+</sup>細胞，接著在96孔盤中用在20 Gy下輻照之來自多個同種異體供體之5 µg/ml PHA-P及PBMC刺激。在刺激1週後用IL-2 (100 IU/ml)及IL-15 (10 ng/ml)補充及補給培養基。兩週後，用DP4<sup>L112W/V141M</sup>二聚體將單細胞殖株染色。

### **ELISPOT檢定**

【0190】如先前所報導進行細胞激素ELISPOT檢定(參見Yamashita, Y.等人, *Nat Commun* 8, 15244 (2017); Anczurowski, M.等人, *Sci Rep* 8, 4804 (2018))。

【序列表】

<110> 大學健康網絡(University Health Network)  
<120> II 類 MHC 分子及其使用方法  
<140>TW109125666  
<141> 2020-07-29  
<150> US 62/880,496  
<151> 2019-07-30  
<150> US 63/029,111  
<151> 2020-05-22  
<160> 284  
<170> PatentIn version 3.5  
<210> 1  
<211> 196  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)  
<220>  
<223> 合成構築體  
<400> 1  
Arg Ala Thr Pro Glu Asn Tyr Leu Phe Gln Gly Arg Gln Glu Cys Tyr  
1 5 10 15  
Ala Phe Asn Gly Thr Gln Arg Phe Leu Glu Arg Tyr Ile Tyr Asn Arg  
20 25 30  
Glu Glu Phe Ala Arg Phe Asp Ser Asp Val Gly Glu Phe Arg Ala Val  
35 40 45  
Thr Glu Leu Gly Arg Pro Ala Ala Glu Tyr Trp Asn Ser Gln Lys Asp  
50 55 60  
Ile Leu Glu Glu Lys Arg Ala Val Pro Asp Arg Met Cys Arg His Asn  
65 70 75 80  
Tyr Glu Leu Gly Gly Pro Met Thr Leu Gln Arg Arg Val Gln Pro Arg  
85 90 95  
Val Asn Val Ser Pro Ser Lys Lys Gly Pro Leu Gln His His Asn Leu  
100 105 110

Leu Val Cys His Val Thr Asp Phe Tyr Pro Gly Ser Ile Gln Val Arg  
115 120 125

Trp Phe Leu Asn Gly Gln Glu Glu Thr Ala Gly Val Val Ser Thr Asn  
130 135 140

Leu Ile Arg Asn Gly Asp Trp Thr Phe Gln Ile Leu Val Met Leu Glu  
145 150 155 160

Met Thr Pro Gln Gln Gly Asp Val Tyr Thr Cys Gln Val Glu His Thr  
165 170 175

Ser Leu Asp Ser Pro Val Thr Val Glu Trp Lys Ala Gln Ser Asp Ser  
180 185 190

Ala Arg Ser Lys  
195

<210> 2  
<211> 588  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 2

Ala Gly Gly Gly Cys Cys Ala Cys Thr Cys Cys Ala Gly Ala Gly Ala  
1 5 10 15

Ala Thr Thr Ala Cys Cys Thr Thr Thr Thr Cys Cys Ala Gly Gly Gly  
20 25 30

Ala Cys Gly Gly Cys Ala Gly Gly Ala Ala Thr Gly Cys Thr Ala Cys  
35 40 45

Gly Cys Gly Thr Thr Thr Ala Ala Thr Gly Gly Gly Ala Cys Ala Cys  
50 55 60

Ala Gly Cys Gly Cys Thr Thr Cys Cys Thr Gly Gly Ala Gly Ala Gly  
65 70 75 80

Ala Thr Ala Cys Ala Thr Cys Thr Ala Cys Ala Ala Cys Cys Gly Gly  
85 90 95

Gly Ala Gly Gly Ala Gly Thr Thr Cys Gly Cys Gly Cys Gly Cys Thr  
100 105 110

Thr Cys Gly Ala Cys Ala Gly Cys Gly Ala Cys Gly Thr Gly Gly Gly  
115 120 125

Gly Gly Ala Gly Thr Thr Cys Cys Gly Gly Gly Cys Gly Gly Thr Gly  
130 135 140

Ala Cys Gly Gly Ala Gly Cys Thr Gly Gly Gly Gly Cys Gly Gly Cys  
145 150 155 160

Cys Thr Gly Cys Thr Gly Cys Gly Gly Ala Gly Thr Ala Cys Thr Gly  
165 170 175

Gly Ala Ala Cys Ala Gly Cys Cys Ala Gly Ala Ala Gly Gly Ala Cys  
180 185 190

Ala Thr Cys Cys Thr Gly Gly Ala Gly Gly Ala Gly Ala Ala Gly Cys  
195 200 205

Gly Gly Gly Cys Ala Gly Thr Gly Cys Cys Gly Gly Ala Cys Ala Gly  
210 215 220

Gly Ala Thr Gly Thr Gly Cys Ala Gly Ala Cys Ala Cys Ala Ala Cys  
225 230 235 240

Thr Ala Cys Gly Ala Gly Cys Thr Gly Gly Gly Cys Gly Gly Gly Cys  
245 250 255

Cys Cys Ala Thr Gly Ala Cys Cys Cys Thr Gly Cys Ala Gly Cys Gly  
260 265 270

Cys Cys Gly Ala Gly Thr Cys Cys Ala Gly Cys Cys Thr Ala Gly Gly  
275 280 285

Gly Thr Gly Ala Ala Thr Gly Thr Thr Thr Cys Cys Cys Cys Cys Thr  
290 295 300



Cys Cys Ala Ala Gly Ala Ala Gly Gly Gly Gly Cys Cys Cys Thr Thr  
305 310 315 320

Gly Cys Ala Gly Cys Ala Cys Cys Ala Cys Ala Ala Cys Cys Thr Gly  
325 330 335

Cys Thr Thr Gly Thr Cys Thr Gly Cys Cys Ala Cys Gly Thr Gly Ala  
340 345 350

Cys Gly Gly Ala Thr Thr Thr Cys Thr Ala Cys Cys Cys Ala Gly Gly  
355 360 365

Cys Ala Gly Cys Ala Thr Thr Cys Ala Ala Gly Thr Cys Cys Gly Ala  
370 375 380

Thr Gly Gly Thr Thr Cys Cys Thr Gly Ala Ala Thr Gly Gly Ala Cys  
385 390 395 400

Ala Gly Gly Ala Gly Gly Ala Ala Ala Cys Ala Gly Cys Thr Gly Gly  
405 410 415

Gly Gly Thr Cys Gly Thr Gly Thr Cys Cys Ala Cys Cys Ala Ala Cys  
420 425 430

Cys Thr Gly Ala Thr Cys Cys Gly Thr Ala Ala Thr Gly Gly Ala Gly  
435 440 445

Ala Cys Thr Gly Gly Ala Cys Cys Thr Thr Cys Cys Ala Gly Ala Thr  
450 455 460

Cys Cys Thr Gly Gly Thr Gly Ala Thr Gly Cys Thr Gly Gly Ala Ala  
465 470 475 480

Ala Thr Gly Ala Cys Cys Cys Cys Cys Cys Ala Gly Cys Ala Gly Gly  
485 490 495

Gly Ala Gly Ala Thr Gly Thr Cys Thr Ala Cys Ala Cys Cys Thr Gly  
500 505 510

Cys Cys Ala Ala Gly Thr Gly Gly Ala Gly Cys Ala Cys Ala Cys Cys  
515 520 525

Ala Gly Cys Cys Thr Gly Gly Ala Thr Ala Gly Thr Cys Cys Thr Gly  
530 535 540

Thr Cys Ala Cys Cys Gly Thr Gly Gly Ala Gly Thr Gly Gly Ala Ala  
545 550 555 560

Gly Gly Cys Ala Cys Ala Gly Thr Cys Thr Gly Ala Thr Thr Cys Thr  
565 570 575

Gly Cys Cys Cys Gly Gly Ala Gly Thr Ala Ala Gly  
580 585

<210> 3  
<211> 196  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 3

Arg Ala Thr Pro Glu Asn Tyr Leu Phe Gln Gly Arg Gln Glu Cys Tyr  
1 5 10 15

Ala Phe Asn Gly Thr Gln Arg Phe Leu Glu Arg Tyr Ile Tyr Asn Arg  
20 25 30

Glu Glu Phe Ala Arg Phe Asp Ser Asp Val Gly Glu Phe Arg Ala Val  
35 40 45

Thr Glu Leu Gly Arg Pro Ala Ala Glu Tyr Trp Asn Ser Gln Lys Asp  
50 55 60

Ile Leu Glu Glu Lys Arg Ala Val Pro Asp Arg Met Cys Arg His Asn  
65 70 75 80

Tyr Glu Leu Gly Gly Pro Met Thr Leu Gln Arg Arg Val Gln Pro Arg  
85 90 95

Val Asn Val Ser Pro Ser Lys Lys Gly Pro Leu Gln His His Asn Trp  
100 105 110

Leu Val Cys His Val Thr Asp Phe Tyr Pro Gly Ser Ile Gln Val Arg  
115 120 125

Trp Phe Leu Asn Gly Gln Glu Glu Thr Ala Gly Val Met Ser Thr Asn  
130 135 140

Leu Ile Arg Asn Gly Asp Trp Thr Phe Gln Ile Leu Val Met Leu Glu  
145 150 155 160

Met Thr Pro Gln Gln Gly Asp Val Tyr Thr Cys Gln Val Glu His Thr  
165 170 175

Ser Leu Asp Ser Pro Val Thr Val Glu Trp Lys Ala Gln Ser Asp Ser  
180 185 190

Ala Arg Ser Lys  
195

<210> 4  
<211> 265  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 4

Met Met Arg Pro Ile Val Leu Val Leu Leu Phe Ala Thr Ser Ala Leu  
1 5 10 15

Ala Arg Ala Thr Pro Glu Asn Tyr Leu Phe Gln Gly Arg Gln Glu Cys  
20 25 30

Tyr Ala Phe Asn Gly Thr Gln Arg Phe Leu Glu Arg Tyr Ile Tyr Asn  
35 40 45

Arg Glu Glu Phe Ala Arg Phe Asp Ser Asp Val Gly Glu Phe Arg Ala  
50 55 60

Val Thr Glu Leu Gly Arg Pro Ala Ala Glu Tyr Trp Asn Ser Gln Lys  
65 70 75 80

Asp Ile Leu Glu Glu Lys Arg Ala Val Pro Asp Arg Met Cys Arg His  
85 90 95

Asn Tyr Glu Leu Gly Gly Pro Met Thr Leu Gln Arg Arg Val Gln Pro  
100 105 110

Arg Val Asn Val Ser Pro Ser Lys Lys Gly Pro Leu Gln His His Asn  
115 120 125

Trp Leu Val Cys His Val Thr Asp Phe Tyr Pro Gly Ser Ile Gln Val  
130 135 140

Arg Trp Phe Leu Asn Gly Gln Glu Glu Thr Ala Gly Val Met Ser Thr  
145 150 155 160

Asn Leu Ile Arg Asn Gly Asp Trp Thr Phe Gln Ile Leu Val Met Leu  
165 170 175

Glu Met Thr Pro Gln Gln Gly Asp Val Tyr Thr Cys Gln Val Glu His  
180 185 190

Thr Ser Leu Asp Ser Pro Val Thr Val Glu Trp Lys Ala Gln Ser Asp  
195 200 205

Ser Ala Arg Ser Lys Gly Gly Gly Gly Ser Leu Glu Ile Glu Ala Ala  
210 215 220

Phe Leu Glu Arg Glu Asn Thr Ala Leu Glu Thr Arg Val Ala Glu Leu  
225 230 235 240

Arg Gln Arg Val Gln Arg Leu Arg Asn Arg Val Ser Gln Tyr Arg Thr  
245 250 255

Arg Tyr Gly Pro Leu Gly Gly Gly Lys  
260 265

<210> 5  
<211> 258  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 5

Met Met Val Leu Gln Val Ser Ala Ala Pro Arg Thr Val Ala Leu Thr  
1 5 10 15

Ala Leu Leu Met Val Leu Leu Thr Ser Val Val Gln Gly Arg Ala Thr  
20 25 30

Pro Glu Asn Tyr Leu Phe Gln Gly Arg Gln Glu Cys Tyr Ala Phe Asn  
35 40 45

Gly Thr Gln Arg Phe Leu Glu Arg Tyr Ile Tyr Asn Arg Glu Glu Phe  
50 55 60

Ala Arg Phe Asp Ser Asp Val Gly Glu Phe Arg Ala Val Thr Glu Leu  
65 70 75 80

Gly Arg Pro Ala Ala Glu Tyr Trp Asn Ser Gln Lys Asp Ile Leu Glu  
85 90 95

Glu Lys Arg Ala Val Pro Asp Arg Met Cys Arg His Asn Tyr Glu Leu  
100 105 110

Gly Gly Pro Met Thr Leu Gln Arg Arg Val Gln Pro Arg Val Asn Val  
115 120 125

Ser Pro Ser Lys Lys Gly Pro Leu Gln His His Asn Leu Leu Val Cys  
130 135 140

His Val Thr Asp Phe Tyr Pro Gly Ser Ile Gln Val Arg Trp Phe Leu  
145 150 155 160

Asn Gly Gln Glu Glu Thr Ala Gly Val Val Ser Thr Asn Leu Ile Arg  
165 170 175

Asn Gly Asp Trp Thr Phe Gln Ile Leu Val Met Leu Glu Met Thr Pro  
180 185 190

Gln Gln Gly Asp Val Tyr Thr Cys Gln Val Glu His Thr Ser Leu Asp  
195 200 205

Ser Pro Val Thr Val Glu Trp Lys Ala Gln Ser Asp Ser Ala Arg Ser  
210 215 220

Lys Thr Leu Thr Gly Ala Gly Gly Phe Val Leu Gly Leu Ile Ile Cys  
225 230 235 240

Gly Val Gly Ile Phe Met His Arg Arg Ser Lys Lys Val Gln Arg Gly  
245 250 255

Ser Ala

<210> 6  
<211> 192  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 6

Ile Lys Ala Asp His Val Ser Thr Tyr Ala Ala Phe Val Gln Thr His  
1 5 10 15

Arg Pro Thr Gly Glu Phe Met Phe Glu Phe Asp Glu Asp Glu Met Phe  
20 25 30

Tyr Val Asp Leu Asp Lys Lys Glu Thr Val Trp His Leu Glu Glu Phe  
35 40 45

Gly Gln Ala Phe Ser Phe Glu Ala Gln Gly Gly Leu Ala Asn Ile Ala  
50 55 60

Ile Leu Asn Asn Asn Leu Asn Thr Leu Ile Gln Arg Ser Asn His Thr  
65 70 75 80

Gln Ala Thr Asn Asp Pro Pro Glu Val Thr Val Phe Pro Lys Glu Pro  
85 90 95

Val Glu Leu Gly Gln Pro Asn Thr Leu Ile Cys His Ile Asp Lys Phe  
100 105 110

Phe Pro Pro Val Leu Asn Val Thr Trp Leu Cys Asn Gly Glu Leu Val

115120125

Thr Glu Gly Val Ala Glu Ser Leu Phe Leu Pro Arg Thr Asp Tyr Ser  
130135140

Phe His Lys Phe His Tyr Leu Thr Phe Val Pro Ser Ala Glu Asp Phe  
145150155160

Tyr Asp Cys Arg Val Glu His Trp Gly Leu Asp Gln Pro Leu Leu Lys  
165170175

His Trp Glu Ala Gln Glu Pro Ile Gln Met Pro Glu Thr Thr Glu Thr  
180185190

<210> 7  
<211> 576  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 7

Ala Thr Cys Ala Ala Gly Gly Cys Cys Gly Ala Cys Cys Ala Cys Gly  
151015

Thr Gly Thr Cys Cys Ala Cys Ala Thr Ala Cys Gly Cys Cys Gly Cys  
202530

Cys Thr Thr Cys Gly Thr Gly Cys Ala Gly Ala Cys Cys Cys Ala Cys  
354045

Ala Gly Ala Cys Cys Cys Ala Cys Cys Gly Gly Cys Gly Ala Gly Thr  
505560

Thr Cys Ala Thr Gly Thr Thr Cys Gly Ala Gly Thr Thr Cys Gly Ala  
65707580

Cys Gly Ala Gly Gly Ala Cys Gly Ala Gly Ala Thr Gly Thr Thr Cys  
859095

Thr Ala Cys Gly Thr Gly Gly Ala Cys Cys Thr Gly Gly Ala Cys Ala  
100105110

Ala Gly Ala Ala Ala Gly Ala Ala Ala Cys Cys Gly Thr Gly Thr Gly  
115 120 125

Gly Cys Ala Cys Cys Thr Gly Gly Ala Ala Gly Ala Gly Thr Thr Cys  
130 135 140

Gly Gly Cys Cys Ala Gly Gly Cys Cys Thr Thr Cys Ala Gly Cys Thr  
145 150 155 160

Thr Thr Gly Ala Gly Gly Cys Cys Cys Ala Gly Gly Gly Cys Gly Gly  
165 170 175

Ala Cys Thr Gly Gly Cys Cys Ala Ala Thr Ala Thr Cys Gly Cys Cys  
180 185 190

Ala Thr Cys Cys Thr Gly Ala Ala Cys Ala Ala Cys Ala Ala Cys Cys  
195 200 205

Thr Gly Ala Ala Cys Ala Cys Cys Cys Thr Gly Ala Thr Cys Cys Ala  
210 215 220

Gly Cys Gly Gly Ala Gly Cys Ala Ala Cys Cys Ala Cys Ala Cys Cys  
225 230 235 240

Cys Ala Gly Gly Cys Cys Ala Cys Cys Ala Ala Cys Gly Ala Thr Cys  
245 250 255

Cys Cys Cys Cys Cys Gly Ala Ala Gly Thr Gly Ala Cys Cys Gly Thr  
260 265 270

Gly Thr Thr Cys Cys Cys Cys Ala Ala Ala Gly Ala Ala Cys Cys Cys  
275 280 285

Gly Thr Gly Gly Ala Ala Cys Thr Gly Gly Gly Cys Cys Ala Gly Cys  
290 295 300

Cys Cys Ala Ala Thr Ala Cys Cys Cys Thr Gly Ala Thr Cys Thr Gly  
305 310 315 320

Cys Cys Ala Cys Ala Thr Cys Gly Ala Cys Ala Ala Gly Thr Thr Cys



|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|--|
| 325 |     |     |     |     |     |     |     |     |     | 330 |     |     |     | 335 |     |     |  |
| Thr | Thr | Cys | Cys | Cys | Cys | Cys | Cys | Cys | Cys | Gly | Thr | Gly | Cys | Thr | Gly | Ala |  |
|     |     |     | 340 |     |     |     | 345 |     |     |     |     |     | 350 |     |     |     |  |
| Ala | Cys | Gly | Thr | Gly | Ala | Cys | Cys | Thr | Gly | Gly | Cys | Thr | Gly | Thr | Gly |     |  |
|     |     | 355 |     |     |     | 360 |     |     |     |     |     | 365 |     |     |     |     |  |
| Cys | Ala | Ala | Thr | Gly | Gly | Cys | Gly | Ala | Gly | Cys | Thr | Cys | Gly | Thr | Gly |     |  |
|     |     | 370 |     |     |     | 375 |     |     |     |     |     | 380 |     |     |     |     |  |
| Ala | Cys | Ala | Gly | Ala | Gly | Gly | Gly | Cys | Gly | Thr | Gly | Gly | Cys | Cys | Gly |     |  |
| 385 |     |     |     |     | 390 |     |     |     |     |     | 395 |     | 400 |     |     |     |  |
| Ala | Gly | Thr | Cys | Thr | Cys | Thr | Gly | Thr | Thr | Cys | Cys | Thr | Gly | Cys | Cys |     |  |
|     |     |     | 405 |     |     |     |     |     | 410 |     |     | 415 |     |     |     |     |  |
| Cys | Ala | Gly | Ala | Ala | Cys | Cys | Gly | Ala | Cys | Thr | Ala | Cys | Ala | Gly | Cys |     |  |
|     |     |     | 420 |     |     |     |     |     | 425 |     |     | 430 |     |     |     |     |  |
| Thr | Thr | Cys | Cys | Ala | Cys | Ala | Ala | Gly | Thr | Thr | Cys | Cys | Ala | Cys | Thr |     |  |
|     |     | 435 |     |     |     |     | 440 |     |     |     |     | 445 |     |     |     |     |  |
| Ala | Cys | Cys | Thr | Gly | Ala | Cys | Cys | Thr | Thr | Cys | Gly | Thr | Gly | Cys | Cys |     |  |
| 450 |     |     |     |     | 455 |     |     |     |     |     | 460 |     |     |     |     |     |  |
| Cys | Ala | Gly | Cys | Gly | Cys | Cys | Gly | Ala | Gly | Gly | Ala | Cys | Thr | Thr | Cys |     |  |
| 465 |     |     |     |     | 470 |     |     |     |     |     | 475 |     | 480 |     |     |     |  |
| Thr | Ala | Cys | Gly | Ala | Cys | Thr | Gly | Cys | Ala | Gly | Ala | Gly | Thr | Gly | Gly |     |  |
|     |     |     | 485 |     |     |     |     |     | 490 |     |     |     |     | 495 |     |     |  |
| Ala | Ala | Cys | Ala | Cys | Thr | Gly | Gly | Gly | Gly | Cys | Cys | Thr | Gly | Gly | Ala |     |  |
|     |     |     | 500 |     |     |     |     |     | 505 |     |     |     |     |     | 510 |     |  |
| Cys | Cys | Ala | Gly | Cys | Cys | Cys | Cys | Thr | Gly | Cys | Thr | Gly | Ala | Ala | Ala |     |  |
|     |     | 515 |     |     |     |     | 520 |     |     |     |     |     | 525 |     |     |     |  |
| Cys | Ala | Thr | Thr | Gly | Gly | Gly | Ala | Ala | Gly | Cys | Cys | Cys | Ala | Gly | Gly |     |  |
| 530 |     |     |     |     | 535 |     |     |     |     |     | 540 |     |     |     |     |     |  |

Ala Ala Cys Cys Cys Ala Thr Cys Cys Ala Gly Ala Thr Gly Cys Cys  
545 550 555 560

Cys Gly Ala Gly Ala Cys Ala Ala Cys Cys Gly Ala Gly Ala Cys Ala  
565 570 575

<210> 8  
<211> 269  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 8

Met Met Arg Pro Ile Val Leu Val Leu Leu Phe Ala Thr Ser Ala Leu  
1 5 10 15

Ala Ile Lys Ala Asp His Val Ser Thr Tyr Ala Ala Phe Val Gln Thr  
20 25 30

His Arg Pro Thr Gly Glu Phe Met Phe Glu Phe Asp Glu Asp Glu Met  
35 40 45

Phe Tyr Val Asp Leu Asp Lys Lys Glu Thr Val Trp His Leu Glu Glu  
50 55 60

Phe Gly Gln Ala Phe Ser Phe Glu Ala Gln Gly Gly Leu Ala Asn Ile  
65 70 75 80

Ala Ile Leu Asn Asn Asn Leu Asn Thr Leu Ile Gln Arg Ser Asn His  
85 90 95

Thr Gln Ala Thr Asn Asp Pro Pro Glu Val Thr Val Phe Pro Lys Glu  
100 105 110

Pro Val Glu Leu Gly Gln Pro Asn Thr Leu Ile Cys His Ile Asp Lys  
115 120 125

Phe Phe Pro Pro Val Leu Asn Val Thr Trp Leu Cys Asn Gly Glu Leu  
130 135 140

Val Thr Glu Gly Val Ala Glu Ser Leu Phe Leu Pro Arg Thr Asp Tyr

145150155160

Ser Phe His Lys Phe His Tyr Leu Thr Phe Val Pro Ser Ala Glu Asp  
165170175

Phe Tyr Asp Cys Arg Val Glu His Trp Gly Leu Asp Gln Pro Leu Leu  
180185190

Lys His Trp Glu Ala Gln Glu Pro Ile Gln Met Pro Glu Thr Thr Glu  
195200205

Thr Gly Gly Gly Gly Ser Leu Glu Ile Arg Ala Ala Phe Leu Arg Gln  
210215220

Arg Asn Thr Ala Leu Arg Thr Glu Val Ala Glu Leu Glu Gln Glu Val  
225230235240

Gln Arg Leu Glu Asn Glu Val Ser Gln Tyr Glu Thr Arg Tyr Gly Pro  
245250255

Leu Gly Gly Gly Lys Gly Ser His His His His His His  
260265

<210> 9  
<211> 17  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 9

Met Met Arg Pro Ile Val Leu Val Leu Leu Phe Ala Thr Ser Ala Leu  
151015

Ala

<210> 10  
<211> 458  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成構築體

<400> 10

Met Asn Arg Gly Val Pro Phe Arg His Leu Leu Leu Val Leu Gln Leu  
1 5 10 15

Ala Leu Leu Pro Ala Ala Thr Gln Gly Lys Lys Val Val Leu Gly Lys  
20 25 30

Lys Gly Asp Thr Val Glu Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gln Lys Lys Ser  
35 40 45

Ile Gln Phe His Trp Lys Asn Ser Asn Gln Ile Lys Ile Leu Gly Asn  
50 55 60

Gln Gly Ser Phe Leu Thr Lys Gly Pro Ser Lys Leu Asn Asp Arg Ala  
65 70 75 80

Asp Ser Arg Arg Ser Leu Trp Asp Gln Gly Asn Phe Pro Leu Ile Ile  
85 90 95

Lys Asn Leu Lys Ile Glu Asp Ser Asp Thr Tyr Ile Cys Glu Val Glu  
100 105 110

Asp Gln Lys Glu Glu Val Gln Leu Leu Val Phe Gly Leu Thr Ala Asn  
115 120 125

Ser Asp Thr His Leu Leu Gln Gly Gln Ser Leu Thr Leu Thr Leu Glu  
130 135 140

Ser Pro Pro Gly Ser Ser Pro Ser Val Gln Cys Arg Ser Pro Arg Gly  
145 150 155 160

Lys Asn Ile Gln Gly Gly Lys Thr Leu Ser Val Ser Gln Leu Glu Leu  
165 170 175

Gln Asp Ser Gly Thr Trp Thr Cys Thr Val Leu Gln Asn Gln Lys Lys  
180 185 190

Val Glu Phe Lys Ile Asp Ile Val Val Leu Ala Phe Gln Lys Ala Ser  
195 200 205

Ser Ile Val Tyr Lys Lys Glu Gly Glu Gln Val Glu Phe Ser Phe Pro  
210 215 220

Leu Ala Phe Thr Val Glu Lys Leu Thr Gly Ser Gly Glu Leu Trp Trp  
225 230 235 240

Gln Ala Glu Arg Ala Ser Ser Ser Lys Ser Trp Ile Thr Phe Asp Leu  
245 250 255

Lys Asn Lys Glu Val Ser Val Lys Arg Val Thr Gln Asp Pro Lys Leu  
260 265 270

Gln Met Gly Lys Lys Leu Pro Leu His Leu Thr Leu Pro Gln Ala Leu  
275 280 285

Pro Gln Tyr Ala Gly Ser Gly Asn Leu Thr Leu Ala Leu Glu Ala Lys  
290 295 300

Thr Gly Lys Leu His Gln Glu Val Asn Leu Val Val Met Arg Ala Thr  
305 310 315 320

Gln Leu Gln Lys Asn Leu Thr Cys Glu Val Trp Gly Pro Thr Ser Pro  
325 330 335

Lys Leu Met Leu Ser Leu Lys Leu Glu Asn Lys Glu Ala Lys Val Ser  
340 345 350

Lys Arg Glu Lys Ala Val Trp Val Leu Asn Pro Glu Ala Gly Met Trp  
355 360 365

Gln Cys Leu Leu Ser Asp Ser Gly Gln Val Leu Leu Glu Ser Asn Ile  
370 375 380

Lys Val Leu Pro Thr Trp Ser Thr Pro Val Gln Pro Met Ala Leu Ile  
385 390 395 400

Val Leu Gly Gly Val Ala Gly Leu Leu Leu Phe Ile Gly Leu Gly Ile  
405 410 415

Phe Phe Cys Val Arg Cys Arg His Arg Arg Arg Gln Ala Glu Arg Met  
420 425 430

Ser Gln Ile Lys Arg Leu Leu Ser Glu Lys Lys Thr Cys Gln Cys Pro  
435 440 445

His Arg Phe Gln Lys Thr Cys Ser Pro Ile  
450 455

<210> 11

<400> 11  
000

<210> 12  
<211> 27  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 12

Cys Ala Cys Cys Ala Cys Ala Ala Cys Asn Asn Asn Cys Thr Thr Asn  
1 5 10 15

Asn Asn Thr Gly Cys Cys Ala Cys Gly Thr Gly  
20 25

<210> 13  
<211> 27  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 13

Cys Ala Cys Gly Thr Gly Gly Cys Ala Asn Asn Asn Ala Ala Gly Asn  
1 5 10 15

Asn Asn Gly Thr Thr Gly Thr Gly Gly Thr Gly  
20 25

<210> 14  
<211> 27  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 14

Ala Cys Ala Gly Cys Thr Gly Gly Gly Gly Thr Cys Asn Asn Asn Thr  
1 5 10 15

Cys Cys Ala Cys Cys Ala Ala Cys Cys Thr Gly  
20 25

<210> 15  
<211> 27  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 15

Cys Ala Gly Gly Thr Thr Gly Gly Thr Gly Gly Ala Asn Asn Asn Gly  
1 5 10 15

Ala Cys Cys Cys Cys Ala Gly Cys Thr Gly Thr  
20 25

<210> 16  
<211> 27  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 16

Cys Ala Gly Ala Thr Cys Asn Asn Asn Gly Thr Gly Asn Asn Asn Cys  
1 5 10 15

Thr Gly Gly Ala Ala Ala Thr Gly Ala Cys Cys  
20 25

<210> 17  
<211> 27  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 17

Gly Gly Thr Cys Ala Thr Thr Thr Cys Cys Ala Gly Asn Asn Asn Cys  
1 5 10 15

Ala Cys Asn Asn Asn Gly Ala Thr Cys Thr Gly  
20 25

<210> 18  
<211> 14  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 18

Cys Ala Val Cys Thr Leu Tyr Asn Phe Asn Lys Phe Tyr Phe  
1 5 10

<210> 19  
<211> 17  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 19

Cys Ala Val Ala Pro Tyr Asp Arg Gly Ser Thr Leu Gly Arg Leu Tyr  
1 5 10 15

Phe

<210> 20  
<211> 13  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 20



Cys Ala Gly Val Lys Asp Ser Asn Tyr Gln Leu Ile Trp  
1 5 10

<210> 21  
<211> 17  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 21

Cys Ala Leu Ser Asp Leu Ser Tyr Gly Gly Ala Thr Asn Lys Leu Ile  
1 5 10 15

Phe

<210> 22  
<211> 14  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 22

Cys Ala Val Glu Val Asn Ser Gly Thr Tyr Lys Tyr Ile Phe  
1 5 10

<210> 23  
<211> 12  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 23

Cys Ala Leu Ser Val Gly Thr Tyr Lys Tyr Ile Phe  
1 5 10

<210> 24  
<211> 16  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 24

Cys Ala Phe Met Lys Arg Ala Glu Thr Ser Gly Ser Arg Leu Thr Phe  
1 5 10 15

<210> 25  
<211> 12  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 25

Cys Ala Ser Leu Thr Asp Asn Asn Glu Gln Phe Phe  
1 5 10

<210> 26  
<211> 14  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 26

Cys Ala Ser Ser Thr Gly Gln Gly Leu Glu Thr Gln Tyr Phe  
1 5 10

<210> 27  
<211> 11  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 27

Cys Ala Trp Ser Ser Tyr Asn Glu Gln Phe Phe  
1 5 10

<210> 28  
<211> 16  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體  
  
<400> 28  
Cys Ala Ser Ser Lys Gly Gln Gly Leu Gly Asn Gln Pro Gln His Phe  
1 5 10 15

<210> 29  
<211> 11  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體  
  
<400> 29

Cys Ala Ser Arg Arg Asp Leu Ala Ala Phe Phe  
1 5 10

<210> 30  
<211> 15  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體  
  
<400> 30

Cys Ala Ser Ser Pro Gly Thr Gly Gly Arg Glu Thr Gln Tyr Phe  
1 5 10 15

<210> 31  
<211> 14  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體  
  
<400> 31

Cys Ala Ser Ser Tyr Trp Pro Thr Arg Glu Thr Gln Tyr Phe  
1 5 10

<210> 32  
<211> 20  
<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成構築體

<400> 32

Glu Val Leu Ala Pro Val Ile Leu Met Leu Leu Asn Ser Phe Phe Asn  
1 5 10 15

Ala Ile Ser Thr  
20

<210> 33

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成構築體

<400> 33

Glu Gly Glu Ile Ser Asp Pro Phe Arg Phe Thr Thr Phe Tyr Ile His  
1 5 10 15

Phe Ala Leu Val  
20

<210> 34

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成構築體

<400> 34

Lys Ala Leu Leu Ala Thr Phe Gly Ser Ser Phe Leu Ile Ser Ala Cys  
1 5 10 15

Phe Lys Leu Ile  
20

<210> 35

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 35

Phe Lys Leu Ile Gln Asp Leu Leu Ser Phe Ile Asn Pro Gln Leu Leu  
1 5 10 15  
  
Ser Ile Leu Ile  
20

<210> 36  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 36

Gly Cys Glu Asp Val Arg Val Ser Gly Trp Leu Gln Thr Glu Phe Leu  
1 5 10 15  
  
Ser Phe Gln Asp  
20

<210> 37  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 37

Thr Val Thr Lys Leu Ser Gln Lys Phe Thr Lys Val Asn Phe Thr Glu  
1 5 10 15  
  
Ile Gln Lys Leu  
20

<210> 38  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 38

Thr Asp Glu Glu Leu Asp Arg Phe Lys Phe Phe Leu Ser Asp Glu Phe  
1 5 10 15

Asn Ile Ala Thr  
20

<210> 39  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 39

Arg Ile Ile Ile Ile Ala Arg Tyr Tyr Arg His Ser Gly Phe Leu Glu  
1 5 10 15

Val Asn Ser Ala  
20

<210> 40  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 40

Arg Thr Ile Pro Ile Asp Gly Asn Phe Phe Thr Tyr Thr Arg His Glu  
1 5 10 15

Pro Ile Gly Val  
20

<210> 41  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成構築體

<400> 41

Asp Glu Leu Asp Phe Leu Met Glu Ala Leu Ile Ile Ser Lys Phe Asn  
1 5 10 15

His Gln Asn Ile  
20

<210> 42  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 42

Val Tyr Gly Asn Thr Ala Leu His Tyr Ala Val Tyr Ser Glu Ile Leu  
1 5 10 15

Ser Val Val Ala  
20

<210> 43  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 43

Leu Glu Ser Ile Arg Lys Glu Val Lys Gly Asp Leu Glu Asn Ala Phe  
1 5 10 15

Leu Asn Leu Val  
20

<210> 44  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 44

Arg Ile Arg Pro Leu Trp Lys His Tyr Phe Gln Asn Thr Gln Gly Leu  
1 5 10 15

Ile Phe Val Val  
20

<210> 45  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 45

Ala Val Phe Leu Ala Leu Ser Ala Gln Leu Leu Gln Ala Arg Leu Met  
1 5 10 15

Lys Glu Glu Ser  
20

<210> 46  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 46

Arg Thr Ile Met Gly Trp Thr Leu Asp Phe Leu Arg Glu Arg Leu Leu  
1 5 10 15

Gly Trp Ile Gln  
20

<210> 47  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體



<400> 47

Leu Ser Tyr Lys Leu Ser Gln Lys Gly Tyr Ser Trp Ser Gln Phe Ser  
1 5 10 15

Asp Val Glu Glu  
20

<210> 48  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 48

Leu Ser Val Lys Lys Gln Phe Glu Glu Leu Thr Leu Gly Glu Phe Leu  
1 5 10 15

Lys Leu Asp Arg  
20

<210> 49  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 49

Asp Pro Trp Thr Glu His Ala Lys Trp Phe Pro Ser Cys Gln Phe Leu  
1 5 10 15

Leu Arg Ser Lys  
20

<210> 50  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 50

Tyr Pro Ser Ser Gln Asp Ser Ser Ser Ala Ala Ala Pro Gln Leu Leu  
1 5 10 15

Ile Val Leu Leu  
20

<210> 51  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 51

Leu Thr Thr Pro Pro Cys Ala Gln Gly Val Ile Trp Thr Val Phe Asn  
1 5 10 15

Gln Thr Val Met  
20

<210> 52  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 52

Met Gly Phe Gln Lys Phe Ser Pro Phe Leu Ala Leu Ser Ile Leu Val  
1 5 10 15

Leu Leu Gln Ala  
20

<210> 53  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 53

Val Leu Gln Gln Gln Leu Glu Ser Phe Gln Ala Leu Arg Met Gln Thr  
1 5 10 15

Leu Gln Asn Val  
20

<210> 54  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 54

Lys Tyr Val Ala Glu Leu Ser Leu Leu Glu Ala Asp Pro Phe Leu Lys  
1 5 10 15

Tyr Leu Pro Ser  
20

<210> 55  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 55

Gln Gln Ala Ile Arg Glu Lys Tyr Lys Ala Ser Lys Tyr Leu Cys Val  
1 5 10 15

Ser Leu Met Glu  
20

<210> 56  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 56

Ser Pro Asn Asn Phe Leu Ser Tyr Tyr Arg Leu Thr Arg Phe Leu Ser

1 5 10 15

Arg Val Ile Lys  
20

<210> 57  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 57

Met Arg Ile Phe Ala Val Phe Ile Phe Met Thr Tyr Trp His Leu Leu  
1 5 10 15

Asn Ala Phe Thr  
20

<210> 58  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 58

Pro Ser Lys Tyr Ile Asn Ala Ser Phe Ile Met Ser Tyr Trp Lys Pro  
1 5 10 15

Glu Val Met Ile  
20

<210> 59  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 59

Pro Leu Lys Glu Thr Ile Gly Asp Phe Trp Gln Met Ile Phe Gln Arg  
1 5 10 15

Lys Val Lys Val  
20

<210> 60  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 60

Lys Ala Arg Pro Gly Met Val Ser Thr Phe Glu Gln Tyr Gln Phe Leu  
1 5 10 15

Tyr Asp Val Ile  
20

<210> 61  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 61

Asp Phe Val Thr Glu Thr Pro Leu Glu Gly Asp Phe Ala Trp Glu Arg  
1 5 10 15

Val Arg Gly Leu  
20

<210> 62  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 62

Asp Phe Val Thr Glu Thr Pro Leu Glu Gly Asp Phe Ala Trp Glu Arg  
1 5 10 15

Val Arg Gly Leu  
20

<210> 63  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 63

Pro Ala Gln Tyr Ser Trp Phe Val Asn Gly Thr Phe Gln Gln Ser Thr  
1 5 10 15

Gln Glu Leu Phe  
20

<210> 64  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 64

Arg Ser Leu Arg Thr Asn Phe Leu Arg Tyr Trp Thr Leu Thr Tyr Leu  
1 5 10 15

Ala Leu Pro Thr  
20

<210> 65  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 65

Cys Gly Lys Glu Gly Lys Tyr Ile His Phe Thr Pro Asn Phe Leu Leu  
1 5 10 15

Asn Asp Asn Leu  
20

<210> 66  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 66

Ile Ser Arg Ser Asp Glu Gly Lys Tyr Thr Cys Phe Ala Glu Asn Phe  
1 5 10 15

Met Gly Lys Ala  
20

<210> 67  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 67

Gln Gln Cys Thr Asp Asp Val Arg Leu Phe Ala Phe Val Arg Phe Thr  
1 5 10 15

Thr Gly Asp Ala  
20

<210> 68  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 68

Asn Ile Ile Asp Leu Gln Phe Leu His Gly Tyr Tyr Glu Pro Thr Leu  
1 5 10 15

Leu Ile Leu Phe

20

<210> 69  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 69

Ala Asn Ala Ala Val Gly Glu Pro Ala Phe Leu Ser Glu Glu Phe Gln  
1 5 10 15

Asn Ser Pro Glu  
20

<210> 70  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 70

Gly Val Lys Arg Lys Asp Gln Gly Phe Leu Glu Lys Glu Phe Tyr His  
1 5 10 15

Lys Thr Asn Ile  
20

<210> 71  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 71

His Asp Lys Ala Cys Val Arg Thr Phe Tyr Glu Thr Pro Leu Gln Leu  
1 5 10 15

Leu Glu Lys Val  
20



<210> 72  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 72

Gln Arg Ser Glu His Asp Val Leu Phe Gln Val Thr Gln Phe Pro Ser  
1 5 10 15

Arg Gly Gln Leu  
20

<210> 73  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 73

Phe Gln Ile Asp Gln Gly Glu Val Val Phe Ala Phe Thr Asn Phe Ser  
1 5 10 15

Ser Ser His Asp  
20

<210> 74  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 74

Ile Asp Gln Gly Glu Val Val Phe Ala Phe Thr Asn Phe Ser Ser Ser  
1 5 10 15

His Asp His Phe  
20

<210> 75  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 75

Ser Ser Ile Leu Cys Ala Leu Ile Val Phe Trp Lys Tyr Arg Arg Phe  
1 5 10 15

Gln Arg Asn Thr  
20

<210> 76  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 76

Ala Gly Gln Ser Arg Cys Gly Gly Phe Leu Val Arg Glu Asp Phe Val  
1 5 10 15

Leu Thr Ala Ala  
20

<210> 77  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 77

Glu Gln Leu Asn Arg Asn Phe Ser Asn Phe Ile Leu Asp Lys Phe Leu  
1 5 10 15

Arg His Cys Glu  
20

<210> 78  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 78

Ser Thr Ala Leu Gln Trp Leu Leu Leu Leu Phe Thr Arg Tyr Pro Asp  
1 5 10 15

Val Gln Thr Arg  
20

<210> 79  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 79

Asp Pro Trp Pro Leu Asn Pro Leu Ser Ile Gln Gln Thr Thr Leu Leu  
1 5 10 15

Leu Leu Leu Ser  
20

<210> 80  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 80

Pro Gln Phe Ala Asn Cys Ser Val Tyr Asp Phe Phe Val Trp Leu His  
1 5 10 15

Tyr Tyr Ser Val  
20

<210> 81

<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 81

Ala Asn Cys Ser Val Tyr Asp Phe Phe Val Trp Leu His Tyr Tyr Ser  
1 5 10 15

Val Arg Asp Thr  
20

<210> 82  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 82

Gln Lys Phe Asp Asn Pro Pro Phe Phe Gln Asn Ser Thr Phe Ser Phe  
1 5 10 15

Arg Asn Ala Leu  
20

<210> 83  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 83

Ile Ala Thr Pro Gly Arg Leu Asn Asp Leu Gln Met Ser Asn Phe Val  
1 5 10 15

Asn Leu Lys Asn  
20

<210> 84  
<211> 20

<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 84

Cys Ala Ser Gly Leu Cys Cys Ala Arg His Phe Trp Ser Lys Ile Cys  
1 5 10 15

Lys Pro Val Leu  
20

<210> 85  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 85

Glu Glu Gly Cys Glu Ala Ile Ser Phe Leu Leu Ser Leu Ile Asp Arg  
1 5 10 15

Leu Val Leu Tyr  
20

<210> 86  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 86

Gly Ser Lys Glu Asp Ala Asn Val Phe Ala Ser Ala Met Met His Ala  
1 5 10 15

Leu Glu Val Leu  
20

<210> 87  
<211> 20  
<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成構築體

<400> 87

Thr Arg Tyr Gln Leu Asp Pro Lys Phe Ile Thr Ser Ile Leu Tyr Glu  
1 5 10 15

Asn Asn Val Ile  
20

<210> 88

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成構築體

<400> 88

Glu Ser Asp Leu Asp Tyr Gly Thr Asn Phe Gln Lys Arg Leu Phe Thr  
1 5 10 15

Lys Ile Asp Thr  
20

<210> 89

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成構築體

<400> 89

Glu Ser Asp Asp Asp His Gly Val Lys Phe Arg Glu His Gln Phe Thr  
1 5 10 15

Lys Ile Asp Thr  
20

<210> 90

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 90

Pro Glu Gly Ala Ser Ala Ala Ser Phe Glu Tyr Thr Ile Leu Asp Pro  
1 5 10 15  
  
Ser Ser Gln Leu  
20

<210> 91  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 91

Glu Asp Leu Gly Pro Ala Ser Pro Leu Asp Ser Thr Phe Tyr Arg Ser  
1 5 10 15  
  
Leu Leu Glu Asp  
20

<210> 92  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 92

Asp Leu Gly Pro Ala Ser Pro Leu Asp Ser Thr Phe Tyr Arg Ser Leu  
1 5 10 15  
  
Leu Glu Asp Asp  
20

<210> 93  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 93

Ala Ala Ser Gln His Val Phe Arg Phe Tyr Arg Glu Ser Leu Gln Arg  
1 5 10 15

Arg Tyr Ser Lys  
20

<210> 94  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 94

His Thr Leu Phe Cys Arg Arg Cys Phe Lys Tyr Asp Cys Phe Leu His  
1 5 10 15

Pro Phe His Ala  
20

<210> 95  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 95

Met Ser Leu Ser Phe Leu Leu Leu Leu Phe Phe Ser His Leu Ile Leu  
1 5 10 15

Ser Ala Trp Ala  
20

<210> 96  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>



<223> 合成構築體

<400> 96

Val Tyr Glu Thr Tyr Glu Leu Val Glu Lys Phe Tyr Asp Pro Met Phe  
1 5 10 15

Lys Tyr His Leu  
20

<210> 97  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 97

Val Ala Gln Thr Gly Ile Leu Trp Leu Leu Met Asn Asn Cys Phe Leu  
1 5 10 15

Asn Leu Ser Pro  
20

<210> 98  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 98

Met Asn Leu Ser Arg Gly Lys Ser Thr Tyr Tyr Trp Pro Arg Pro Arg  
1 5 10 15

Arg Tyr Val Gln  
20

<210> 99  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 99

Met Lys Gln Asp Phe Ser Val Pro Gln Leu Pro His Ser Ser Ser His  
1 5 10 15

Trp Leu Arg Leu  
20

<210> 100  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 100

Pro Ser Leu Thr Pro Gln Ala Phe Glu Phe Val Gly Glu Phe Phe Thr  
1 5 10 15

Asp Val Ser Leu  
20

<210> 101  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 101

Ala Met Trp Ile Gln Leu Leu Tyr Ser Ala Cys Phe Trp Trp Leu Phe  
1 5 10 15

Cys Tyr Ala Val  
20

<210> 102  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 102

Thr Gly Pro Ile Arg Asn Gly Asp Trp Thr Phe Gln Thr Val Val Met  
1 5 10 15

Leu Glu Met Thr  
20

<210> 103  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 103

Pro Gly Val Tyr Thr Lys Val Ser Asp Phe Arg Glu Trp Ile Phe Gln  
1 5 10 15

Ala Ile Lys Thr  
20

<210> 104  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 104

Gly Thr Val Ala Tyr Leu Ala Leu Arg Ile Ser Tyr Ser Leu Phe Thr  
1 5 10 15

Ala Leu Arg Val  
20

<210> 105  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 105

Val Phe Val Gln Ser Val Leu Pro Tyr Phe Val Ala Thr Lys Leu Ala  
1 5 10 15

Lys Ile Arg Lys  
20

<210> 106  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 106

Glu Gly Ile Asp Phe Tyr Thr Ser Ile Thr Arg Ala Arg Phe Glu Glu  
1 5 10 15

Leu Cys Ser Asp  
20

<210> 107  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 107

Ser Phe Arg Asp Gly Asp Cys Ser Lys Gly Phe Phe Leu Val Ser Leu  
1 5 10 15

Leu Val Glu Ile  
20

<210> 108  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 108

Ser Ser Glu Asn Lys Pro Ile Arg Ser Ser Tyr Phe Thr Phe Gln Leu  
1 5 10 15

Gln Asn Ile Val  
20

<210> 109  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 109

Asp Asp Ala Ala Pro Arg Val Glu Gly Val Pro Val Ala Val His Lys  
1 5 10 15

His Ala Leu His  
20

<210> 110  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 110

Thr Phe Gly Glu Met Ala Asp Ala Phe Lys Ser Asp Tyr Phe Asn Met  
1 5 10 15

Pro Val His Met  
20

<210> 111  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 111

Ile Ile Ile Leu Val Gly Thr Ala Val Ile Ala Met Phe Phe Trp Leu

1 5 10 15

Leu Leu Val Ile  
20

<210> 112  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 112

Arg Phe Ser Ile Trp Ile Ser Phe Phe Glu Ile Tyr Asn Glu Leu Leu  
1 5 10 15

Tyr Asp Leu Leu  
20

<210> 113  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 113

Asn Gln Pro Cys Tyr Arg Lys Leu Gly Leu Glu Val Tyr Val Thr Phe  
1 5 10 15

Phe Glu Ile Tyr  
20

<210> 114  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 114

Ser Val Arg His Pro Glu Tyr Asn Arg Pro Leu Leu Ala Asn Asp Leu  
1 5 10 15

Met Leu Ile Lys  
20

<210> 115  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 115

Gln Lys Lys Thr Leu Gln Ala Leu Glu Phe His Thr Val Pro Phe Gln  
1 5 10 15

Leu Leu Ala Arg  
20

<210> 116  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 116

Val Met Val Asn Gly Ile Leu Phe Val Gln Tyr Phe His Arg Val Pro  
1 5 10 15

Phe His Arg Val  
20

<210> 117  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 117

Ile Ala Lys Arg Gln Leu Ser His Leu Gln Ala Ser Gly Phe Ser Leu  
1 5 10 15

Leu Ser Ala Phe  
20

<210> 118  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 118

Thr Gly Val Lys Glu Val Ala Arg Lys Tyr Asn Tyr Ile Ala Ser Phe  
1 5 10 15

Phe Ile Glu Thr  
20

<210> 119  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 119

Tyr Asn Tyr Ile Ala Ser Phe Phe Ile Glu Thr Gly Phe Cys Asp Ser  
1 5 10 15

Gly Ile Leu Ser  
20

<210> 120  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 120

Gln Ala Met Ala Lys Asn Arg Leu Gln Phe Val Arg Phe Glu Ala Thr  
1 5 10 15



Asp Leu His Gly  
20

<210> 121  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 121

Gln Cys Phe Val Cys Ala Gln Cys Phe Gln Gln Phe Pro Glu Gly Leu  
1 5 10 15

Phe Tyr Glu Phe  
20

<210> 122  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 122

Glu Lys Arg Phe Leu Leu Glu Glu Pro Met Pro Phe Phe Tyr Leu Lys  
1 5 10 15

Cys Cys Lys Ile  
20

<210> 123  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 123

Asp Glu Lys Val Thr Asp Leu Val Gln Phe Leu Leu Phe Lys Tyr Gln  
1 5 10 15

Met Lys Glu Pro

20

<210> 124  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 124

Ala Leu Ser Arg Lys Met Ala Glu Leu Val His Phe Leu Leu Leu Lys  
1 5 10 15

Tyr Arg Ala Arg  
20

<210> 125  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 125

Pro Arg Lys Leu Leu Thr Gln Asp Leu Val Gln Glu Lys Tyr Leu Glu  
1 5 10 15

Tyr Arg Gln Val  
20

<210> 126  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 126

Ala Ile Ser Arg Lys Met Val Glu Leu Val His Phe Leu Leu Leu Lys  
1 5 10 15

Tyr Arg Ala Arg  
20

<210> 127  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 127

Arg Lys Met Val Glu Leu Val His Phe Leu Leu Leu Lys Tyr Arg Ala  
1 5 10 15

Arg Glu Pro Val  
20

<210> 128  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 128

Tyr Glu Phe Leu Trp Gly Pro Arg Ala Leu Ala Glu Thr Ser Tyr Val  
1 5 10 15

Lys Val Leu Glu  
20

<210> 129  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 129

Leu Gly Ser Val Val Gly Asn Trp Gln Tyr Phe Phe Pro Val Ile Phe  
1 5 10 15

Ser Lys Ala Ser  
20

<210> 130  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 130

Pro Lys Lys Leu Leu Thr Gln Tyr Phe Val Gln Glu Asn Tyr Leu Glu  
1 5 10 15

Tyr Arg Gln Val  
20

<210> 131  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 131

Tyr Phe Pro Val Ile Phe Gly Lys Ala Ser Glu Phe Met Gln Val Ile  
1 5 10 15

Phe Gly Thr Asp  
20

<210> 132  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 132

Pro Arg Lys Phe Ile Thr Gln Asp Leu Val Gln Glu Lys Tyr Leu Lys  
1 5 10 15

Tyr Glu Gln Val  
20

<210> 133  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 133

Pro Trp Lys Leu Ile Thr Lys Asp Leu Val Gln Glu Lys Tyr Leu Glu  
1 5 10 15

Tyr Lys Gln Val  
20

<210> 134  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 134

Gln Ser Pro Leu Gln Asn Pro Ala Ser Ser Phe Phe Ser Ser Ala Leu  
1 5 10 15

Leu Ser Ile Phe  
20

<210> 135  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 135

Gln Ser Pro Leu Gln Ile Pro Val Ser Arg Ser Phe Ser Ser Thr Leu  
1 5 10 15

Leu Ser Ile Phe  
20

<210> 136

<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 136

Ser Pro Leu Gln Ile Pro Gly Ser Pro Ser Phe Ser Ser Thr Leu Leu  
1 5 10 15

Ser Leu Phe Gln  
20

<210> 137  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 137

Ser Pro Leu Gln Ile Pro Met Thr Ser Ser Phe Ser Ser Thr Leu Leu  
1 5 10 15

Ser Ile Leu Gln  
20

<210> 138  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 138

Pro Leu Ser Ser Cys Cys Ser Ser Phe Ser Trp Ser Ser Phe Ser Glu  
1 5 10 15

Glu Ser Ser Ser  
20

<210> 139  
<211> 20

<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 139

Ile Leu Thr Val Ile Leu Gly Val Leu Leu Leu Ile Gly Cys Trp Tyr  
1 5 10 15

Cys Arg Arg Arg  
20

<210> 140  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 140

Ala Val Asp Arg Tyr Ile Ser Ile Phe Tyr Ala Leu Arg Tyr His Ser  
1 5 10 15

Ile Val Thr Leu  
20

<210> 141  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 141

Ile Leu Leu Gly Ile Phe Phe Leu Cys Trp Gly Pro Phe Phe Leu His  
1 5 10 15

Leu Thr Leu Ile  
20

<210> 142  
<211> 20  
<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成構築體

<400> 142

Met Gln His Arg Gly Phe Leu Leu Leu Thr Leu Leu Ala Leu Leu Ala  
1 5 10 15

Leu Thr Ser Ala  
20

<210> 143

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成構築體

<400> 143

Thr Tyr Thr Met Lys Glu Val Leu Phe Tyr Leu Gly Gln Tyr Ile Met  
1 5 10 15

Thr Lys Arg Leu  
20

<210> 144

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成構築體

<400> 144

Val Ser Arg Ile Ser Ala Ile Phe Ser Thr Phe Ile Gly Glu His Tyr  
1 5 10 15

Val His Val Asn  
20

<210> 145

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)



<220>  
<223> 合成構築體

<400> 145

Arg Ser Ala Met Cys Ala Phe Pro Ile Lys Tyr Val Asn Asp Phe Phe  
1 5 10 15  
  
Asn Lys Ile Val  
20

<210> 146  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 146

Lys Leu Gly Phe Phe Leu Val Thr Phe Gly Phe Ile Trp Gly Met Met  
1 5 10 15  
  
Leu Leu His Phe  
20

<210> 147  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 147

Ala Gln Ile Arg Gly Glu Ile Phe Phe Phe Lys Asp Arg Phe Ile Trp  
1 5 10 15  
  
Arg Thr Val Thr  
20

<210> 148  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 148

Ala Pro Gln Glu Glu Lys Ala Val Phe Phe Ala Gly Asn Glu Tyr Trp  
1 5 10 15  
  
Ile Tyr Ser Ala  
20

<210> 149  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 149

Ser Lys Asn Lys Lys Thr Tyr Ile Phe Ala Gly Asp Lys Phe Trp Arg  
1 5 10 15  
  
Tyr Asn Glu Val  
20

<210> 150  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 150

Leu Gln Gly Gly Gly His Ser Tyr Phe Phe Lys Gly Ala Tyr Tyr Leu  
1 5 10 15  
  
Lys Leu Glu Asn  
20

<210> 151  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成構築體

<400> 151

Glu Leu Gln Trp Glu Gln Ala Gln Asp Tyr Leu Lys Arg Phe Tyr Leu  
1 5 10 15  
  
Tyr Asp Ser Glu  
20

<210> 152  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 152

Gln Pro Tyr Thr Glu Tyr Ile Ser Thr Arg Trp Tyr Arg Ala Pro Glu  
1 5 10 15  
  
Cys Leu Leu Thr  
20

<210> 153  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 153

Lys Gly Arg Val Gly Pro Leu Leu Ala Cys Ile Ile Gly Thr Gln Phe  
1 5 10 15  
  
Arg Lys Leu Arg  
20

<210> 154  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 154

Asp Pro Gly Ala Ala Glu Gln Val Pro Asp Phe Val Thr Phe Leu Tyr  
1 5 10 15

Gln Ile Thr Arg  
20

<210> 155  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 155

Gln Met Asp Arg Val Asn Ala Ile Pro Phe Thr Tyr Glu Gln Leu Asp  
1 5 10 15

Val Leu Lys His  
20

<210> 156  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 156

Gln Leu Ser Thr Gly Val Ser Phe Phe Phe Leu Ser Phe His Ile Ser  
1 5 10 15

Asn Leu Gln Phe  
20

<210> 157  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 157

Ser Met Pro Ala Asn Phe Glu Thr Thr Gly Phe Glu Ala Glu Pro Phe  
1 5 10 15

Ser His Leu Thr  
20

<210> 158  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 158

Ser Leu Pro Ser Ser Thr Pro Val Pro Phe Ser Ser Ser Thr Phe Thr  
1 5 10 15

Thr Thr Asp Ser  
20

<210> 159  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 159

Ala Lys Thr Thr Thr Thr Phe Asn Thr Leu Ala Gly Ser Leu Phe Thr  
1 5 10 15

Pro Leu Thr Thr  
20

<210> 160  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 160

Ser Thr Lys Ala Ile Ser Ala Ser Ser Phe Gln Ser Thr Gly Phe Thr  
1 5 10 15

Glu Thr Pro Glu  
20

<210> 161  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 161

Ile Leu Leu Thr Ile Lys Asp Asp Thr Ile Tyr Leu Thr Arg His Leu  
1 5 10 15

Ala Val Leu Asn  
20

<210> 162  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 162

Ser Gly Trp Gly Asp Pro His Tyr Ile Thr Phe Asp Gly Thr Tyr Tyr  
1 5 10 15

Thr Phe Leu Asp  
20

<210> 163  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 163

Met Arg Ala Leu Gln Ile Val Tyr Gly Ile Arg Leu Glu His Phe Tyr  
1 5 10 15

Met Met Pro Val  
20

<210> 164  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 164

Leu Val Met Gly Val Asp Val Met Phe Ile Ser Leu Ser Tyr Phe Leu  
1 5 10 15

Ile Ile Arg Thr  
20

<210> 165  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 165

Asp Pro Ser Val Glu Pro Pro Leu Ser Gln Glu Thr Phe Ser Asp Leu  
1 5 10 15

Trp Lys Leu Leu  
20

<210> 166  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 166

Gln Ile Ala Ala Val Cys Arg Glu Cys Leu Gln Ala Leu Glu Phe Leu

1 5 10 15

His Ala Asn Gln  
20

<210> 167  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 167

Val Glu Lys Arg Gly Ser Ala Lys Glu Leu Leu Gln His Pro Phe Leu  
1 5 10 15

Lys Leu Ala Lys  
20

<210> 168  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 168

Pro Arg His Val Asp Arg Ser Asp Phe Phe Thr Ser Phe Tyr Asp Lys  
1 5 10 15

Leu Lys Leu Gln  
20

<210> 169  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 169

Met Phe Val Asp Ser Asp Ser Thr Tyr Cys Ser Ser Thr Val Phe Leu  
1 5 10 15



Asp Thr Met Pro  
20

<210> 170  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 170

Arg Lys Gln Arg Arg Ser Arg Thr Thr Phe Thr Ala Glu Gln Leu Glu  
1 5 10 15

Glu Leu Glu Arg  
20

<210> 171  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 171

Leu Thr Gly Met Val Pro Gly Ser Glu Phe Ser Gly Ser Pro Tyr Ser  
1 5 10 15

His Pro Gln Tyr  
20

<210> 172  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 172

Val Trp Asn Gly Pro Val Gly Val Phe Glu Trp Glu Ala Phe Ala Arg  
1 5 10 15

Gly Thr Lys Ala  
20

<210> 173  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 173

Gln Ala Gly Ala Gln Glu Ala Gln Pro Leu Gln Pro Ser His Phe Leu  
1 5 10 15

Asp Ile Ser Glu  
20

<210> 174  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 174

Asn Leu Pro Leu Val Ser Ser Thr Tyr Asp Leu Met Ser Ser Ala Tyr  
1 5 10 15

Leu Ser Thr Lys  
20

<210> 175  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 175

Asn Glu Arg Phe Arg Cys Pro Glu Ala Leu Phe Gln Pro Cys Phe Leu  
1 5 10 15

Gly Met Glu Ser  
20

<210> 176  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 176

Leu Ala Thr Gly Glu Lys Gly Phe Gly Tyr Lys Asn Ser Lys Phe His  
1 5 10 15

Arg Val Ile Lys  
20

<210> 177  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 177

Ser Leu Gln Cys Leu Gln Ala Leu Tyr Val Asp Ser Leu Phe Phe Leu  
1 5 10 15

Arg Gly Arg Leu  
20

<210> 178  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 178

Tyr Gln Cys Lys Val Cys Pro Ala Lys Phe Thr Gln Phe Val His Leu  
1 5 10 15

Lys Leu His Lys

20

<210> 179  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 179

Glu Val Ala Ala Lys Thr Leu Pro Phe Tyr Lys Asp Tyr Phe Asn Val  
1 5 10 15

Pro Tyr Pro Leu  
20

<210> 180  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 180

Lys Leu Asn Leu Gly Thr Val Gly Phe Tyr Arg Thr Gln Tyr Ser Ser  
1 5 10 15

Ala Met Leu Glu  
20

<210> 181  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 181

Ser His Thr Asp Phe Tyr Glu Glu Ile Gln Glu Phe Val Lys Asp Val  
1 5 10 15

Phe Ser Pro Ile  
20

<210> 182  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 182

Glu Leu Tyr Asn Arg Tyr Gln Gly Gly Phe Leu Ile Ser Arg Leu Ile  
1 5 10 15

Lys Leu Ser Val  
20

<210> 183  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 183

Cys Lys Leu Ser Ser Ala Arg Trp Gly Val Cys Trp Val Asn Phe Glu  
1 5 10 15

Ala Leu Ile Ile  
20

<210> 184  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 184

Ser Arg Leu Gly Pro Thr Leu Met Cys Leu Leu Ser Thr Gln Phe Lys  
1 5 10 15

Arg Leu Arg Asp  
20

<210> 185  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 185

Gln Gly Lys Asp Val Leu Met Asn Asn Gly Leu Lys Met Asp Gln Phe  
1 5 10 15

Cys Lys Glu His  
20

<210> 186  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 186

Asn Thr Lys Phe Ser Glu Glu Glu Leu Cys Ser Trp Tyr Gln Ser Phe  
1 5 10 15

Leu Lys Asp Cys  
20

<210> 187  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 187

Met Glu Lys Asp Ser Leu Pro Arg Phe Val Arg Ser Glu Phe Tyr Gln  
1 5 10 15

Glu Leu Ile Lys  
20

<210> 188  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 188

Tyr Gly Leu Ala Ser Phe Lys Ser Phe Leu Lys Ser Glu Phe Ser Glu  
1 5 10 15

Glu Asn Leu Glu  
20

<210> 189  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 189

Cys Gly Lys Thr Cys Leu Leu Ile Val Phe Ser Lys Asp Gln Phe Pro  
1 5 10 15

Glu Val Tyr Val  
20

<210> 190  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 190

Pro Asp Tyr Asp Val Trp Ile Leu Met Thr Val Val Gly Thr Ile Phe  
1 5 10 15

Val Ile Ile Leu  
20

<210> 191

<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 191

Tyr Leu Thr Pro Asp Leu Trp Lys Glu Thr Val Phe Thr Lys Ser Pro  
1 5 10 15

Tyr Gln Glu Phe  
20

<210> 192  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 192

Lys Val Lys Arg Gln Phe Val Glu Phe Thr Ile Lys Glu Ala Ala Arg  
1 5 10 15

Phe Lys Lys Val  
20

<210> 193  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 193

Met Asp Gln Glu Phe Gly Val Ser Thr Leu Val Glu Glu Glu Phe Gly  
1 5 10 15

Gln Arg Arg Gln  
20

<210> 194  
<211> 20



<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 194

Arg Gln Lys Met Ser Glu Ile Phe Pro Leu Thr Glu Glu Leu Trp Leu  
1 5 10 15

Glu Trp Leu His  
20

<210> 195  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 195

Leu Ser Asn Val Glu Val Phe Met Val Ile Ser Phe Ser Ser Tyr Lys  
1 5 10 15

Leu Phe Lys Ser  
20

<210> 196  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 196

Thr Leu Arg Asp Lys Ala Ser Gly Val Cys Ile Asp Ser Glu Phe Phe  
1 5 10 15

Leu Thr Thr Ala  
20

<210> 197  
<211> 20  
<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成構築體

<400> 197

Val Gly Leu Ile Phe Ala Val Cys Leu Val Gly Phe Met Leu Tyr Arg  
1 5 10 15

Met Lys Lys Lys  
20

<210> 198

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成構築體

<400> 198

His His His Leu Leu Gln Glu Tyr Glu Ile Glu Arg Ser Phe Phe Leu  
1 5 10 15

Arg Met Lys Cys  
20

<210> 199

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成構築體

<400> 199

Leu Leu Val Pro Leu Leu Leu Ser Leu Phe Val Leu Gly Leu Phe Leu  
1 5 10 15

Trp Phe Leu Lys  
20

<210> 200

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 200

Val Gln Arg Leu Trp Val Ser Arg Leu Leu Arg His Arg Lys Ala Gln  
1 5 10 15  
  
Leu Leu Leu Val  
20

<210> 201  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 201

Ser Gln Ile Ala Tyr Thr Ser Leu Ser Leu Pro His Tyr Gly Ser Ala  
1 5 10 15  
  
Phe Pro Ser Ile  
20

<210> 202  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 202

Asn Phe Glu Ser Met Ser Leu Gly Ser Phe Ser Ser Ser Ser Ala Leu  
1 5 10 15  
  
Asp Arg Asp Leu  
20

<210> 203  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 203

Arg Glu Gln Pro Asp Asn Ile Pro Ala Phe Ala Ala Ala Tyr Phe Glu  
1 5 10 15

Ser Leu Leu Glu  
20

<210> 204  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 204

Lys Ala Phe Asp Asp Ile Ala Lys Tyr Phe Ser Lys Glu Glu Trp Glu  
1 5 10 15

Lys Met Lys Ala  
20

<210> 205  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 205

Lys Ala Phe Asp Asp Ile Ala Lys Tyr Phe Ser Lys Lys Glu Trp Glu  
1 5 10 15

Lys Met Lys Ser  
20

<210> 206  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成構築體

<400> 206

Leu Leu Gly Thr Ile His Ala Leu Ile Phe Ala Trp Asn Lys Trp Ile  
1 5 10 15

Asp Ile Lys Gln  
20

<210> 207  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 207

Phe Leu Pro Ile Val Val Leu Ile Phe Lys Ser Ile Leu Phe Leu Pro  
1 5 10 15

Cys Leu Arg Lys  
20

<210> 208  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 208

Pro Ile Lys Ile Ala Ala Ile Ile Ala Ser Leu Thr Phe Leu Tyr Thr  
1 5 10 15

Leu Leu Arg Glu  
20

<210> 209  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 209

Lys Ile Ala Ala Ile Ile Ala Ser Leu Thr Phe Leu Tyr Thr Leu Leu  
1 5 10 15

Arg Glu Val Ile  
20

<210> 210  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 210

Leu Ala Leu Gly Leu Phe Val Cys Phe Tyr Ala Tyr Asn Phe Val Arg  
1 5 10 15

Asp Val Leu Gln  
20

<210> 211  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 211

Ala Val Thr Asp His Pro Asp Arg Leu Trp Ala Trp Glu Lys Phe Val  
1 5 10 15

Tyr Leu Asp Glu  
20

<210> 212  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 212

Leu Arg Ser Phe Phe Tyr Val Thr Glu Thr Thr Phe Gln Lys Asn Arg  
1 5 10 15

Leu Phe Phe Tyr  
20

<210> 213  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 213

Arg Ser Phe Phe Tyr Val Thr Glu Thr Thr Phe Gln Lys Asn Arg Leu  
1 5 10 15

Phe Phe Tyr Arg  
20

<210> 214  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 214

Leu Asp Ser Leu Gly Gln Trp Asn Tyr Thr Phe Ala Ser Thr Glu Gly  
1 5 10 15

Gln Tyr Leu Leu  
20

<210> 215  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 215

Leu Ser Asn Asn Ser Leu Val Ser Leu Thr Tyr Val Ser Phe Arg Asn  
1 5 10 15

Leu Thr His Leu  
20

<210> 216  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 216

Ala Pro Lys Ser Gln Phe Gly Arg Ile Ile His Thr Pro Phe Met Lys  
1 5 10 15

Phe Ile Ile His  
20

<210> 217  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 217

Ile Ile His Gly Ala Ser Tyr Phe Thr Phe Leu Leu Leu Leu Asn Leu  
1 5 10 15

Tyr Ser Leu Val  
20

<210> 218  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 218



Asn Gln Leu Ser Phe Val Met Asn Ser Leu Tyr Leu Ala Thr Phe Ala  
1 5 10 15

Leu Lys Val Val  
20

<210> 219  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 219

Gln Gln Ser Asn Asp Thr Phe His Ser Phe Ile Gly Thr Cys Phe Ala  
1 5 10 15

Leu Phe Trp Tyr  
20

<210> 220  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 220

Pro Leu Leu Thr Thr Lys Arg Val Phe Trp Lys Gly Val Leu Glu Glu  
1 5 10 15

Leu Leu Trp Phe  
20

<210> 221  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 221

Asp Pro Ile Phe Leu Leu His His Ala Phe Val Asp Ser Ile Phe Glu

1 5 10 15

Gln Trp Leu Arg  
20

<210> 222  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 222

Gln Arg Cys Leu Arg Asp Ile Leu Asp Gly Phe Phe Pro Ser Glu Leu  
1 5 10 15

Gln Arg Leu Tyr  
20

<210> 223  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 223

Leu Ala Ala Ala Ser Gly Gln Asn Arg Met Thr Gln Gly Gln His Phe  
1 5 10 15

Leu Gln Lys Val  
20

<210> 224  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 224

Arg Arg Cys Asp Arg Val Thr Arg Leu Glu Phe Leu Pro Phe His Phe  
1 5 10 15

Leu Leu Ala Thr  
20

<210> 225  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 225

Cys Ala Thr Trp Lys Val Ile Cys Lys Ser Cys Ile Ser Gln Thr Pro  
1 5 10 15

Gly Ile Asn Leu  
20

<210> 226  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 226

Leu Gln Ile Gln Ser Leu Ile Ser Cys Trp Ala Phe Trp Thr Thr Trp  
1 5 10 15

Thr Gln Ser Cys  
20

<210> 227  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 227

Val Ser Thr Ala Asn Val Gly Asp Ile Leu Ser Ala Ala Arg Leu Leu  
1 5 10 15

Glu Ile Pro Ala  
20

<210> 228  
<211> 24  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 228

Leu Pro Lys Pro Pro Lys Pro Val Ser Lys Met Arg Met Ala Thr Pro  
1 5 10 15

Leu Leu Met Gln Ala Leu Pro Met  
20

<210> 229  
<211> 16  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 229

Lys Lys Leu Leu Thr Gln His Phe Val Gln Glu Asn Tyr Leu Glu Tyr  
1 5 10 15

<210> 230  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 230

Pro Gly Cys Asn Lys Arg Tyr Phe Lys Leu Ser His Leu Gln Met His  
1 5 10 15

Ser Arg Lys His Thr  
20

<210> 231  
<211> 14  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 231

Ser Leu Leu Met Trp Ile Thr Gln Cys Phe Leu Pro Val Phe  
1 5 10

<210> 232  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 232

Tyr Leu Ala Met Pro Phe Ala Thr Pro Met Glu Ala Glu Leu Ala Arg  
1 5 10 15

Arg Ser Leu Ala  
20

<210> 233  
<211> 13  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 233

Pro Lys Tyr Val Lys Gln Asn Thr Leu Lys Leu Ala Thr  
1 5 10

<210> 234  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 234

Phe Arg Asp Tyr Val Asp Arg Phe Tyr Lys Thr Leu Arg Ala Glu Gln  
1 5 10 15

Ala Ser Gln Glu  
20

<210> 235  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 235

Thr Gly Ser Asn Cys Pro Pro His Ile Glu Asn Phe Ser Asp Ile Asp  
1 5 10 15

Met Gly Glu Ile  
20

<210> 236  
<211> 12  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 236

Glu Thr Leu Leu Arg Ala Val Glu Ser Tyr Leu Leu  
1 5 10

<210> 237  
<211> 16  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 237

Arg Gly Tyr Phe Lys Met Arg Thr Gly Lys Ser Ser Ile Met Arg Ser  
1 5 10 15

<210> 238  
<211> 282  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 238

Met Met Arg Pro Ile Val Leu Val Leu Leu Phe Ala Thr Ser Ala Leu  
1 5 10 15

Ala Arg Ala Thr Pro Glu Asn Tyr Leu Phe Gln Gly Arg Gln Glu Cys  
20 25 30

Tyr Ala Phe Asn Gly Thr Gln Arg Phe Leu Glu Arg Tyr Ile Tyr Asn  
35 40 45

Arg Glu Glu Phe Ala Arg Phe Asp Ser Asp Val Gly Glu Phe Arg Ala  
50 55 60

Val Thr Glu Leu Gly Arg Pro Ala Ala Glu Tyr Trp Asn Ser Gln Lys  
65 70 75 80

Asp Ile Leu Glu Glu Lys Arg Ala Val Pro Asp Arg Met Cys Arg His  
85 90 95

Asn Tyr Glu Leu Gly Gly Pro Met Thr Leu Gln Arg Arg Val Gln Pro  
100 105 110

Arg Val Asn Val Ser Pro Ser Lys Lys Gly Pro Leu Gln His His Asn  
115 120 125

Leu Leu Val Cys His Val Thr Asp Phe Tyr Pro Gly Ser Ile Gln Val  
130 135 140

Arg Trp Phe Leu Asn Gly Gln Glu Glu Thr Ala Gly Val Val Ser Thr  
145 150 155 160

Asn Leu Ile Arg Asn Gly Asp Trp Thr Phe Gln Ile Leu Val Met Leu  
165 170 175

Glu Met Thr Pro Gln Gln Gly Asp Val Tyr Thr Cys Gln Val Glu His

|                                 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |  |  |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|---------------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|--|--|--|--|-----|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| 180                             |     |     |     |     |     |     |     |     |     | 185 |     |     |     |     |     |  |  |  |  | 190 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Thr                             | Ser | Leu | Asp | Ser | Pro | Val | Thr | Val | Glu | Trp | Lys | Ala | Gln | Ser | Asp |  |  |  |  |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 195                             |     |     |     |     |     |     | 200 |     |     |     |     |     |     | 205 |     |  |  |  |  |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Ser                             | Ala | Arg | Ser | Lys | Gly | Gly | Gly | Gly | Ser | Leu | Glu | Ile | Glu | Ala | Ala |  |  |  |  |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 210                             |     |     |     | 215 |     |     |     | 220 |     |     |     |     |     |     |     |  |  |  |  |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Phe                             | Leu | Glu | Arg | Glu | Asn | Thr | Ala | Leu | Glu | Thr | Arg | Val | Ala | Glu | Leu |  |  |  |  |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 225                             |     |     |     |     | 230 |     |     |     |     | 235 |     |     |     |     | 240 |  |  |  |  |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Arg                             | Gln | Arg | Val | Gln | Arg | Leu | Arg | Asn | Arg | Val | Ser | Gln | Tyr | Arg | Thr |  |  |  |  |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                 |     |     |     | 245 |     |     |     | 250 |     |     |     |     |     |     |     |  |  |  |  |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Arg                             | Tyr | Gly | Pro | Leu | Gly | Gly | Gly | Lys | Gly | Ser | Gly | Leu | Asn | Asp | Ile |  |  |  |  |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                 |     |     | 260 |     |     | 265 |     |     |     |     |     | 270 |     |     |     |  |  |  |  |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Phe                             | Glu | Ala | Gln | Lys | Ile | Glu | Trp | His | Glu |     |     |     |     |     |     |  |  |  |  |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                 |     | 275 |     |     |     | 280 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |  |  |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| <210> 239                       |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |  |  |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| <211> 849                       |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |  |  |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| <212> PRT                       |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |  |  |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| <213> 人工序列(Artificial Sequence) |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |  |  |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| <220>                           |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |  |  |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| <223> 合成構築體                     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |  |  |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| <400> 239                       |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |  |  |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Ala                             | Thr | Gly | Ala | Thr | Gly | Ala | Gly | Gly | Cys | Cys | Cys | Ala | Thr | Cys | Gly |  |  |  |  |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 1                               |     |     |     | 5   |     |     |     | 10  |     |     |     | 15  |     |     |     |  |  |  |  |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Thr                             | Gly | Cys | Thr | Gly | Gly | Thr | Gly | Cys | Thr | Gly | Cys | Thr | Gly | Thr | Thr |  |  |  |  |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                 |     |     | 20  |     |     | 25  |     |     |     |     |     | 30  |     |     |     |  |  |  |  |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Cys                             | Gly | Cys | Cys | Ala | Cys | Ala | Thr | Cys | Thr | Gly | Cys | Cys | Cys | Thr | Gly |  |  |  |  |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                 |     | 35  |     | 40  |     |     |     | 45  |     |     |     |     |     |     |     |  |  |  |  |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Gly                             | Cys | Cys | Ala | Gly | Ala | Gly | Cys | Cys | Ala | Cys | Cys | Cys | Cys | Cys | Gly |  |  |  |  |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                 |     | 50  |     | 55  |     | 60  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |  |  |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Ala                             | Gly | Ala | Ala | Cys | Thr | Ala | Cys | Cys | Thr | Gly | Thr | Thr | Thr | Cys | Ala |  |  |  |  |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 65                              |     | 70  |     | 75  |     | 80  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |  |  |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |



Gly Gly Gly Cys Cys Gly Gly Cys Ala Gly Gly Ala Ala Thr Gly Cys  
85 90 95

Thr Ala Cys Gly Cys Cys Thr Thr Cys Ala Ala Cys Gly Gly Cys Ala  
100 105 110

Cys Cys Cys Ala Gly Cys Gly Gly Thr Thr Thr Cys Thr Gly Gly Ala  
115 120 125

Ala Cys Gly Gly Thr Ala Cys Ala Thr Cys Thr Ala Cys Ala Ala Cys  
130 135 140

Cys Gly Gly Gly Ala Ala Gly Ala Gly Thr Thr Cys Gly Cys Cys Ala  
145 150 155 160

Gly Ala Thr Thr Cys Gly Ala Cys Ala Gly Cys Gly Ala Cys Gly Thr  
165 170 175

Gly Gly Gly Cys Gly Ala Gly Thr Thr Cys Ala Gly Ala Gly Cys Cys  
180 185 190

Gly Thr Gly Ala Cys Ala Gly Ala Gly Cys Thr Gly Gly Gly Cys Ala  
195 200 205

Gly Ala Cys Cys Thr Gly Cys Cys Gly Cys Cys Gly Ala Gly Thr Ala  
210 215 220

Cys Thr Gly Gly Ala Ala Cys Ala Gly Cys Cys Ala Gly Ala Ala Gly  
225 230 235 240

Gly Ala Cys Ala Thr Cys Cys Thr Gly Gly Ala Ala Gly Ala Gly Ala  
245 250 255

Ala Gly Cys Gly Gly Gly Cys Cys Gly Thr Gly Cys Cys Cys Gly Ala  
260 265 270

Cys Cys Gly Gly Ala Thr Gly Thr Gly Cys Ala Gly Ala Cys Ala Cys  
275 280 285

Ala Ala Thr Thr Ala Cys Gly Ala Gly Cys Thr Gly Gly Gly Ala Gly

|            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| 290        |            |            |            |            | 295        |            |            |            |            | 300        |            |            |            |            |            |
| Gly<br>305 | Cys        | Cys        | Cys        | Cys        | Ala<br>310 | Thr        | Gly        | Ala        | Cys        | Cys<br>315 | Cys        | Thr        | Gly        | Cys        | Ala<br>320 |
| Gly        | Ala        | Gly        | Ala        | Ala<br>325 | Gly        | Ala        | Gly        | Thr        | Gly<br>330 | Cys        | Ala        | Gly        | Cys        | Cys<br>335 | Cys        |
| Ala        | Gly        | Ala        | Gly<br>340 | Thr        | Gly        | Ala        | Ala        | Cys<br>345 | Gly        | Thr        | Gly        | Thr        | Cys<br>350 | Cys        | Cys        |
| Cys        | Cys        | Ala<br>355 | Gly        | Cys        | Ala        | Ala        | Gly<br>360 | Ala        | Ala        | Gly        | Gly        | Gly<br>365 | Cys        | Cys        | Cys        |
| Cys        | Cys<br>370 | Thr        | Gly        | Cys        | Ala        | Gly<br>375 | Cys        | Ala        | Cys        | Cys        | Ala<br>380 | Cys        | Ala        | Ala        | Cys        |
| Thr<br>385 | Thr        | Gly        | Cys        | Thr        | Thr<br>390 | Gly        | Thr        | Cys        | Thr        | Gly<br>395 | Cys        | Cys        | Ala        | Cys        | Gly<br>400 |
| Thr        | Gly        | Ala        | Cys        | Cys<br>405 | Gly        | Ala        | Cys        | Thr        | Thr<br>410 | Cys        | Thr        | Ala        | Cys        | Cys<br>415 | Cys        |
| Cys        | Gly        | Gly        | Cys<br>420 | Thr        | Cys        | Thr        | Ala        | Thr<br>425 | Cys        | Cys        | Ala        | Ala        | Gly<br>430 | Thr        | Gly        |
| Cys        | Gly        | Gly<br>435 | Thr        | Gly        | Gly        | Thr        | Thr<br>440 | Cys        | Cys        | Thr        | Gly        | Ala<br>445 | Ala        | Cys        | Gly        |
| Gly        | Cys<br>450 | Cys        | Ala        | Gly        | Gly        | Ala<br>455 | Ala        | Gly        | Ala        | Gly        | Ala<br>460 | Cys        | Ala        | Gly        | Cys        |
| Cys<br>465 | Gly        | Gly        | Cys        | Gly        | Thr<br>470 | Gly        | Gly        | Thr        | Gly        | Thr<br>475 | Cys        | Cys        | Ala        | Cys        | Cys<br>480 |
| Ala        | Ala        | Cys        | Cys        | Thr<br>485 | Gly        | Ala        | Thr        | Cys        | Ala<br>490 | Gly        | Ala        | Ala        | Ala        | Cys<br>495 | Gly        |
| Gly        | Cys        | Gly        | Ala<br>500 | Cys        | Thr        | Gly        | Gly        | Ala<br>505 | Cys        | Cys        | Thr        | Thr        | Cys<br>510 | Cys        | Ala        |

Gly Ala Thr Cys Cys Thr Cys Gly Thr Gly Ala Thr Gly Cys Thr Gly  
515 520 525

Gly Ala Ala Ala Thr Gly Ala Cys Cys Cys Cys Cys Cys Ala Gly Cys  
530 535 540

Ala Gly Gly Gly Cys Gly Ala Cys Gly Thr Gly Thr Ala Cys Ala Cys  
545 550 555 560

Cys Thr Gly Thr Cys Ala Gly Gly Thr Gly Gly Ala Ala Cys Ala Cys  
565 570 575

Ala Cys Cys Ala Gly Cys Cys Thr Gly Gly Ala Cys Ala Gly Cys Cys  
580 585 590

Cys Cys Gly Thr Gly Ala Cys Cys Gly Thr Gly Gly Ala Ala Thr Gly  
595 600 605

Gly Ala Ala Gly Gly Cys Cys Cys Ala Gly Ala Gly Cys Gly Ala Thr  
610 615 620

Ala Gly Cys Gly Cys Cys Ala Gly Ala Ala Gly Cys Ala Ala Ala Gly  
625 630 635 640

Gly Cys Gly Gly Cys Gly Gly Ala Gly Gly Cys Ala Gly Cys Cys Thr  
645 650 655

Gly Gly Ala Ala Ala Thr Cys Gly Ala Gly Gly Cys Cys Gly Cys Cys  
660 665 670

Thr Thr Cys Cys Thr Gly Gly Ala Ala Ala Gly Ala Gly Ala Gly Ala  
675 680 685

Ala Cys Ala Cys Cys Gly Cys Cys Cys Thr Gly Gly Ala Ala Ala Cys  
690 695 700

Cys Cys Gly Gly Gly Thr Gly Gly Cys Cys Gly Ala Gly Cys Thr Gly  
705 710 715 720

Ala Gly Ala Cys Ala Gly Ala Gly Ala Gly Thr Gly Cys Ala Gly Ala  
725 730 735

Gly Ala Cys Thr Gly Cys Gly Gly Ala Ala Cys Cys Gly Gly Gly Thr  
740 745 750

Gly Thr Cys Cys Cys Ala Gly Thr Ala Cys Cys Gly Gly Ala Cys Cys  
755 760 765

Ala Gly Ala Thr Ala Thr Gly Gly Cys Cys Cys Thr Cys Thr Gly Gly  
770 775 780

Gly Ala Gly Gly Cys Gly Gly Cys Ala Ala Ala Gly Gly Gly Thr Cys  
785 790 795 800

Cys Gly Gly Cys Thr Thr Gly Ala Ala Cys Gly Ala Cys Ala Thr Thr  
805 810 815

Thr Thr Thr Gly Ala Gly Gly Cys Cys Cys Ala Gly Ala Ala Gly Ala  
820 825 830

Thr Ala Gly Ala Gly Thr Gly Gly Cys Ala Cys Gly Ala Gly Thr Gly  
835 840 845

Ala

<210> 240  
<211> 282  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 240

Met Met Arg Pro Ile Val Leu Val Leu Leu Phe Ala Thr Ser Ala Leu  
1 5 10 15

Ala Arg Ala Thr Pro Glu Asn Tyr Leu Phe Gln Gly Arg Gln Glu Cys  
20 25 30

Tyr Ala Phe Asn Gly Thr Gln Arg Phe Leu Glu Arg Tyr Ile Tyr Asn  
35 40 45

Arg Glu Glu Phe Ala Arg Phe Asp Ser Asp Val Gly Glu Phe Arg Ala  
50 55 60

Val Thr Glu Leu Gly Arg Pro Ala Ala Glu Tyr Trp Asn Ser Gln Lys  
65 70 75 80

Asp Ile Leu Glu Glu Lys Arg Ala Val Pro Asp Arg Met Cys Arg His  
85 90 95

Asn Tyr Glu Leu Gly Gly Pro Met Thr Leu Gln Arg Arg Val Gln Pro  
100 105 110

Arg Val Asn Val Ser Pro Ser Lys Lys Gly Pro Leu Gln His His Asn  
115 120 125

Trp Leu Val Cys His Val Thr Asp Phe Tyr Pro Gly Ser Ile Gln Val  
130 135 140

Arg Trp Phe Leu Asn Gly Gln Glu Glu Thr Ala Gly Val Met Ser Thr  
145 150 155 160

Asn Leu Ile Arg Asn Gly Asp Trp Thr Phe Gln Ile Leu Val Met Leu  
165 170 175

Glu Met Thr Pro Gln Gln Gly Asp Val Tyr Thr Cys Gln Val Glu His  
180 185 190

Thr Ser Leu Asp Ser Pro Val Thr Val Glu Trp Lys Ala Gln Ser Asp  
195 200 205

Ser Ala Arg Ser Lys Gly Gly Gly Gly Ser Leu Glu Ile Glu Ala Ala  
210 215 220

Phe Leu Glu Arg Glu Asn Thr Ala Leu Glu Thr Arg Val Ala Glu Leu  
225 230 235 240

Arg Gln Arg Val Gln Arg Leu Arg Asn Arg Val Ser Gln Tyr Arg Thr  
245 250 255

Arg Tyr Gly Pro Leu Gly Gly Gly Lys Gly Ser Gly Leu Asn Asp Ile  
260 265 270

Phe Glu Ala Gln Lys Ile Glu Trp His Glu  
275 280

<210> 241  
<211> 849  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 241

Ala Thr Gly Ala Thr Gly Ala Gly Gly Cys Cys Cys Ala Thr Cys Gly  
1 5 10 15

Thr Gly Cys Thr Gly Gly Thr Gly Cys Thr Gly Cys Thr Gly Thr Thr  
20 25 30

Cys Gly Cys Cys Ala Cys Ala Thr Cys Thr Gly Cys Cys Cys Thr Gly  
35 40 45

Gly Cys Cys Ala Gly Ala Gly Cys Cys Ala Cys Cys Cys Cys Gly  
50 55 60

Ala Gly Ala Ala Cys Thr Ala Cys Cys Thr Gly Thr Thr Thr Cys Ala  
65 70 75 80

Gly Gly Gly Cys Cys Gly Gly Cys Ala Gly Gly Ala Ala Thr Gly Cys  
85 90 95

Thr Ala Cys Gly Cys Cys Thr Thr Cys Ala Ala Cys Gly Gly Cys Ala  
100 105 110

Cys Cys Cys Ala Gly Cys Gly Gly Thr Thr Thr Cys Thr Gly Gly Ala  
115 120 125

Ala Cys Gly Gly Thr Ala Cys Ala Thr Cys Thr Ala Cys Ala Ala Cys  
130 135 140

Cys Gly Gly Gly Ala Ala Gly Ala Gly Thr Thr Cys Gly Cys Cys Ala  
145 150 155 160

Gly Ala Thr Thr Cys Gly Ala Cys Ala Gly Cys Gly Ala Cys Gly Thr  
165 170 175

Gly Gly Gly Cys Gly Ala Gly Thr Thr Cys Ala Gly Ala Gly Cys Cys  
180 185 190

Gly Thr Gly Ala Cys Ala Gly Ala Gly Cys Thr Gly Gly Gly Cys Ala  
195 200 205

Gly Ala Cys Cys Thr Gly Cys Cys Gly Cys Cys Gly Ala Gly Thr Ala  
210 215 220

Cys Thr Gly Gly Ala Ala Cys Ala Gly Cys Cys Ala Gly Ala Ala Gly  
225 230 235 240

Gly Ala Cys Ala Thr Cys Cys Thr Gly Gly Ala Ala Gly Ala Gly Ala  
245 250 255

Ala Gly Cys Gly Gly Gly Cys Cys Gly Thr Gly Cys Cys Cys Gly Ala  
260 265 270

Cys Cys Gly Gly Ala Thr Gly Thr Gly Cys Ala Gly Ala Cys Ala Cys  
275 280 285

Ala Ala Thr Thr Ala Cys Gly Ala Gly Cys Thr Gly Gly Gly Ala Gly  
290 295 300

Gly Cys Cys Cys Cys Ala Thr Gly Ala Cys Cys Cys Thr Gly Cys Ala  
305 310 315 320

Gly Ala Gly Ala Ala Gly Ala Gly Thr Gly Cys Ala Gly Cys Cys Cys  
325 330 335

Ala Gly Ala Gly Thr Gly Ala Ala Cys Gly Thr Gly Thr Cys Cys Cys  
340 345 350

Cys Cys Ala Gly Cys Ala Ala Gly Ala Ala Gly Gly Gly Cys Cys Cys  
355 360 365

Cys Cys Thr Gly Cys Ala Gly Cys Ala Cys Cys Ala Cys Ala Ala Cys  
370 375 380

Thr Gly Gly Cys Thr Thr Gly Thr Cys Thr Gly Cys Cys Ala Cys Gly  
385 390 395 400

Thr Gly Ala Cys Cys Gly Ala Cys Thr Thr Cys Thr Ala Cys Cys Cys  
405 410 415

Cys Gly Gly Cys Thr Cys Thr Ala Thr Cys Cys Ala Ala Gly Thr Gly  
420 425 430

Cys Gly Gly Thr Gly Gly Thr Thr Cys Cys Thr Gly Ala Ala Cys Gly  
435 440 445

Gly Cys Cys Ala Gly Gly Ala Ala Gly Ala Gly Ala Cys Ala Gly Cys  
450 455 460

Cys Gly Gly Cys Gly Thr Gly Ala Thr Gly Thr Cys Cys Ala Cys Cys  
465 470 475 480

Ala Ala Cys Cys Thr Gly Ala Thr Cys Ala Gly Ala Ala Ala Cys Gly  
485 490 495

Gly Cys Gly Ala Cys Thr Gly Gly Ala Cys Cys Thr Thr Cys Cys Ala  
500 505 510

Gly Ala Thr Cys Cys Thr Cys Gly Thr Gly Ala Thr Gly Cys Thr Gly  
515 520 525

Gly Ala Ala Ala Thr Gly Ala Cys Cys Cys Cys Cys Cys Ala Gly Cys  
530 535 540

Ala Gly Gly Gly Cys Gly Ala Cys Gly Thr Gly Thr Ala Cys Ala Cys  
545 550 555 560

Cys Thr Gly Thr Cys Ala Gly Gly Thr Gly Gly Ala Ala Cys Ala Cys  
565 570 575

Ala Cys Cys Ala Gly Cys Cys Thr Gly Gly Ala Cys Ala Gly Cys Cys  
580 585 590

Cys Cys Gly Thr Gly Ala Cys Cys Gly Thr Gly Gly Ala Ala Thr Gly  
595 600 605



Gly Ala Ala Gly Gly Cys Cys Cys Ala Gly Ala Gly Cys Gly Ala Thr  
610 615 620

Ala Gly Cys Gly Cys Cys Ala Gly Ala Ala Gly Cys Ala Ala Ala Gly  
625 630 635 640

Gly Cys Gly Gly Cys Gly Gly Ala Gly Gly Cys Ala Gly Cys Cys Thr  
645 650 655

Gly Gly Ala Ala Ala Thr Cys Gly Ala Gly Gly Cys Cys Gly Cys Cys  
660 665 670

Thr Thr Cys Cys Thr Gly Gly Ala Ala Ala Gly Ala Gly Ala Gly Ala  
675 680 685

Ala Cys Ala Cys Cys Gly Cys Cys Cys Thr Gly Gly Ala Ala Ala Cys  
690 695 700

Cys Cys Gly Gly Gly Thr Gly Gly Cys Cys Gly Ala Gly Cys Thr Gly  
705 710 715 720

Ala Gly Ala Cys Ala Gly Ala Gly Ala Gly Thr Gly Cys Ala Gly Ala  
725 730 735

Gly Ala Cys Thr Gly Cys Gly Gly Ala Ala Cys Cys Gly Gly Gly Thr  
740 745 750

Gly Thr Cys Cys Cys Ala Gly Thr Ala Cys Cys Gly Gly Ala Cys Cys  
755 760 765

Ala Gly Ala Thr Ala Thr Gly Gly Cys Cys Cys Thr Cys Thr Gly Gly  
770 775 780

Gly Ala Gly Gly Cys Gly Gly Cys Ala Ala Ala Gly Gly Gly Thr Cys  
785 790 795 800

Cys Gly Gly Cys Thr Thr Gly Ala Ala Cys Gly Ala Cys Ala Thr Thr  
805 810 815

Thr Thr Thr Gly Ala Gly Gly Cys Cys Cys Ala Gly Ala Ala Gly Ala

820 825 830

Thr Ala Gly Ala Gly Thr Gly Gly Cys Ala Cys Gly Ala Gly Thr Gly  
835 840 845

Ala

<210> 242  
<211> 273  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 242

Met Met Arg Pro Ile Val Leu Val Leu Leu Phe Ala Thr Ser Ala Leu  
1 5 10 15

Ala Ile Lys Ala Asp His Val Ser Thr Tyr Ala Ala Phe Val Gln Thr  
20 25 30

His Arg Pro Thr Gly Glu Phe Met Phe Glu Phe Asp Glu Asp Glu Met  
35 40 45

Phe Tyr Val Asp Leu Asp Lys Lys Glu Thr Val Trp His Leu Glu Glu  
50 55 60

Phe Gly Gln Ala Phe Ser Phe Glu Ala Gln Gly Gly Leu Ala Asn Ile  
65 70 75 80

Ala Ile Leu Asn Asn Asn Leu Asn Thr Leu Ile Gln Arg Ser Asn His  
85 90 95

Thr Gln Ala Thr Asn Asp Pro Pro Glu Val Thr Val Phe Pro Lys Glu  
100 105 110

Pro Val Glu Leu Gly Gln Pro Asn Thr Leu Ile Cys His Ile Asp Lys  
115 120 125

Phe Phe Pro Pro Val Leu Asn Val Thr Trp Leu Cys Asn Gly Glu Leu  
130 135 140

Val Thr Glu Gly Val Ala Glu Ser Leu Phe Leu Pro Arg Thr Asp Tyr  
145 150 155 160

Ser Phe His Lys Phe His Tyr Leu Thr Phe Val Pro Ser Ala Glu Asp  
165 170 175

Phe Tyr Asp Cys Arg Val Glu His Trp Gly Leu Asp Gln Pro Leu Leu  
180 185 190

Lys His Trp Glu Ala Gln Glu Pro Ile Gln Met Pro Glu Thr Thr Glu  
195 200 205

Thr Gly Gly Gly Gly Ser Leu Glu Ile Arg Ala Ala Phe Leu Arg Gln  
210 215 220

Arg Asn Thr Ala Leu Arg Thr Glu Val Ala Glu Leu Glu Gln Glu Val  
225 230 235 240

Gln Arg Leu Glu Asn Glu Val Ser Gln Tyr Glu Thr Arg Tyr Gly Pro  
245 250 255

Leu Gly Gly Gly Lys Gly Ser His His His His His His His His His  
260 265 270

His

<210> 243  
<211> 822  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 243

Ala Thr Gly Ala Thr Gly Ala Gly Gly Cys Cys Cys Ala Thr Cys Gly  
1 5 10 15

Thr Gly Cys Thr Gly Gly Thr Gly Cys Thr Gly Cys Thr Gly Thr Thr  
20 25 30

Cys Gly Cys Cys Ala Cys Ala Thr Cys Thr Gly Cys Cys Cys Thr Gly  
35 40 45

Gly Cys Cys Ala Thr Cys Ala Ala Gly Gly Cys Cys Gly Ala Cys Cys  
50 55 60

Ala Cys Gly Thr Gly Thr Cys Cys Ala Cys Ala Thr Ala Cys Gly Cys  
65 70 75 80

Cys Gly Cys Cys Thr Thr Cys Gly Thr Gly Cys Ala Gly Ala Cys Cys  
85 90 95

Cys Ala Cys Ala Gly Ala Cys Cys Cys Ala Cys Cys Gly Gly Cys Gly  
100 105 110

Ala Gly Thr Thr Cys Ala Thr Gly Thr Thr Cys Gly Ala Gly Thr Thr  
115 120 125

Cys Gly Ala Cys Gly Ala Gly Gly Ala Cys Gly Ala Gly Ala Thr Gly  
130 135 140

Thr Thr Cys Thr Ala Cys Gly Thr Gly Gly Ala Cys Cys Thr Gly Gly  
145 150 155 160

Ala Cys Ala Ala Gly Ala Ala Ala Gly Ala Ala Ala Cys Cys Gly Thr  
165 170 175

Gly Thr Gly Gly Cys Ala Cys Cys Thr Gly Gly Ala Ala Gly Ala Gly  
180 185 190

Thr Thr Cys Gly Gly Cys Cys Ala Gly Gly Cys Cys Thr Thr Cys Ala  
195 200 205

Gly Cys Thr Thr Thr Gly Ala Gly Gly Cys Cys Cys Ala Gly Gly Gly  
210 215 220

Cys Gly Gly Ala Cys Thr Gly Gly Cys Cys Ala Ala Thr Ala Thr Cys  
225 230 235 240

Gly Cys Cys Ala Thr Cys Cys Thr Gly Ala Ala Cys Ala Ala Cys Ala  
245 250 255

Ala Cys Cys Thr Gly Ala Ala Cys Ala Cys Cys Cys Thr Gly Ala Thr  
260 265 270

Cys Cys Ala Gly Cys Gly Gly Ala Gly Cys Ala Ala Cys Cys Ala Cys  
275 280 285

Ala Cys Cys Cys Ala Gly Gly Cys Cys Ala Cys Cys Ala Ala Cys Gly  
290 295 300

Ala Thr Cys Cys Cys Cys Cys Cys Gly Ala Ala Gly Thr Gly Ala Cys  
305 310 315 320

Cys Gly Thr Gly Thr Thr Cys Cys Cys Cys Ala Ala Ala Gly Ala Ala  
325 330 335

Cys Cys Cys Gly Thr Gly Gly Ala Ala Cys Thr Gly Gly Gly Cys Cys  
340 345 350

Ala Gly Cys Cys Cys Ala Ala Thr Ala Cys Cys Cys Thr Gly Ala Thr  
355 360 365

Cys Thr Gly Cys Cys Ala Cys Ala Thr Cys Gly Ala Cys Ala Ala Gly  
370 375 380

Thr Thr Cys Thr Thr Cys Cys Cys Cys Cys Cys Cys Gly Thr Gly Cys  
385 390 395 400

Thr Gly Ala Ala Cys Gly Thr Gly Ala Cys Cys Thr Gly Gly Cys Thr  
405 410 415

Gly Thr Gly Cys Ala Ala Thr Gly Gly Cys Gly Ala Gly Cys Thr Cys  
420 425 430

Gly Thr Gly Ala Cys Ala Gly Ala Gly Gly Gly Cys Gly Thr Gly Gly  
435 440 445

Cys Cys Gly Ala Gly Thr Cys Thr Cys Thr Gly Thr Thr Cys Cys Thr  
450 455 460

Gly Cys Cys Cys Ala Gly Ala Ala Cys Cys Gly Ala Cys Thr Ala Cys

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|--|--|-----|
| 465 |     |     |     |     |     | 470 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  | 480 |
| Ala | Gly | Cys | Thr | Thr | Cys | Cys | Ala | Cys | Ala | Ala | Gly | Thr | Thr | Cys | Cys |  |  |     |
|     |     |     |     | 485 |     |     |     |     | 490 |     |     |     |     | 495 |     |  |  |     |
| Ala | Cys | Thr | Ala | Cys | Cys | Thr | Gly | Ala | Cys | Cys | Thr | Thr | Cys | Gly | Thr |  |  |     |
|     |     |     | 500 |     |     |     |     | 505 |     |     |     |     | 510 |     |     |  |  |     |
| Gly | Cys | Cys | Cys | Ala | Gly | Cys | Gly | Cys | Cys | Gly | Ala | Gly | Gly | Ala | Cys |  |  |     |
|     |     | 515 |     |     |     |     | 520 |     |     |     |     | 525 |     |     |     |  |  |     |
| Thr | Thr | Cys | Thr | Ala | Cys | Gly | Ala | Cys | Thr | Gly | Cys | Ala | Gly | Ala | Gly |  |  |     |
|     | 530 |     |     |     |     | 535 |     |     |     |     | 540 |     |     |     |     |  |  |     |
| Thr | Gly | Gly | Ala | Ala | Cys | Ala | Cys | Thr | Gly | Gly | Gly | Gly | Cys | Cys | Thr |  |  |     |
| 545 |     |     |     |     | 550 |     |     |     |     | 555 |     |     |     |     |     |  |  | 560 |
| Gly | Gly | Ala | Cys | Cys | Ala | Gly | Cys | Cys | Cys | Cys | Thr | Gly | Cys | Thr | Gly |  |  |     |
|     |     |     |     | 565 |     |     |     |     | 570 |     |     |     |     |     |     |  |  |     |
| Ala | Ala | Ala | Cys | Ala | Thr | Thr | Gly | Gly | Gly | Ala | Ala | Gly | Cys | Cys | Cys |  |  |     |
|     |     |     | 580 |     |     |     |     | 585 |     |     |     |     | 590 |     |     |  |  |     |
| Ala | Gly | Gly | Ala | Ala | Cys | Cys | Cys | Ala | Thr | Cys | Cys | Ala | Gly | Ala | Thr |  |  |     |
|     |     | 595 |     |     |     |     | 600 |     |     |     |     | 605 |     |     |     |  |  |     |
| Gly | Cys | Cys | Cys | Gly | Ala | Gly | Ala | Cys | Ala | Ala | Cys | Cys | Gly | Ala | Gly |  |  |     |
|     | 610 |     |     |     |     | 615 |     |     |     |     | 620 |     |     |     |     |  |  |     |
| Ala | Cys | Ala | Gly | Gly | Cys | Gly | Gly | Cys | Gly | Gly | Ala | Gly | Gly | Cys | Ala |  |  |     |
| 625 |     |     |     |     | 630 |     |     |     | 635 |     |     |     |     |     |     |  |  |     |
| Gly | Cys | Cys | Thr | Gly | Gly | Ala | Ala | Ala | Thr | Cys | Ala | Gly | Ala | Gly | Cys |  |  |     |
|     |     |     |     | 645 |     |     |     |     | 650 |     |     |     |     | 655 |     |  |  |     |
| Cys | Gly | Cys | Cys | Thr | Thr | Cys | Cys | Thr | Gly | Cys | Gly | Gly | Cys | Ala | Gly |  |  |     |
|     |     |     | 660 |     |     |     |     | 665 |     |     |     |     | 670 |     |     |  |  |     |
| Ala | Gly | Ala | Ala | Ala | Cys | Ala | Cys | Cys | Gly | Cys | Cys | Cys | Thr | Gly | Ala |  |  |     |
|     |     | 675 |     |     |     |     | 680 |     |     |     |     | 685 |     |     |     |  |  |     |

Gly Ala Ala Cys Cys Gly Ala Ala Gly Thr Gly Gly Cys Cys Gly Ala  
690 695 700

Gly Cys Thr Gly Gly Ala Ala Cys Ala Gly Gly Ala Ala Gly Thr Gly  
705 710 715 720

Cys Ala Gly Cys Gly Gly Cys Thr Gly Gly Ala Ala Ala Ala Cys Gly  
725 730 735

Ala Gly Gly Thr Gly Thr Cys Cys Cys Ala Gly Thr Ala Cys Gly Ala  
740 745 750

Gly Ala Cys Ala Ala Gly Ala Thr Ala Cys Gly Gly Cys Cys Cys Thr  
755 760 765

Cys Thr Gly Gly Gly Ala Gly Gly Cys Gly Gly Cys Ala Ala Gly Gly  
770 775 780

Gly Cys Thr Cys Thr Cys Ala Cys Cys Ala Cys Cys Ala Cys Cys Ala  
785 790 795 800

Thr Cys Ala Cys Cys Ala Thr Cys Ala Thr Cys Ala Thr Cys Ala Cys  
805 810 815

Cys Ala Thr Thr Gly Ala  
820

<210> 244  
<211> 15  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 244

Gly Leu Asn Asp Ile Phe Glu Ala Gln Lys Ile Glu Trp His Glu  
1 5 10 15

<210> 245  
<211> 1185  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體  
  
<400> 245

Ala Thr Gly Ala Thr Gly Cys Gly Gly Cys Cys Cys Ala Thr Cys Gly  
1 5 10 15  
  
Thr Gly Cys Thr Gly Gly Thr Gly Cys Thr Gly Cys Thr Gly Thr Thr  
20 25 30  
  
Thr Gly Cys Cys Ala Cys Ala Thr Cys Thr Gly Cys Cys Cys Thr Gly  
35 40 45  
  
Gly Cys Cys Ala Ala Gly Ala Ala Ala Gly Thr Gly Gly Thr Gly Cys  
50 55 60  
  
Thr Gly Gly Gly Cys Ala Ala Ala Ala Ala Ala Gly Gly Gly Gly Ala  
65 70 75 80  
  
Thr Ala Cys Ala Gly Thr Gly Gly Ala Ala Cys Thr Gly Ala Cys Cys  
85 90 95  
  
Thr Gly Thr Ala Cys Ala Gly Cys Thr Thr Cys Cys Cys Ala Gly Ala  
100 105 110  
  
Ala Gly Ala Ala Gly Ala Gly Cys Ala Thr Ala Cys Ala Ala Thr Thr  
115 120 125  
  
Cys Cys Ala Cys Thr Gly Gly Ala Ala Ala Ala Ala Cys Thr Cys Cys  
130 135 140  
  
Ala Ala Cys Cys Ala Gly Ala Thr Ala Ala Ala Gly Ala Thr Thr Cys  
145 150 155 160  
  
Thr Gly Gly Gly Ala Ala Ala Thr Cys Ala Gly Gly Gly Cys Thr Cys  
165 170 175  
  
Cys Thr Thr Cys Thr Thr Ala Ala Cys Thr Ala Ala Ala Gly Gly Thr  
180 185 190  
  
Cys Cys Ala Thr Cys Cys Ala Ala Gly Cys Thr Gly Ala Ala Thr Gly  
195 200 205



Ala Thr Cys Gly Cys Gly Cys Thr Gly Ala Cys Thr Cys Ala Ala Gly  
210 215 220

Ala Ala Gly Ala Ala Gly Cys Cys Thr Thr Thr Gly Gly Gly Ala Cys  
225 230 235 240

Cys Ala Ala Gly Gly Ala Ala Ala Cys Thr Thr Thr Cys Cys Cys Cys  
245 250 255

Thr Gly Ala Thr Cys Ala Thr Cys Ala Ala Gly Ala Ala Thr Cys Thr  
260 265 270

Thr Ala Ala Gly Ala Thr Ala Gly Ala Ala Gly Ala Cys Thr Cys Ala  
275 280 285

Gly Ala Thr Ala Cys Thr Thr Ala Cys Ala Thr Cys Thr Gly Thr Gly  
290 295 300

Ala Ala Gly Thr Gly Gly Ala Gly Gly Ala Cys Cys Ala Gly Ala Ala  
305 310 315 320

Gly Gly Ala Gly Gly Ala Gly Gly Thr Gly Cys Ala Ala Thr Thr Gly  
325 330 335

Cys Thr Ala Gly Thr Gly Thr Thr Cys Gly Gly Ala Thr Thr Gly Ala  
340 345 350

Cys Thr Gly Cys Cys Ala Ala Cys Thr Cys Thr Gly Ala Cys Ala Cys  
355 360 365

Cys Cys Ala Cys Cys Thr Gly Cys Thr Thr Cys Ala Gly Gly Gly Gly  
370 375 380

Cys Ala Gly Ala Gly Cys Cys Thr Gly Ala Cys Cys Cys Thr Gly Ala  
385 390 395 400

Cys Cys Thr Thr Gly Gly Ala Gly Ala Gly Cys Cys Cys Cys Cys Cys  
405 410 415

Thr Gly Gly Thr Ala Gly Thr Ala Gly Cys Cys Cys Cys Thr Cys Ala

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|--|
| 420 |     |     |     |     |     |     | 425 |     |     |     |     | 430 |     |     |     |  |
| Gly | Thr | Gly | Cys | Ala | Ala | Thr | Gly | Thr | Ala | Gly | Gly | Ala | Gly | Thr | Cys |  |
|     |     | 435 |     |     |     |     | 440 |     |     |     |     | 445 |     |     |     |  |
| Cys | Ala | Ala | Gly | Gly | Gly | Gly | Thr | Ala | Ala | Ala | Ala | Ala | Cys | Ala | Thr |  |
|     | 450 |     |     |     |     | 455 |     |     |     |     | 460 |     |     |     |     |  |
| Ala | Cys | Ala | Gly | Gly | Gly | Gly | Gly | Gly | Gly | Ala | Ala | Gly | Ala | Cys | Cys |  |
| 465 |     |     |     |     | 470 |     |     |     |     | 475 |     |     |     |     | 480 |  |
| Cys | Thr | Cys | Thr | Cys | Cys | Gly | Thr | Gly | Thr | Cys | Thr | Cys | Ala | Gly | Cys |  |
|     |     |     |     | 485 |     |     |     |     | 490 |     |     |     |     | 495 |     |  |
| Thr | Gly | Gly | Ala | Gly | Cys | Thr | Cys | Cys | Ala | Gly | Gly | Ala | Thr | Ala | Gly |  |
|     |     |     | 500 |     |     |     |     | 505 |     |     |     |     | 510 |     |     |  |
| Thr | Gly | Gly | Cys | Ala | Cys | Cys | Thr | Gly | Gly | Ala | Cys | Ala | Thr | Gly | Cys |  |
|     |     | 515 |     |     |     |     | 520 |     |     |     |     | 525 |     |     |     |  |
| Ala | Cys | Thr | Gly | Thr | Cys | Thr | Thr | Gly | Cys | Ala | Gly | Ala | Ala | Cys | Cys |  |
|     | 530 |     |     |     |     | 535 |     |     |     |     | 540 |     |     |     |     |  |
| Ala | Gly | Ala | Ala | Gly | Ala | Ala | Gly | Gly | Thr | Gly | Gly | Ala | Gly | Thr | Thr |  |
| 545 |     |     |     | 550 |     |     |     |     |     | 555 |     |     |     |     | 560 |  |
| Cys | Ala | Ala | Ala | Ala | Thr | Ala | Gly | Ala | Cys | Ala | Thr | Cys | Gly | Thr | Gly |  |
|     |     |     |     | 565 |     |     |     |     | 570 |     |     |     |     | 575 |     |  |
| Gly | Thr | Gly | Cys | Thr | Ala | Gly | Cys | Thr | Thr | Thr | Cys | Cys | Ala | Gly | Ala |  |
|     |     |     | 580 |     |     |     |     | 585 |     |     |     |     | 590 |     |     |  |
| Ala | Gly | Gly | Cys | Cys | Thr | Cys | Cys | Ala | Gly | Cys | Ala | Thr | Ala | Gly | Thr |  |
|     |     | 595 |     |     |     |     | 600 |     |     |     |     | 605 |     |     |     |  |
| Cys | Thr | Ala | Thr | Ala | Ala | Gly | Ala | Ala | Ala | Gly | Ala | Gly | Gly | Gly | Gly |  |
|     | 610 |     |     |     |     | 615 |     |     |     |     | 620 |     |     |     |     |  |
| Gly | Ala | Ala | Cys | Ala | Gly | Gly | Thr | Gly | Gly | Ala | Gly | Thr | Thr | Cys | Thr |  |
| 625 |     |     |     |     | 630 |     |     |     |     | 635 |     |     |     |     | 640 |  |

Cys Cys Thr Thr Cys Cys Cys Ala Cys Thr Cys Gly Cys Cys Thr Thr  
645 650 655

Thr Ala Cys Ala Gly Thr Thr Gly Ala Ala Ala Ala Gly Cys Thr Gly  
660 665 670

Ala Cys Gly Gly Gly Cys Ala Gly Thr Gly Gly Cys Gly Ala Gly Cys  
675 680 685

Thr Gly Thr Gly Gly Thr Gly Gly Cys Ala Gly Gly Cys Gly Gly Ala  
690 695 700

Gly Ala Gly Gly Gly Cys Thr Thr Cys Cys Thr Cys Cys Thr Cys Cys  
705 710 715 720

Ala Ala Gly Thr Cys Thr Thr Gly Gly Ala Thr Cys Ala Cys Cys Thr  
725 730 735

Thr Thr Gly Ala Cys Cys Thr Gly Ala Ala Gly Ala Ala Cys Ala Ala  
740 745 750

Gly Gly Ala Ala Gly Thr Gly Thr Cys Thr Gly Thr Ala Ala Ala Ala  
755 760 765

Cys Gly Gly Gly Thr Thr Ala Cys Cys Cys Ala Gly Gly Ala Cys Cys  
770 775 780

Cys Thr Ala Ala Gly Cys Thr Cys Cys Ala Gly Ala Thr Gly Gly Gly  
785 790 795 800

Cys Ala Ala Gly Ala Ala Gly Cys Thr Cys Cys Cys Gly Cys Thr Cys  
805 810 815

Cys Ala Cys Cys Thr Cys Ala Cys Cys Cys Thr Gly Cys Cys Cys Cys  
820 825 830

Ala Gly Gly Cys Cys Thr Thr Gly Cys Cys Thr Cys Ala Gly Thr Ala  
835 840 845

Thr Gly Cys Thr Gly Gly Cys Thr Cys Thr Gly Gly Ala Ala Ala Cys  
850 855 860

Cys Thr Cys Ala Cys Cys Cys Thr Gly Gly Cys Cys Cys Thr Thr Gly  
865 870 875 880

Ala Ala Gly Cys Gly Ala Ala Ala Ala Cys Ala Gly Gly Ala Ala Ala  
885 890 895

Gly Thr Thr Gly Cys Ala Thr Cys Ala Gly Gly Ala Ala Gly Thr Gly  
900 905 910

Ala Ala Cys Cys Thr Gly Gly Thr Gly Gly Thr Gly Ala Thr Gly Ala  
915 920 925

Gly Ala Gly Cys Cys Ala Cys Thr Cys Ala Gly Cys Thr Cys Cys Ala  
930 935 940

Gly Ala Ala Ala Ala Ala Thr Thr Thr Gly Ala Cys Cys Thr Gly Thr  
945 950 955 960

Gly Ala Gly Gly Thr Gly Thr Gly Gly Gly Gly Ala Cys Cys Cys Ala  
965 970 975

Cys Cys Thr Cys Cys Cys Cys Thr Ala Ala Gly Cys Thr Gly Ala Thr  
980 985 990

Gly Cys Thr Gly Ala Gly Cys Thr Thr Gly Ala Ala Ala Cys Thr Gly  
995 1000 1005

Gly Ala Gly Ala Ala Cys Ala Ala Gly Gly Ala Gly Gly Cys Ala  
1010 1015 1020

Ala Ala Gly Gly Thr Cys Thr Cys Gly Ala Ala Gly Cys Gly Gly  
1025 1030 1035

Gly Ala Gly Ala Ala Gly Gly Cys Gly Gly Thr Gly Thr Gly Gly  
1040 1045 1050

Gly Thr Gly Cys Thr Gly Ala Ala Cys Cys Cys Thr Gly Ala Gly  
1055 1060 1065

Gly Cys Gly Gly Gly Gly Ala Thr Gly Thr Gly Gly Cys Ala Gly  
1070 1075 1080

Thr Gly Thr Cys Thr Gly Cys Thr Gly Ala Gly Thr Gly Ala Cys  
1085 1090 1095

Thr Cys Gly Gly Gly Ala Cys Ala Gly Gly Thr Cys Cys Thr Gly  
1100 1105 1110

Cys Thr Gly Gly Ala Ala Thr Cys Cys Ala Ala Cys Ala Thr Cys  
1115 1120 1125

Ala Ala Gly Gly Thr Thr Cys Thr Gly Cys Cys Cys Ala Cys Ala  
1130 1135 1140

Thr Gly Gly Gly Gly Cys Ala Gly Cys Cys Ala Cys Cys Ala Cys  
1145 1150 1155

Cys Ala Cys Cys Ala Thr Cys Ala Cys Cys Ala Thr Cys Ala Thr  
1160 1165 1170

Cys Ala Thr Cys Ala Cys Cys Ala Thr Thr Gly Ala  
1175 1180 1185

<210> 246  
<211> 394  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 246

Met Met Arg Pro Ile Val Leu Val Leu Leu Phe Ala Thr Ser Ala Leu  
1 5 10 15

Ala Lys Lys Val Val Leu Gly Lys Lys Gly Asp Thr Val Glu Leu Thr  
20 25 30

Cys Thr Ala Ser Gln Lys Lys Ser Ile Gln Phe His Trp Lys Asn Ser  
35 40 45

Asn Gln Ile Lys Ile Leu Gly Asn Gln Gly Ser Phe Leu Thr Lys Gly  
50 55 60

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|--|
| Pro | Ser | Lys | Leu | Asn | Asp | Arg | Ala | Asp | Ser | Arg | Arg | Ser | Leu | Trp | Asp |  |
| 65  |     |     |     |     | 70  |     |     |     |     | 75  |     |     |     |     | 80  |  |
| Gln | Gly | Asn | Phe | Pro | Leu | Ile | Ile | Lys | Asn | Leu | Lys | Ile | Glu | Asp | Ser |  |
|     |     |     |     | 85  |     |     |     |     | 90  |     |     |     |     | 95  |     |  |
| Asp | Thr | Tyr | Ile | Cys | Glu | Val | Glu | Asp | Gln | Lys | Glu | Glu | Val | Gln | Leu |  |
|     |     |     | 100 |     |     |     |     | 105 |     |     |     |     | 110 |     |     |  |
| Leu | Val | Phe | Gly | Leu | Thr | Ala | Asn | Ser | Asp | Thr | His | Leu | Leu | Gln | Gly |  |
|     |     | 115 |     |     |     |     | 120 |     |     |     |     | 125 |     |     |     |  |
| Gln | Ser | Leu | Thr | Leu | Thr | Leu | Glu | Ser | Pro | Pro | Gly | Ser | Ser | Pro | Ser |  |
|     | 130 |     |     |     |     | 135 |     |     |     |     | 140 |     |     |     |     |  |
| Val | Gln | Cys | Arg | Ser | Pro | Arg | Gly | Lys | Asn | Ile | Gln | Gly | Gly | Lys | Thr |  |
| 145 |     |     |     |     | 150 |     |     |     |     | 155 |     |     |     |     | 160 |  |
| Leu | Ser | Val | Ser | Gln | Leu | Glu | Leu | Gln | Asp | Ser | Gly | Thr | Trp | Thr | Cys |  |
|     |     |     |     | 165 |     |     |     |     | 170 |     |     |     |     | 175 |     |  |
| Thr | Val | Leu | Gln | Asn | Gln | Lys | Lys | Val | Glu | Phe | Lys | Ile | Asp | Ile | Val |  |
|     |     | 180 |     |     |     |     |     | 185 |     |     |     |     | 190 |     |     |  |
| Val | Leu | Ala | Phe | Gln | Lys | Ala | Ser | Ser | Ile | Val | Tyr | Lys | Lys | Glu | Gly |  |
|     |     | 195 |     |     |     |     | 200 |     |     |     |     | 205 |     |     |     |  |
| Glu | Gln | Val | Glu | Phe | Ser | Phe | Pro | Leu | Ala | Phe | Thr | Val | Glu | Lys | Leu |  |
|     | 210 |     |     |     |     | 215 |     |     |     |     | 220 |     |     |     |     |  |
| Thr | Gly | Ser | Gly | Glu | Leu | Trp | Trp | Gln | Ala | Glu | Arg | Ala | Ser | Ser | Ser |  |
| 225 |     |     |     |     | 230 |     |     |     |     | 235 |     |     |     |     | 240 |  |
| Lys | Ser | Trp | Ile | Thr | Phe | Asp | Leu | Lys | Asn | Lys | Glu | Val | Ser | Val | Lys |  |
|     |     |     |     | 245 |     |     |     |     | 250 |     |     |     |     | 255 |     |  |
| Arg | Val | Thr | Gln | Asp | Pro | Lys | Leu | Gln | Met | Gly | Lys | Lys | Leu | Pro | Leu |  |
|     |     |     | 260 |     |     |     |     | 265 |     |     |     |     | 270 |     |     |  |
| His | Leu | Thr | Leu | Pro | Gln | Ala | Leu | Pro | Gln | Tyr | Ala | Gly | Ser | Gly | Asn |  |
|     |     | 275 |     |     |     |     | 280 |     |     |     |     | 285 |     |     |     |  |

Leu Thr Leu Ala Leu Glu Ala Lys Thr Gly Lys Leu His Gln Glu Val  
290 295 300

Asn Leu Val Val Met Arg Ala Thr Gln Leu Gln Lys Asn Leu Thr Cys  
305 310 315 320

Glu Val Trp Gly Pro Thr Ser Pro Lys Leu Met Leu Ser Leu Lys Leu  
325 330 335

Glu Asn Lys Glu Ala Lys Val Ser Lys Arg Glu Lys Ala Val Trp Val  
340 345 350

Leu Asn Pro Glu Ala Gly Met Trp Gln Cys Leu Leu Ser Asp Ser Gly  
355 360 365

Gln Val Leu Leu Glu Ser Asn Ile Lys Val Leu Pro Thr Trp Gly Ser  
370 375 380

His His His His His His His His His His  
385 390

<210> 247  
<211> 17  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 247

Cys Val Val Ser Gly Gly Val Asn Gly Gly Ala Thr Asn Lys Leu Ile  
1 5 10 15

Phe

<210> 248  
<211> 15  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 248

Cys Ala Ser Ser Leu Thr Gly Gly Val Ser Tyr Glu Gln Tyr Phe  
1 5 10 15

<210> 249  
<211> 15  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 249

Cys Ala Ala Ser Val Arg Gly Ser Thr Leu Gly Arg Leu Tyr Phe  
1 5 10 15

<210> 250  
<211> 15  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 250

Cys Ala Ser Ser Leu Gly Thr Gly Gly Thr Gly Glu Leu Phe Phe  
1 5 10 15

<210> 251  
<211> 16  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 251

Cys Ala Val Ser Gly Gly Arg Gly Ser Thr Leu Gly Arg Leu Tyr Phe  
1 5 10 15

<210> 252  
<211> 15  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>



<223> 合成構築體

<400> 252

Cys Ser Val Gln Gly Gly Leu Asp Ser Asn Tyr Gly Tyr Thr Phe  
1 5 10 15

<210> 253

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成構築體

<400> 253

Cys Ala Ala Ser Val Arg Gly Ser Thr Leu Gly Arg Leu Tyr Phe  
1 5 10 15

<210> 254

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成構築體

<400> 254

Cys Ala Ser Ser Leu Gly Thr Gly Gly Thr Gly Glu Leu Phe Phe  
1 5 10 15

<210> 255

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成構築體

<400> 255

Cys Ala Ala Ser Val Arg Gly Ser Thr Leu Gly Arg Leu Tyr Phe  
1 5 10 15

<210> 256

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體  
  
<400> 256  
Cys Ala Ser Ser Leu Gly Thr Gly Gly Thr Gly Glu Leu Phe Phe  
1 5 10 15  
  
<210> 257  
<211> 13  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)  
  
<220>  
<223> 合成構築體  
  
<400> 257  
Cys Ala Tyr Arg Ser Asn Asn Phe Asn Lys Phe Tyr Phe  
1 5 10  
  
<210> 258  
<211> 15  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)  
  
<220>  
<223> 合成構築體  
  
<400> 258  
Cys Ala Ser Ser Leu Asn Thr Gly Ala Gly Tyr Gly Tyr Thr Phe  
1 5 10 15  
  
<210> 259  
<211> 15  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)  
  
<220>  
<223> 合成構築體  
  
<400> 259  
Cys Ala Ala Ser Val Arg Gly Ser Thr Leu Gly Arg Leu Tyr Phe  
1 5 10 15  
  
<210> 260  
<211> 15  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體  
  
<400> 260  
  
Cys Ala Ser Ser Leu Gly Thr Gly Gly Thr Gly Glu Leu Phe Phe  
1 5 10 15

<210> 261  
<211> 15  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體  
  
<400> 261  
  
Cys Ala Ala Ser Val Arg Gly Ser Thr Leu Gly Arg Leu Tyr Phe  
1 5 10 15

<210> 262  
<211> 15  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體  
  
<400> 262  
  
Cys Ala Ser Ser Leu Gly Thr Gly Gly Thr Gly Glu Leu Phe Phe  
1 5 10 15

<210> 263  
<211> 14  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體  
  
<400> 263  
  
Cys Ala Val Glu Glu Arg Thr Gly Gly Phe Lys Thr Ile Phe  
1 5 10

<210> 264  
<211> 18  
<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成構築體

<400> 264

Cys Ala Ser Ser Leu Pro Ser Gly Gly Ala Pro Gly Thr Gly Glu Leu  
1 5 10 15

Phe Phe

<210> 265

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成構築體

<400> 265

Cys Ala Val Ser Gly Gly Arg Gly Ser Thr Leu Gly Arg Leu Tyr Phe  
1 5 10 15

<210> 266

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成構築體

<400> 266

Cys Ser Val Gln Gly Gly Leu Asp Ser Asn Tyr Gly Tyr Thr Phe  
1 5 10 15

<210> 267

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成構築體

<400> 267

Cys Ala Ala Ser Val Arg Gly Ser Thr Leu Gly Arg Leu Tyr Phe  
1 5 10 15

<210> 268  
<211> 15  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 268

Cys Ala Ser Ser Leu Gly Thr Gly Gly Thr Gly Glu Leu Phe Phe  
1 5 10 15

<210> 269  
<211> 16  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 269

Cys Leu Val Gly Asp Leu Gly Ala Asn Ala Gly Asn Met Leu Thr Phe  
1 5 10 15

<210> 270  
<211> 15  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 270

Cys Ala Ser Ser Ile Ala Thr Thr Asn Thr Gly Glu Leu Phe Phe  
1 5 10 15

<210> 271  
<211> 16  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 271

Cys Leu Val Gly Asp Leu Gly Ala Asn Ala Gly Asn Met Leu Thr Phe

1 5 10 15

<210> 272  
<211> 15  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 272

Cys Ala Ser Ser Leu Glu Thr Gly Thr Asn Tyr Glu Gln Tyr Phe  
1 5 10 15

<210> 273  
<211> 15  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 273

Cys Ala Val Ala Leu Tyr Gly Gly Ala Thr Asn Lys Leu Ile Phe  
1 5 10 15

<210> 274  
<211> 14  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 274

Cys Ala Ser Ser Leu Asp Ile Gly Asn Asn Glu Gln Phe Phe  
1 5 10

<210> 275  
<211> 14  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 275

Cys Ala Gly Arg Ser Gly Gly Ser Asn Tyr Lys Leu Thr Phe  
1 5 10

<210> 276  
<211> 15  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 276

Cys Ala Ser Ser Ile Ala Thr Thr Asn Thr Gly Glu Leu Phe Phe  
1 5 10 15

<210> 277  
<211> 14  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 277

Cys Ala Gly Arg Ser Gly Gly Ser Asn Tyr Lys Leu Thr Phe  
1 5 10

<210> 278  
<211> 15  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 278

Cys Ala Ser Ser Ile Ala Thr Thr Asn Thr Gly Glu Leu Phe Phe  
1 5 10 15

<210> 279  
<211> 14  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成構築體

<400> 279

Cys Ala Gly Arg Ser Gly Gly Ser Asn Tyr Lys Leu Thr Phe  
1 5 10

- <210> 280
- <211> 15
- <212> PRT
- <213> 人工序列(Artificial Sequence)

- <220>
- <223> 合成構築體

<400> 280

Cys Ala Ser Ser Ile Ala Thr Thr Asn Thr Gly Glu Leu Phe Phe  
1 5 10 15

- <210> 281
- <211> 14
- <212> PRT
- <213> 人工序列(Artificial Sequence)

- <220>
- <223> 合成構築體

<400> 281

Cys Ala Gly Arg Ser Gly Gly Ser Asn Tyr Lys Leu Thr Phe  
1 5 10

- <210> 282
- <211> 15
- <212> PRT
- <213> 人工序列(Artificial Sequence)

- <220>
- <223> 合成構築體

<400> 282

Cys Ala Ser Ser Ile Ala Thr Thr Asn Thr Gly Glu Leu Phe Phe  
1 5 10 15

- <210> 283
- <211> 14
- <212> PRT
- <213> 人工序列(Artificial Sequence)

- <220>
- <223> 合成構築體



<400> 283

Cys Ala Gly Arg Ser Gly Gly Ser Asn Tyr Lys Leu Thr Phe  
1 5 10

<210> 284

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成構築體

<400> 284

Cys Ala Ser Ser Ile Ala Thr Thr Asn Thr Gly Glu Leu Phe Phe  
1 5 10 15

## 【發明申請專利範圍】

【請求項1】一種包含DP  $\beta$ 鏈之II類HLA分子，其中該DP  $\beta$ 鏈包含：

(a) 在對應於SEQ ID NO: 1之胺基酸殘基141之位置處的甲硫胺酸，及

(b) 在對應於SEQ ID NO: 1之胺基酸殘基112之位置處的色胺酸；

其中該DP  $\beta$ 鏈包含與選自SEQ ID NO: 1、3、4及5之胺基酸序列具有至少約80%序列一致性之胺基酸序列；且

其中，與參考II類HLA分子相比，該DP  $\beta$ 鏈對CD4蛋白具有增加之親和力，其中該參考II類HLA分子包含DP  $\beta$ 鏈，該DP  $\beta$ 鏈包含(i)在對應於SEQ ID NO: 1之胺基酸殘基112之位置處的白胺酸及/或(ii)在對應於SEQ ID NO: 1之胺基酸殘基141之位置處的纈胺酸。

【請求項2】如請求項1之II類HLA分子，其中該DP  $\beta$ 鏈包含SEQ ID NO: 3所示之胺基酸序列。

【請求項3】如請求項1之II類HLA分子，其中該DP  $\beta$ 鏈包含SEQ ID NO: 4所示之胺基酸序列。

【請求項4】如請求項1至3中任一項之II類HLA分子，其進一步包含DP  $\alpha$ 鏈。

【請求項5】如請求項4之II類HLA分子，其中該DP  $\alpha$ 鏈包含與SEQ ID NO: 6或8具有至少約80%序列一致性之胺基酸序列。

【請求項6】如請求項5之II類HLA分子，其中該DP  $\alpha$

鏈包含 SEQ ID NO: 6或8所示之胺基酸序列。

【請求項7】如請求項1至3中任一項之II類HLA分子，其為DP1、DP2、DP3、DP4、DP5、DP6、DP8或DP9對偶基因。

【請求項8】如請求項1至3中任一項之II類HLA分子，其中該DP  $\beta$ 鏈結合至細胞膜。

【請求項9】如請求項1至3中任一項之II類HLA分子，其中該DP  $\beta$ 鏈包含全長DP  $\beta$ 鏈之細胞外結構域。

【請求項10】如請求項1至3中任一項之II類HLA分子，其中該DP  $\beta$ 鏈與惰性粒子連接或締合。

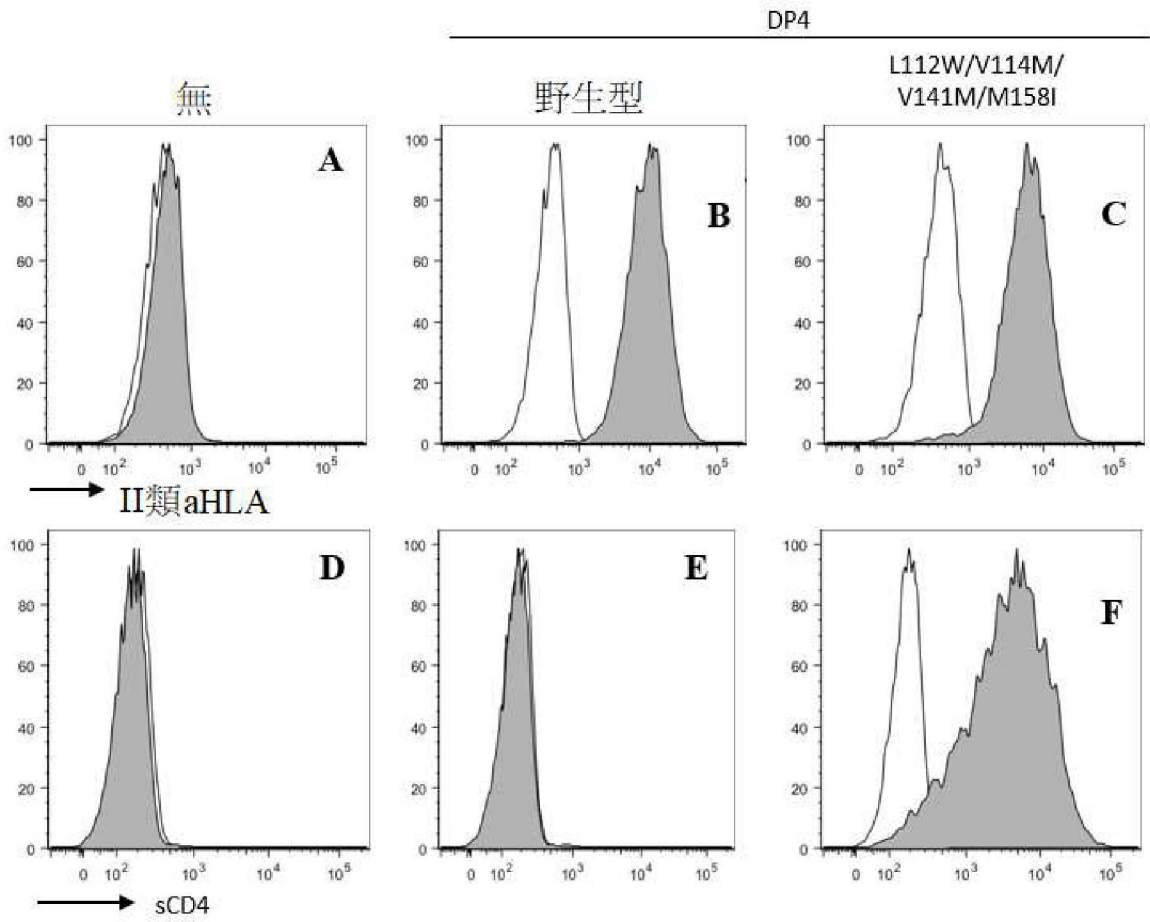
【請求項11】如請求項4之II類HLA分子，其中該DP  $\alpha$ 鏈包含信號肽。

【請求項12】如請求項1至3中任一項之II類HLA分子，其進一步包含DP  $\alpha$ 鏈，該DP  $\alpha$ 鏈結合至細胞膜。

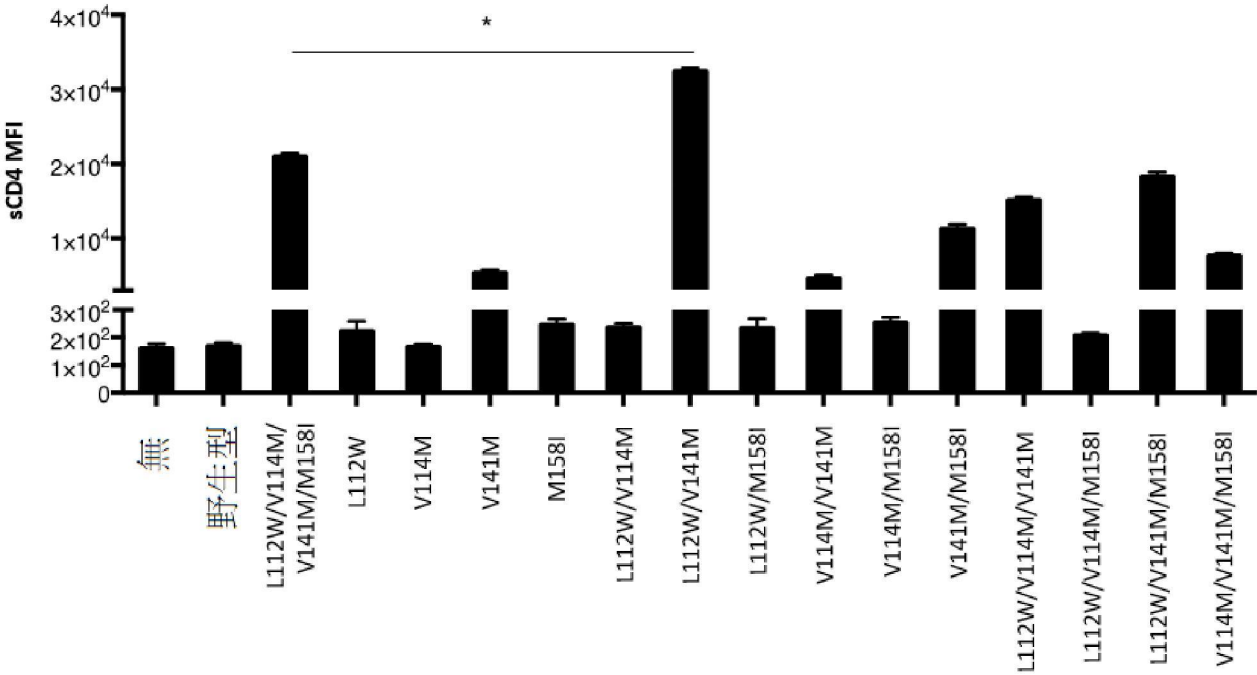
【請求項13】如請求項1至3中任一項之II類HLA分子，其進一步包含DP  $\alpha$ 鏈，該DP  $\alpha$ 鏈包含全長DP  $\alpha$ 鏈之細胞外結構域。

【請求項14】一種包含如請求項1至13中任一項之II類HLA分子及肽之複合物，其中該肽包含選自由SEQ ID NO: 32-237組成之群的胺基酸序列。

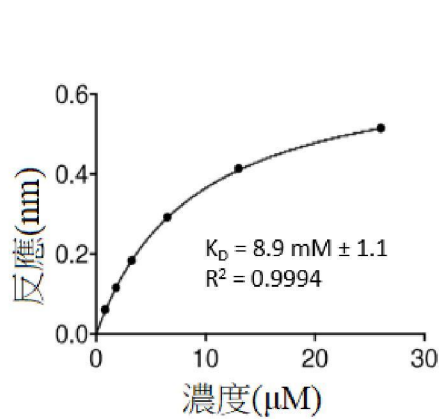
【發明圖式】



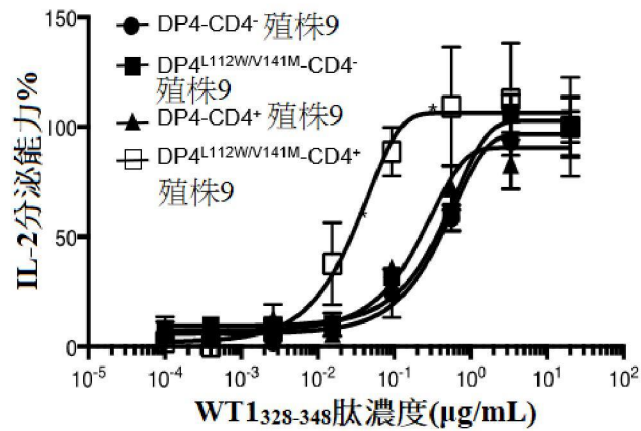
【圖 1A-圖1F】



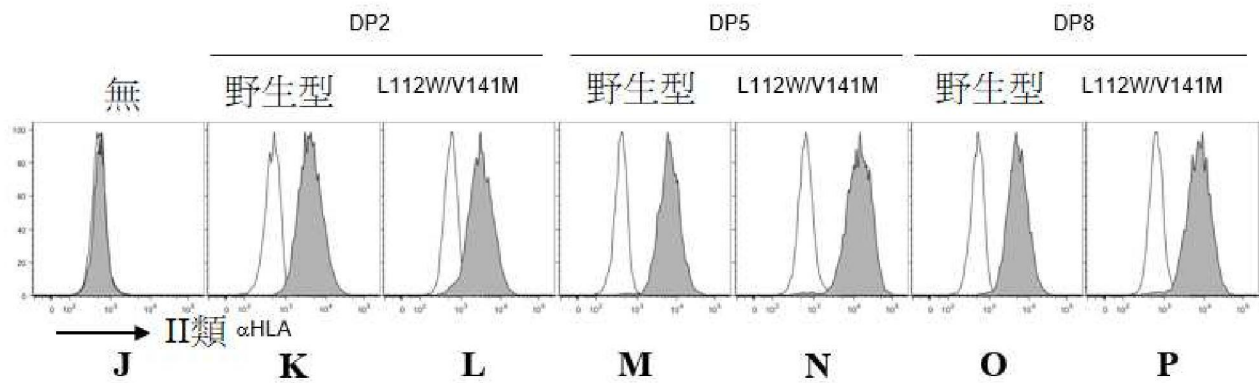
【圖 1G】



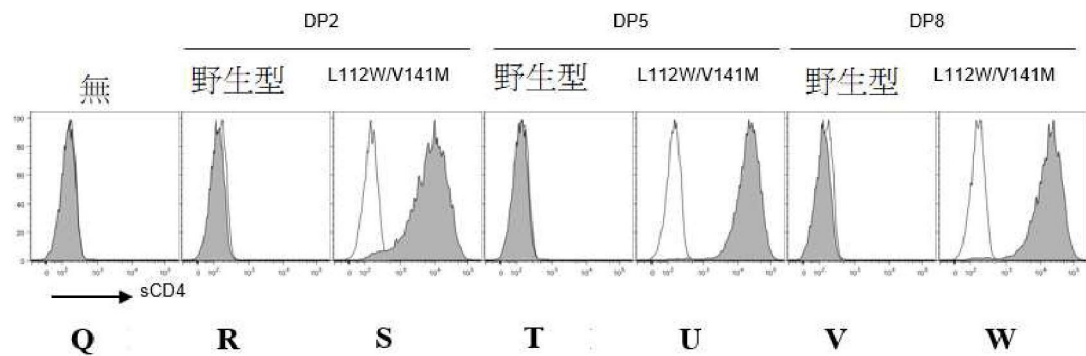
【圖 1H】



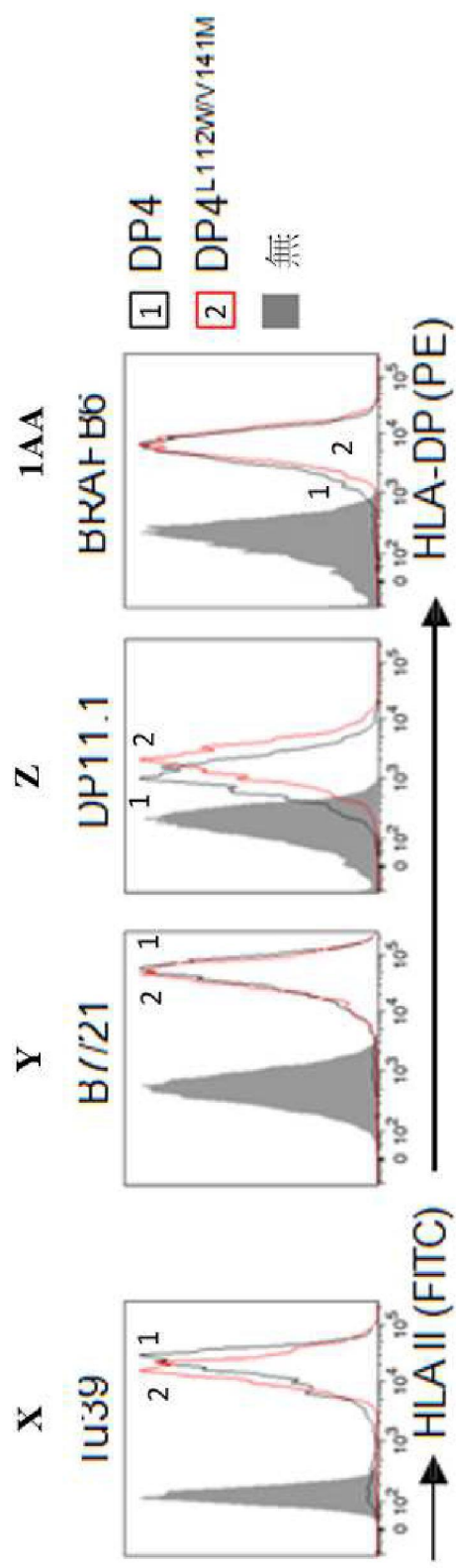
【圖 1I】



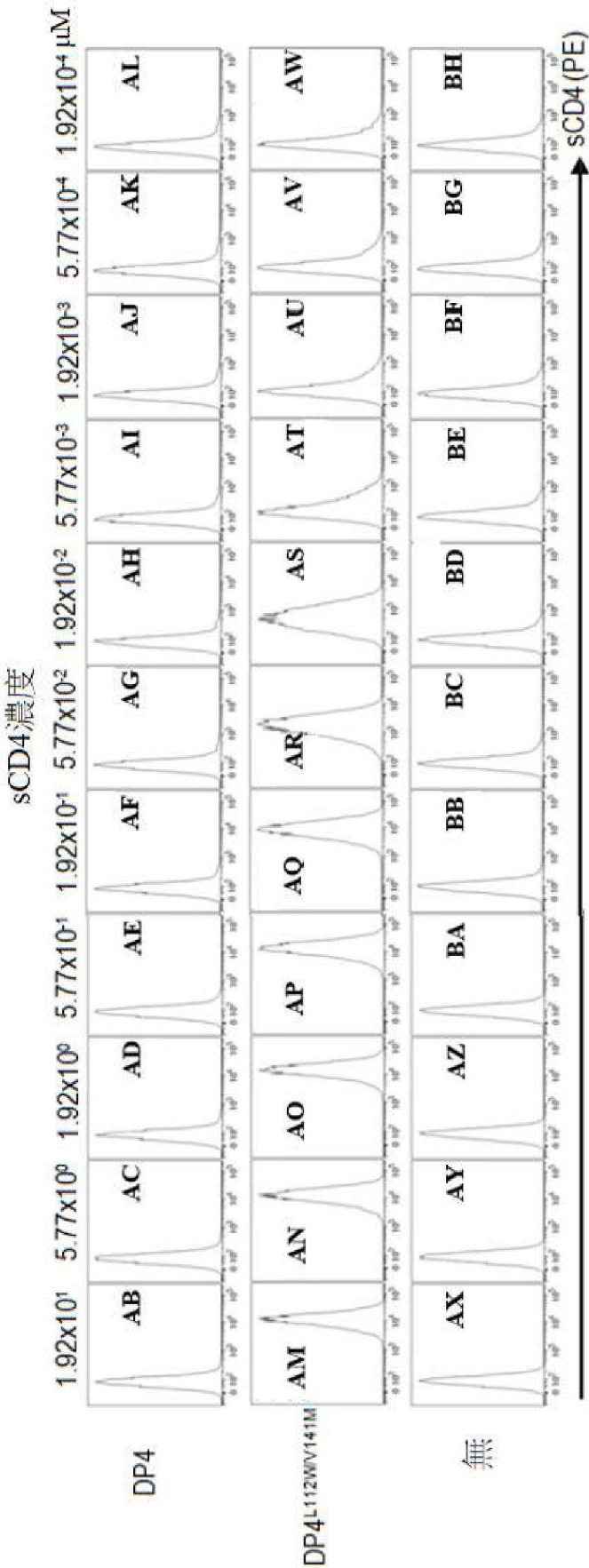
【圖 1J-圖 1P】



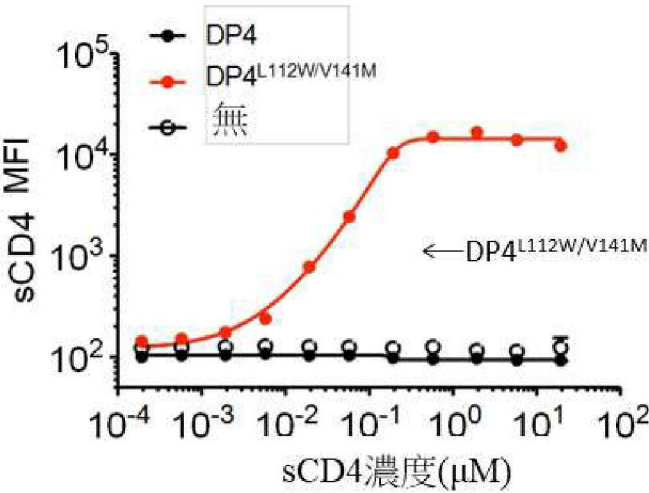
【圖 1Q-圖 1W】



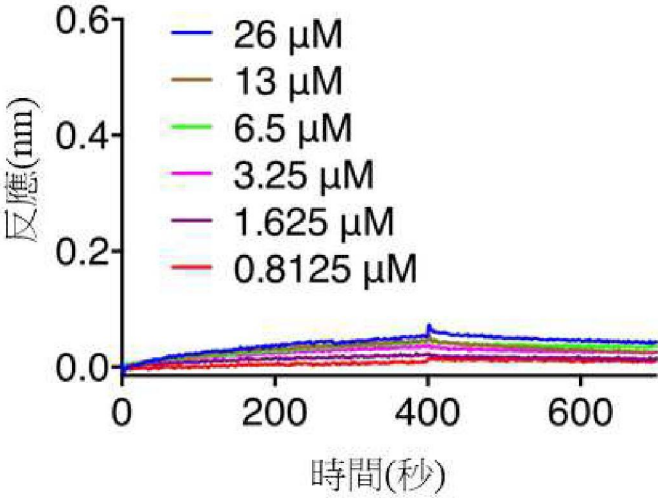
【圖 1X-圖 1AA】



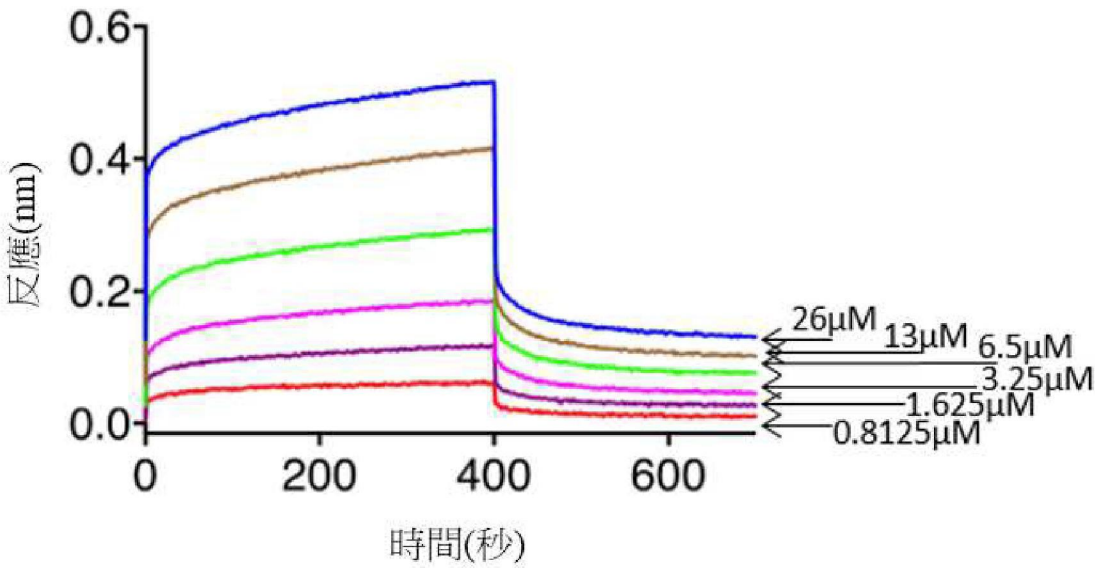
【圖 1AB-圖 1BH】



【圖 1BI】

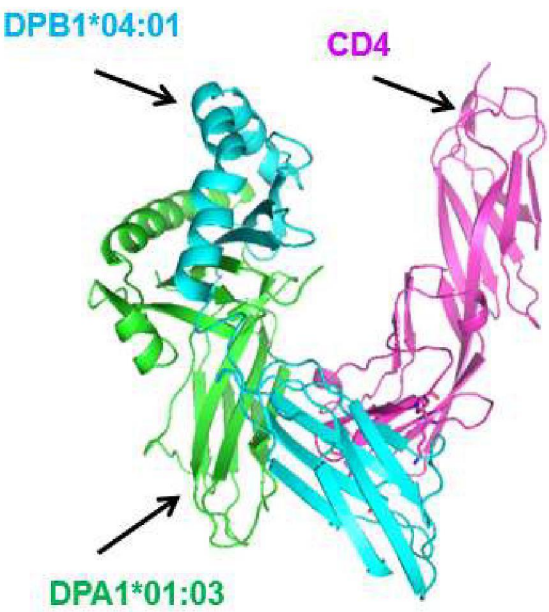


【圖 1BJ】

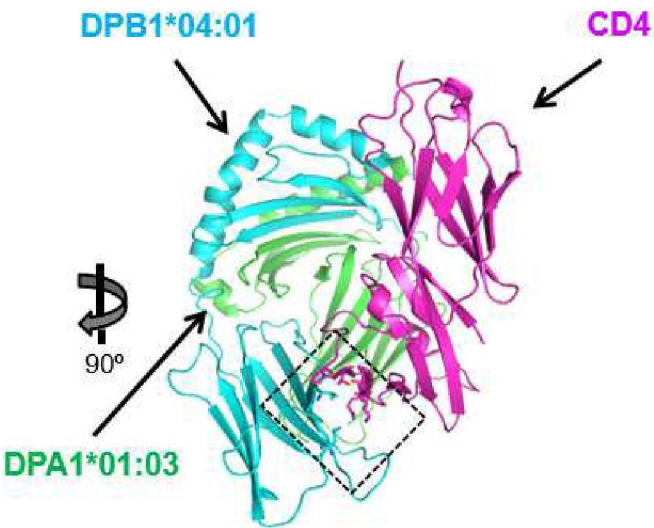


【圖 1BK】

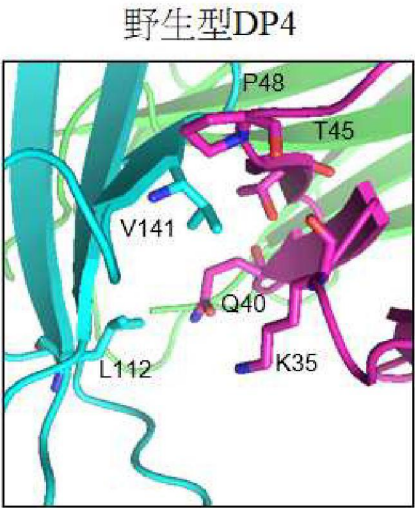




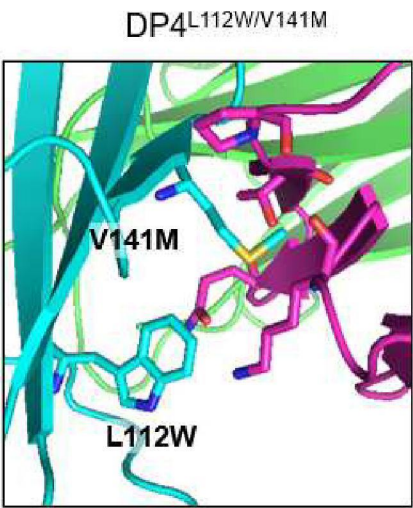
【圖 2A】



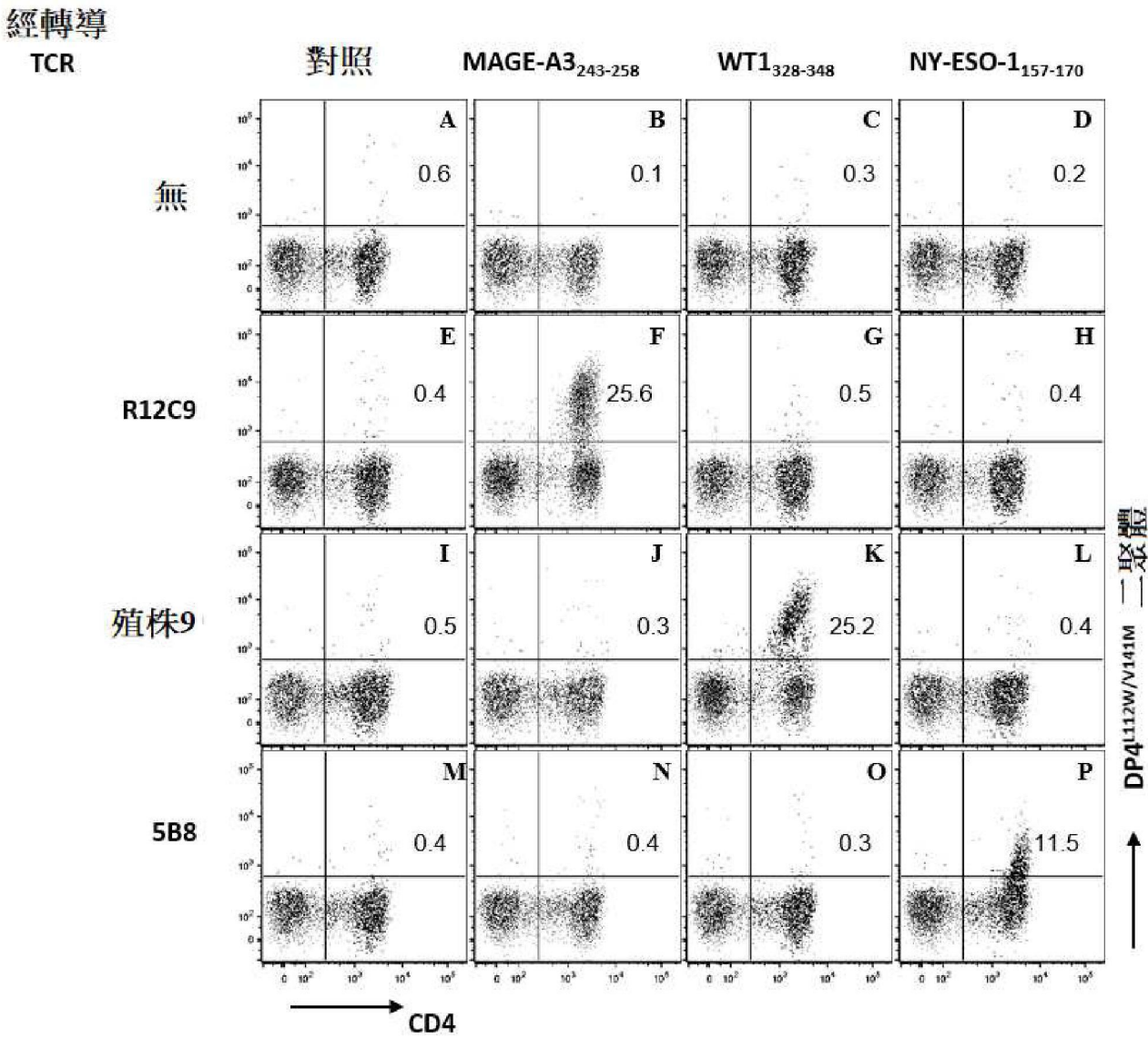
【圖 2B】



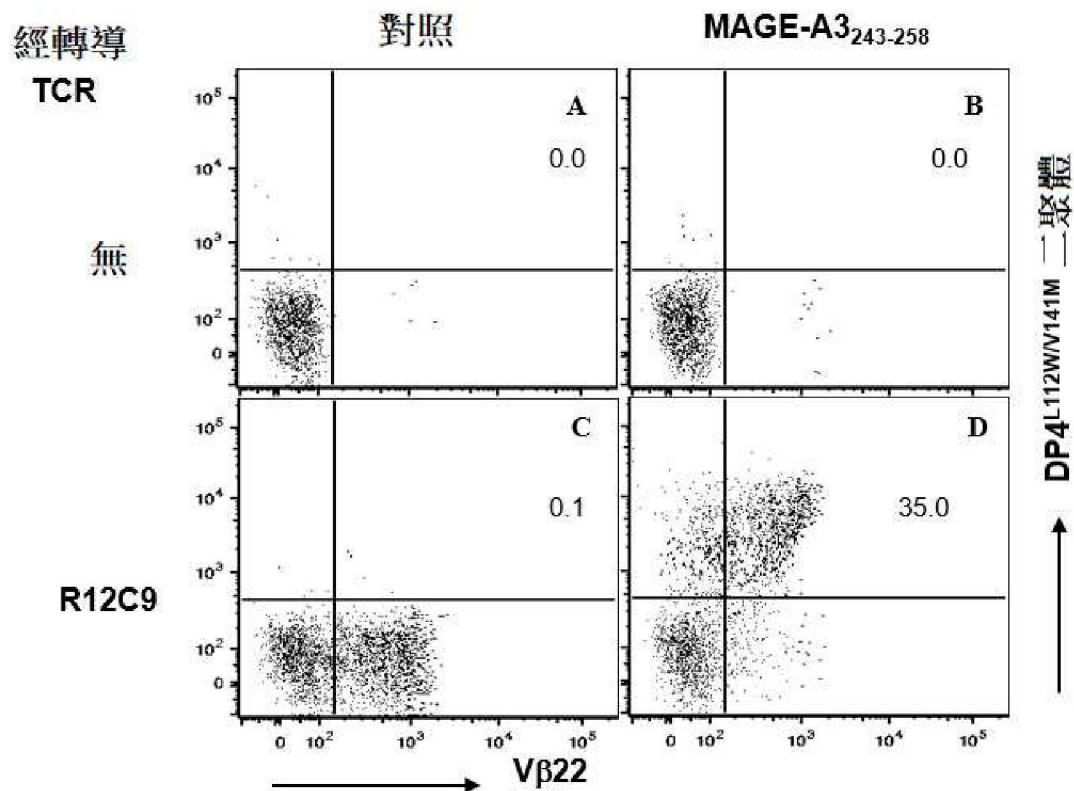
【圖 2C】



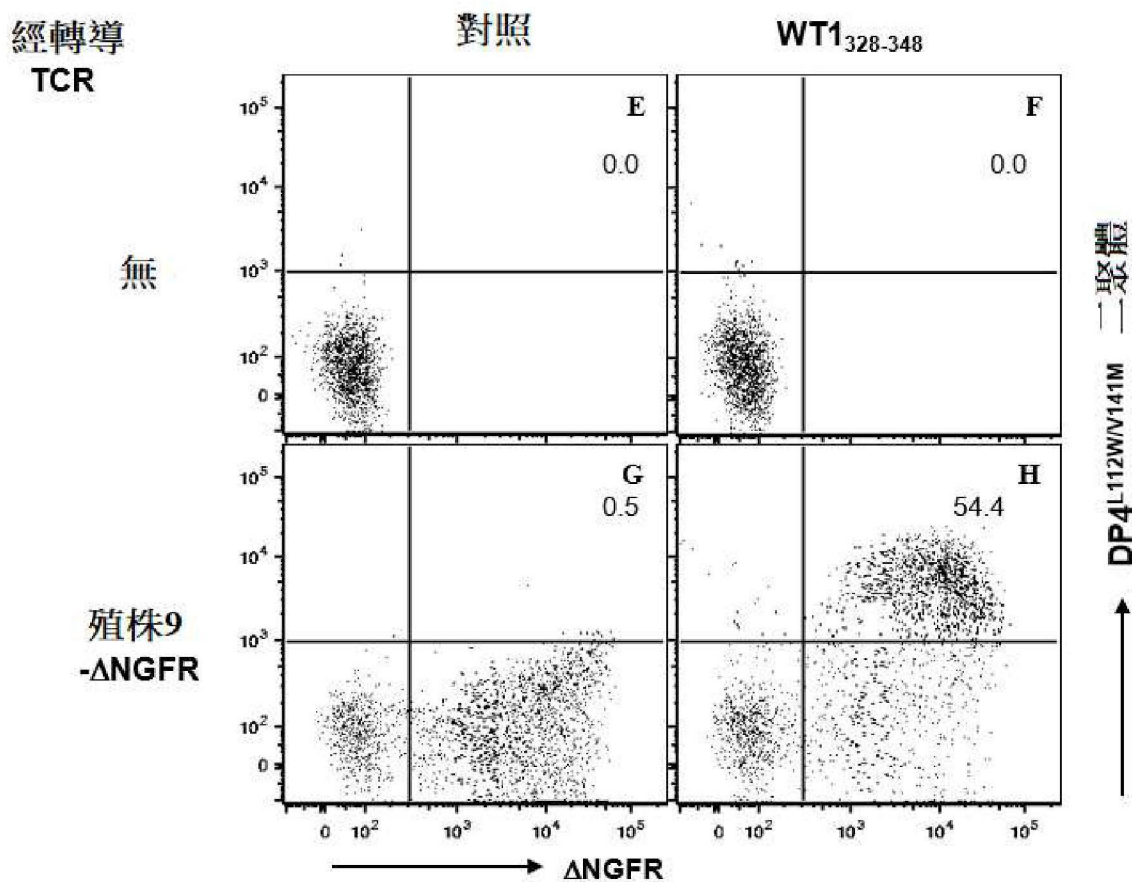
【圖 2D】



【圖 3A-圖 3P】

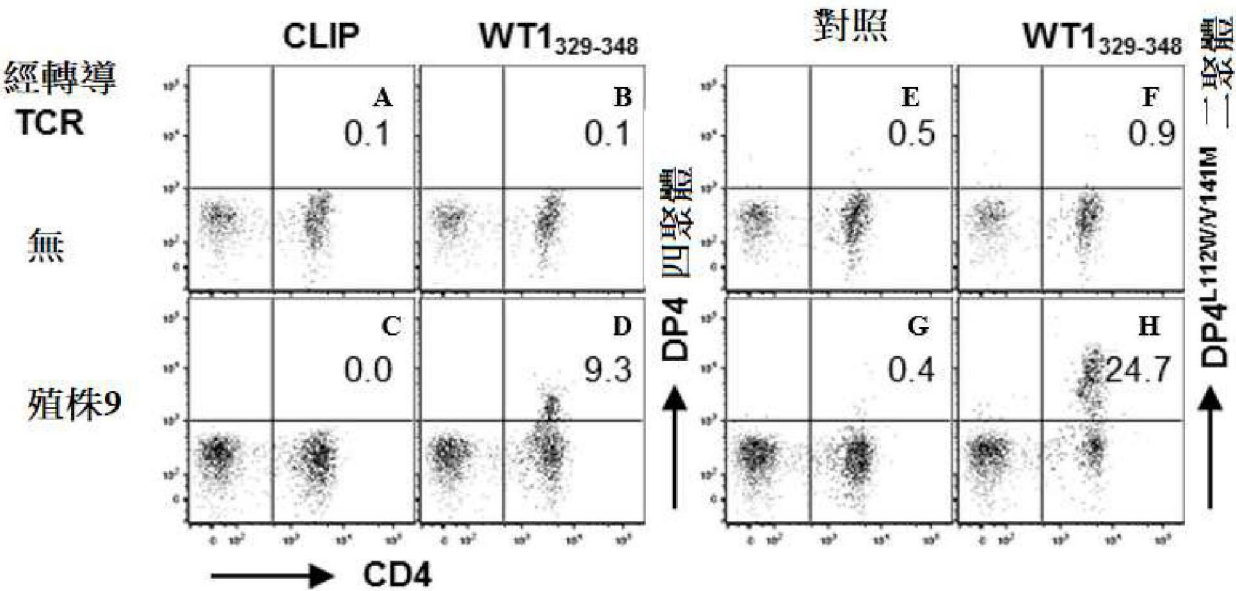


【圖 4A-圖 4D】

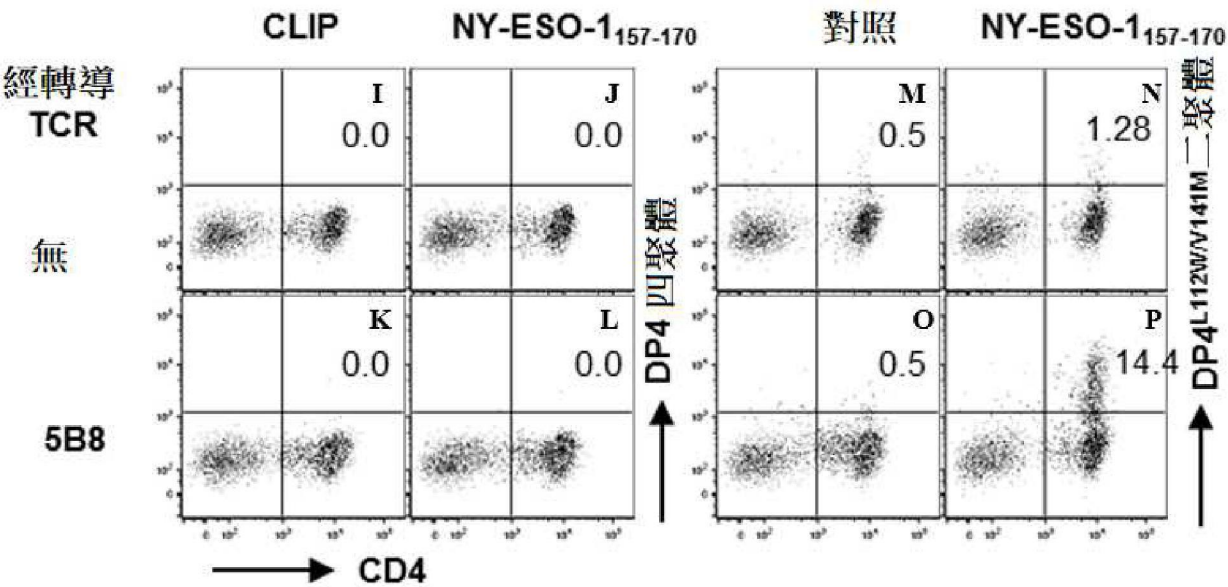


【圖 4E-圖 4H】

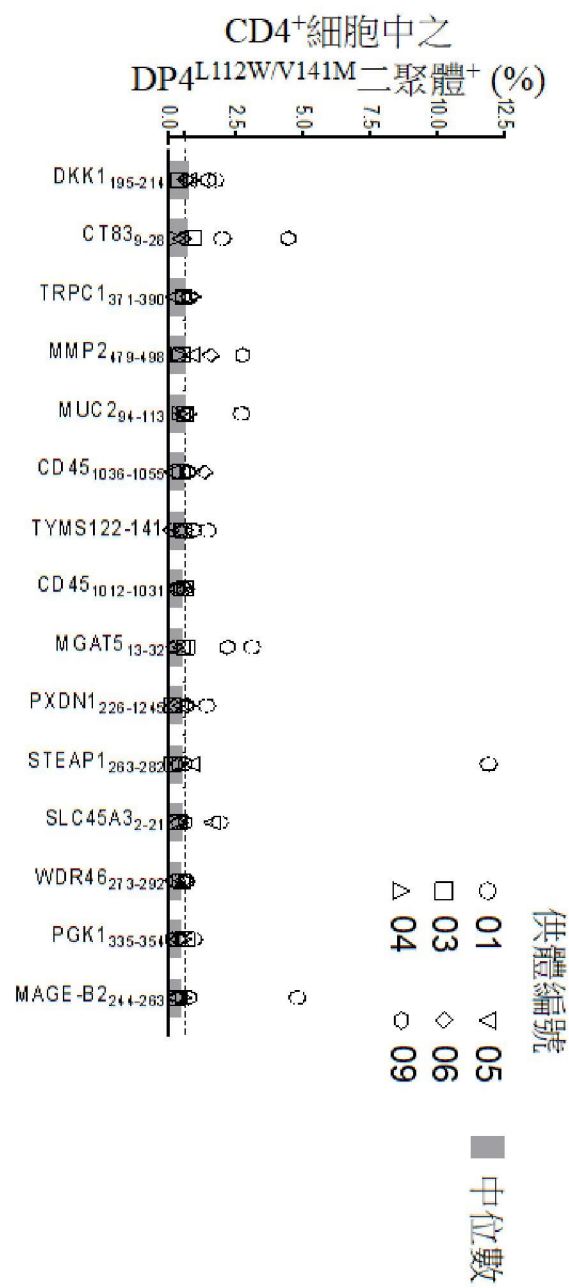




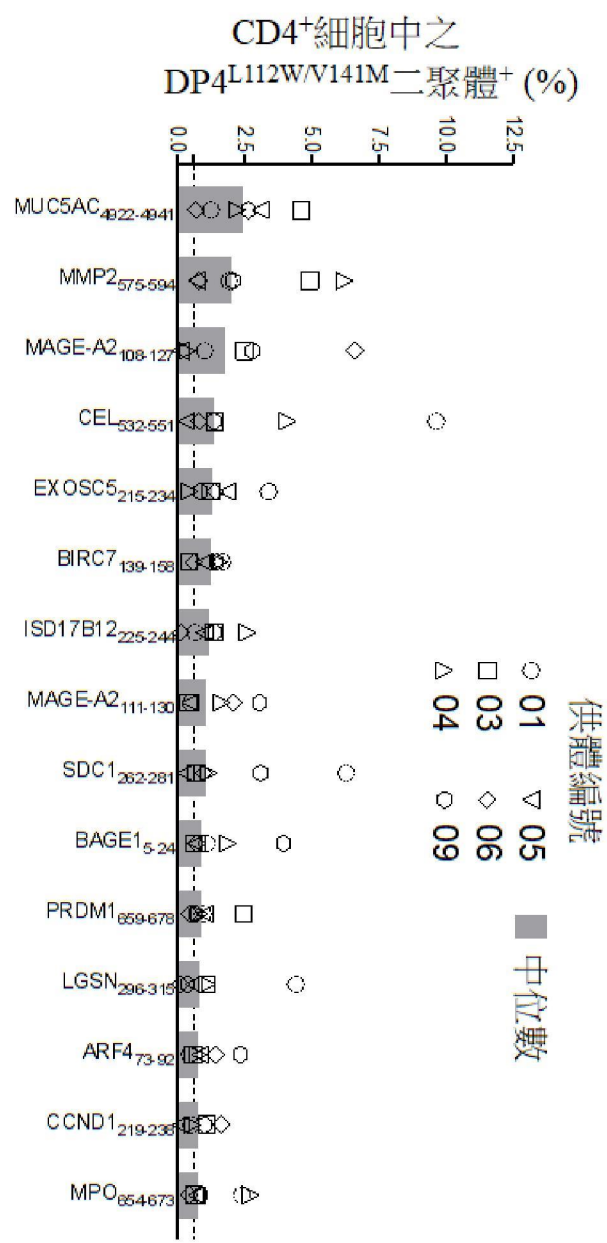
【圖 5A-圖 5H】



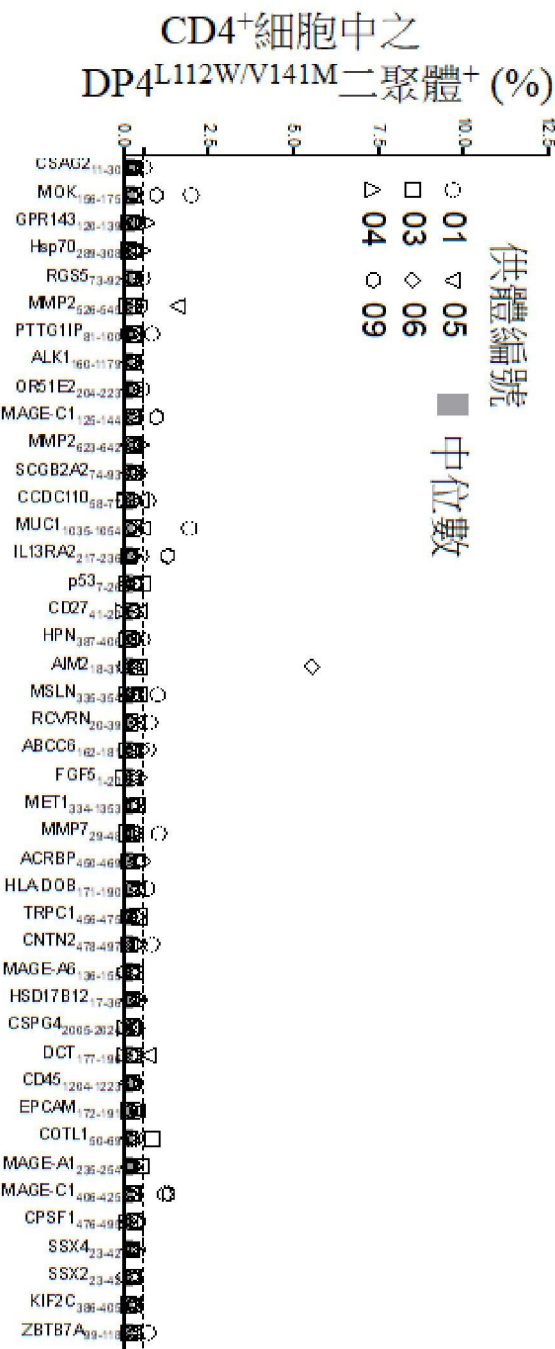
【圖 5I-圖 5P】



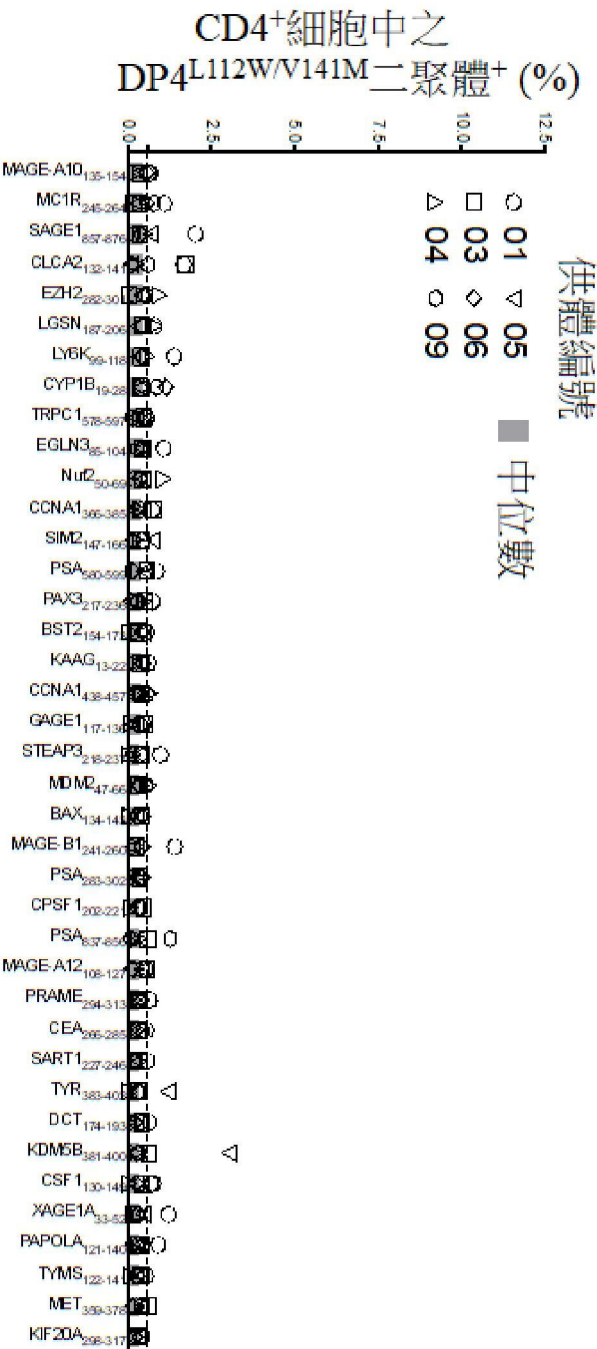
【圖 6A】



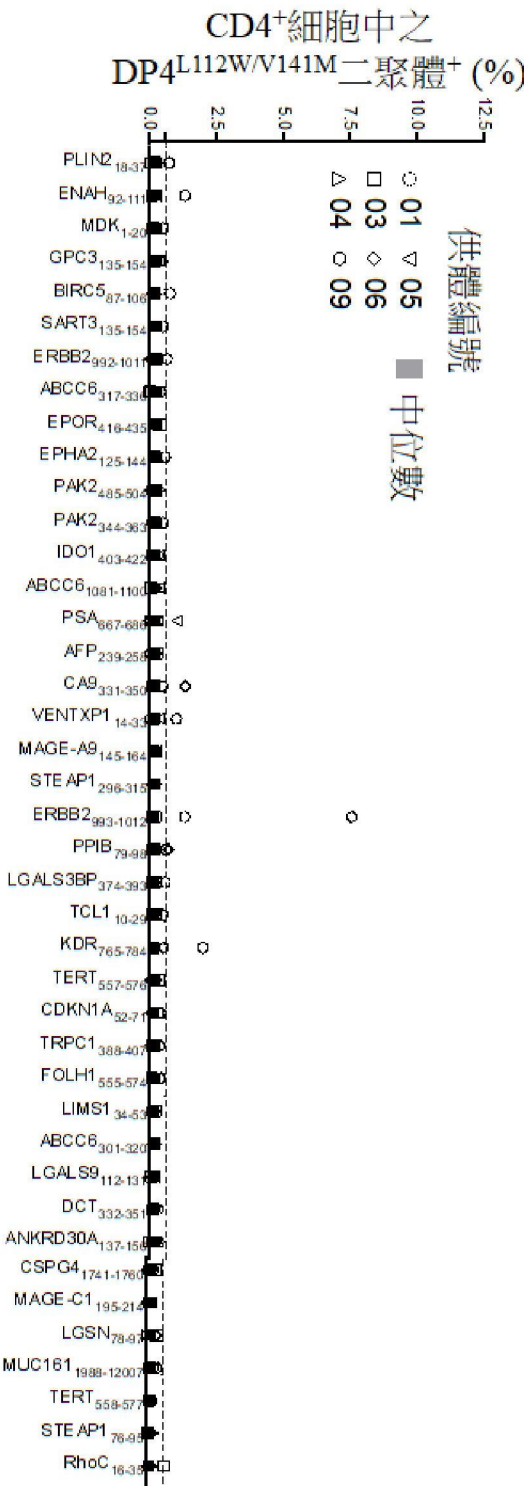
【圖 6B】



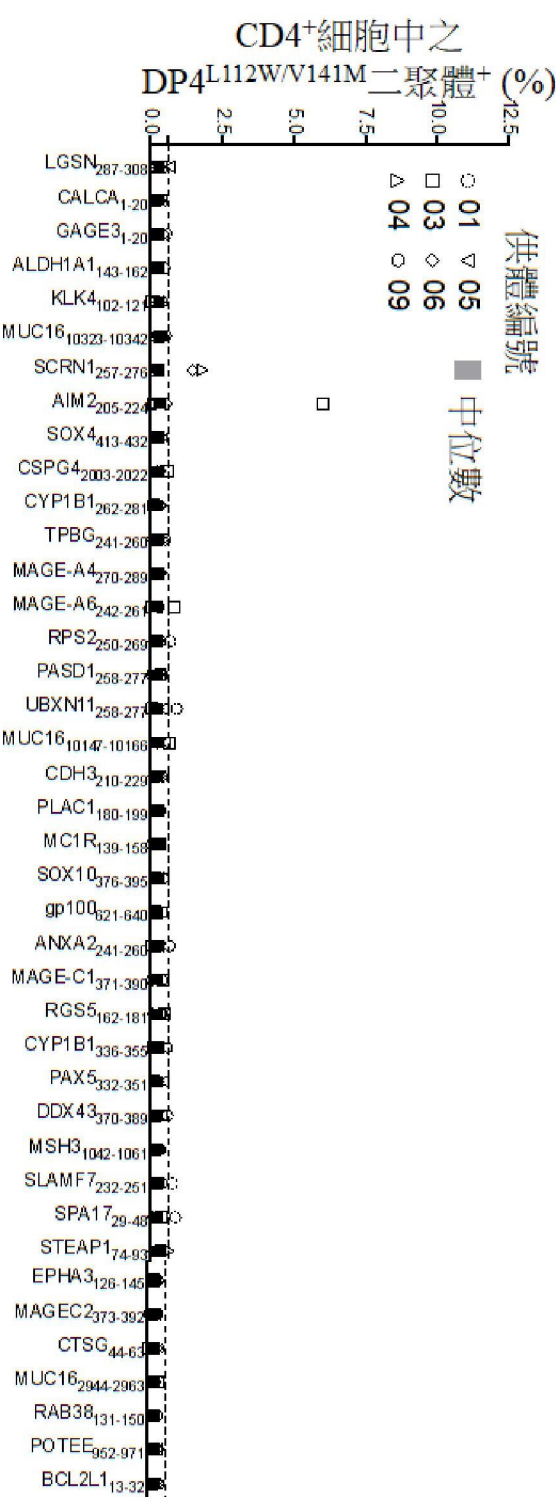
【圖 6C】



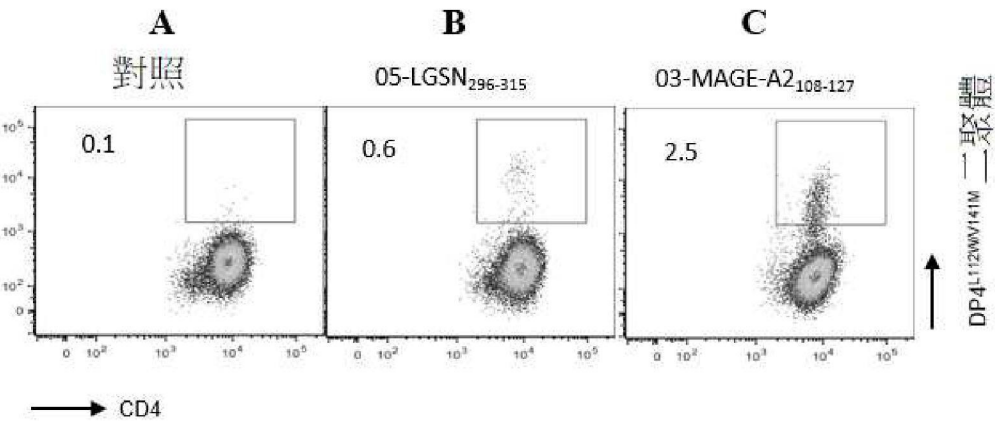
【圖 6D】



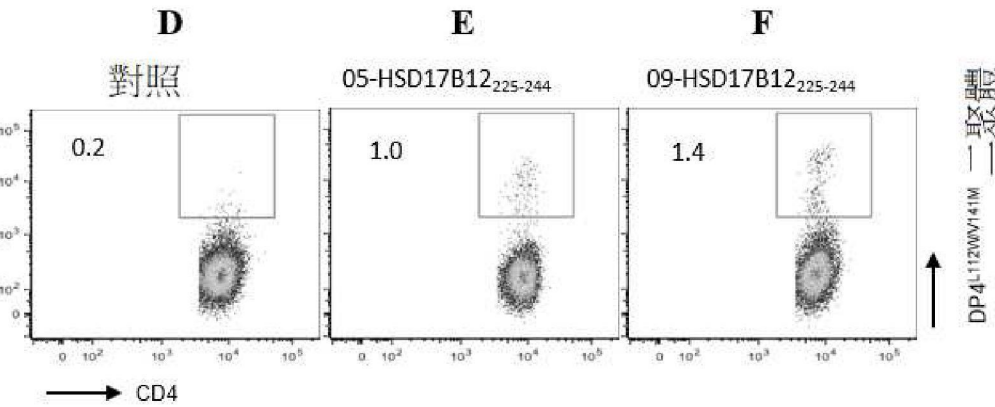
【圖 6E】



【圖 6F】

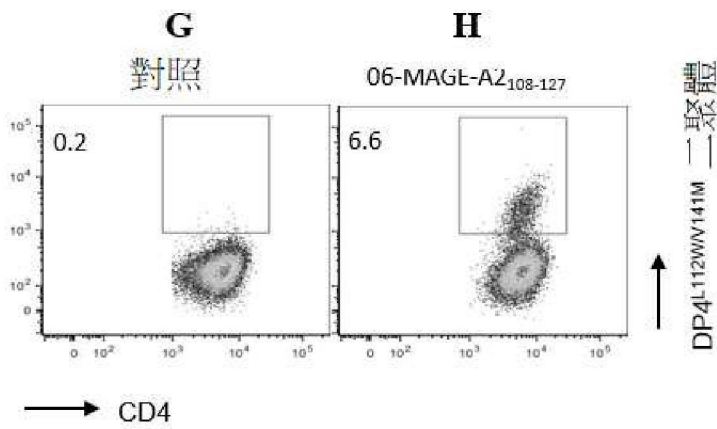


【圖 7A-圖 7C】

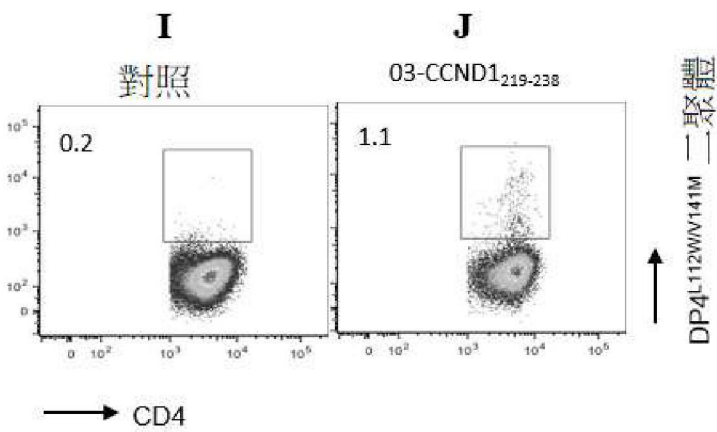


【圖 7D-圖 7F】

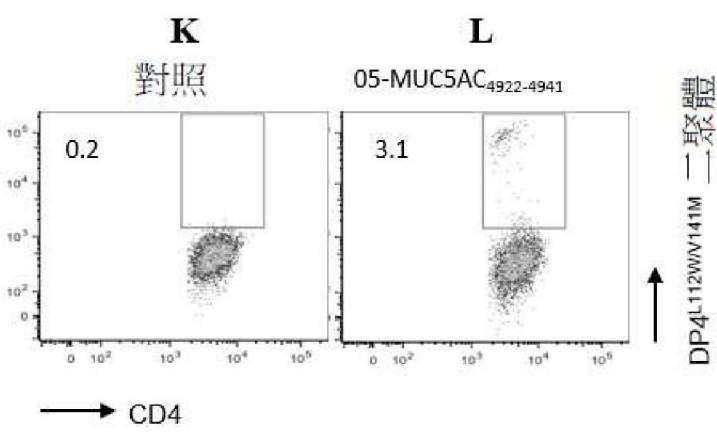




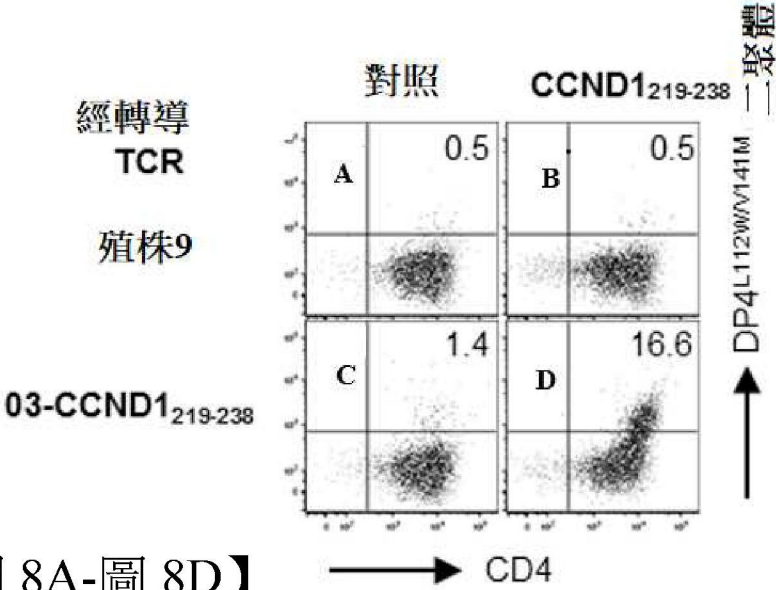
【圖 7G-圖 7H】



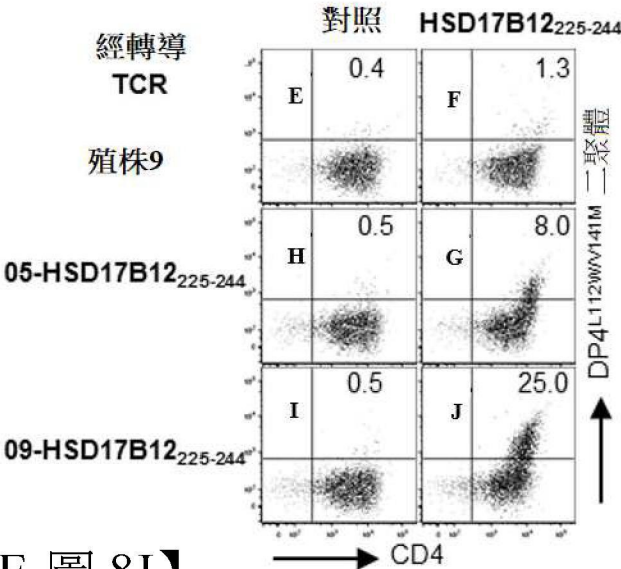
【圖 7I-圖 7J】



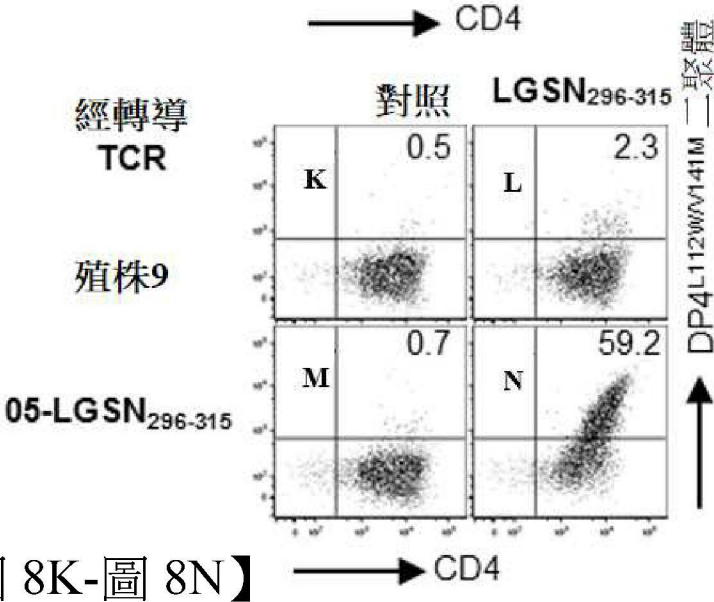
【圖 7K-圖 7L】



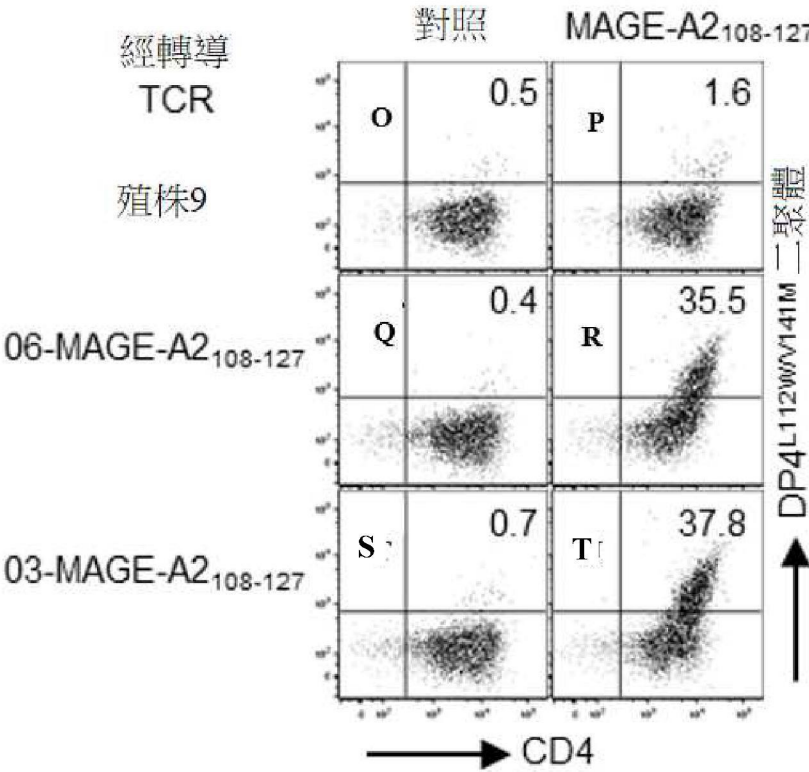
【圖 8A-圖 8D】



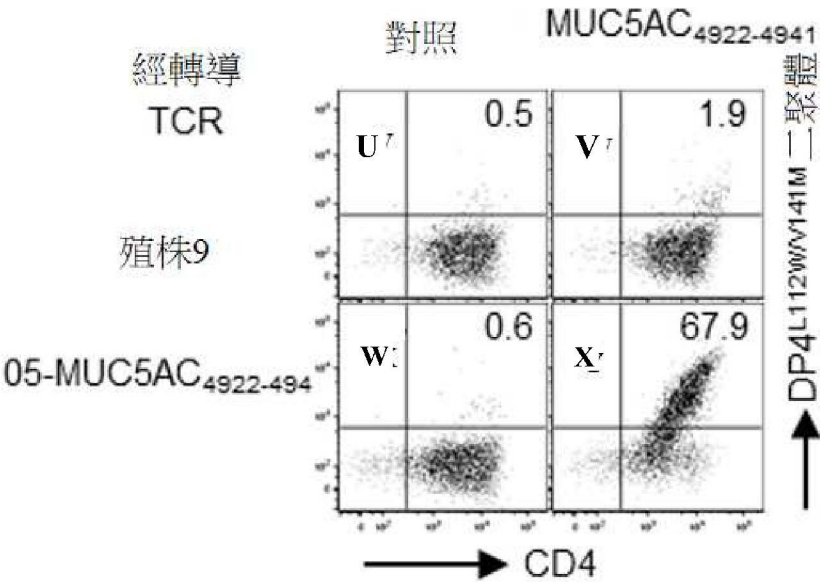
【圖 8E-圖 8J】



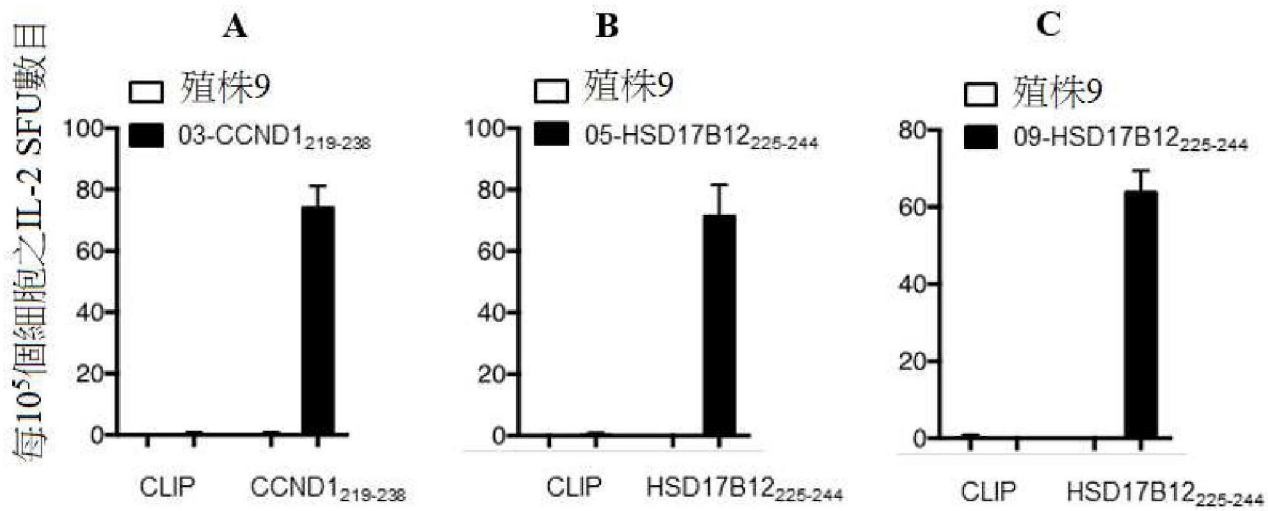
【圖 8K-圖 8N】



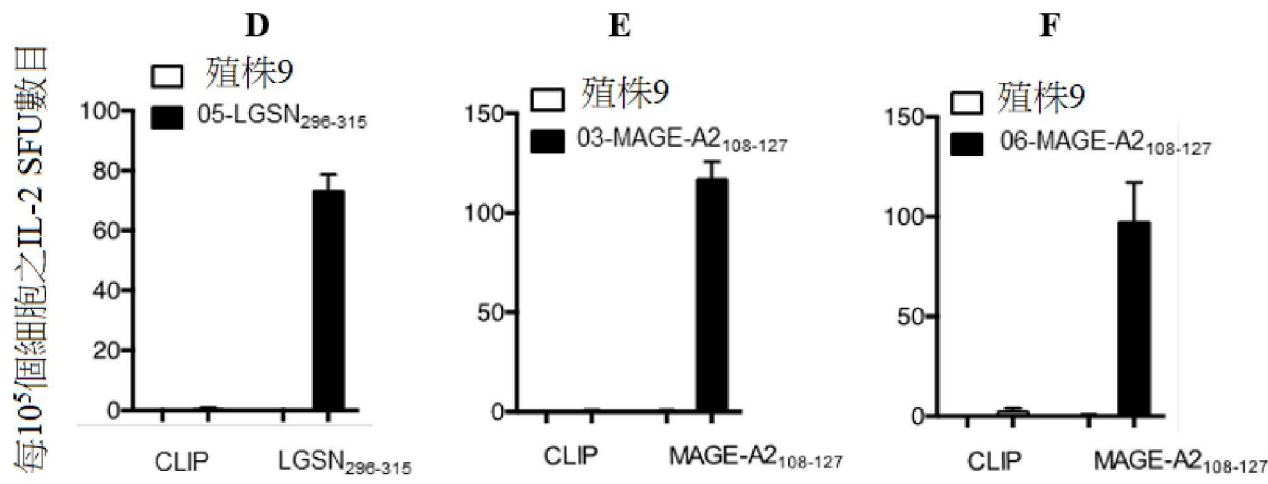
【圖 8O-圖 8T】



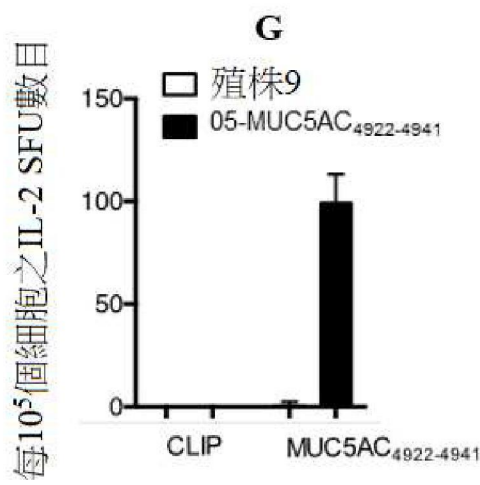
【圖 8U-圖 8X】



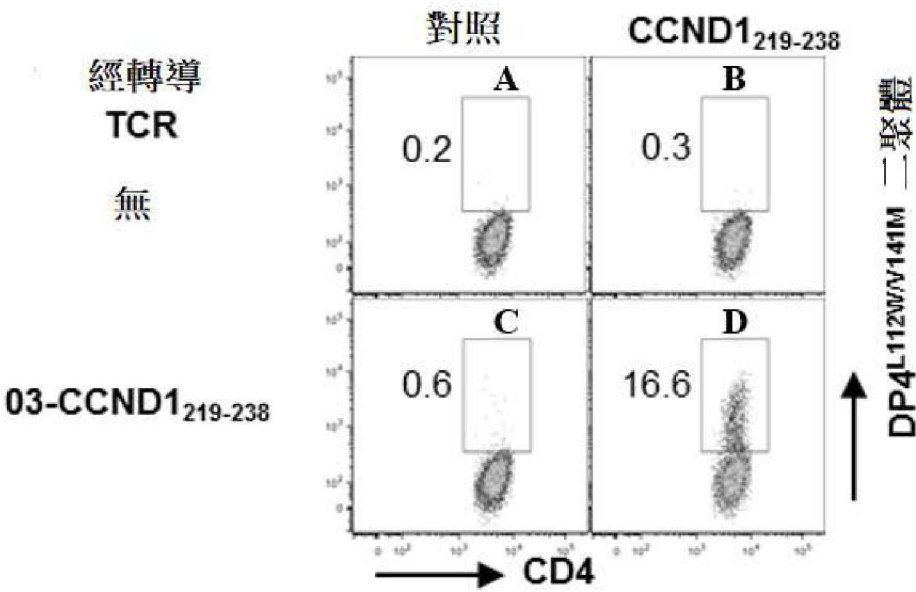
【圖 9A-圖 9C】



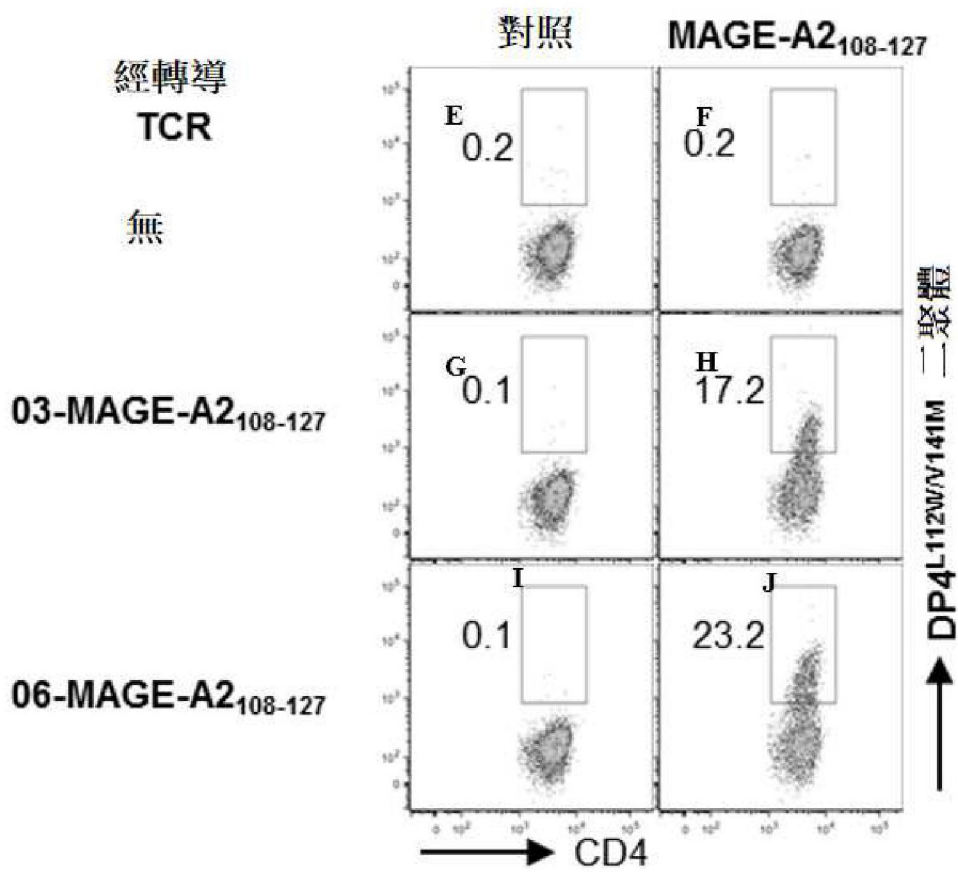
【圖 9D-圖 9F】



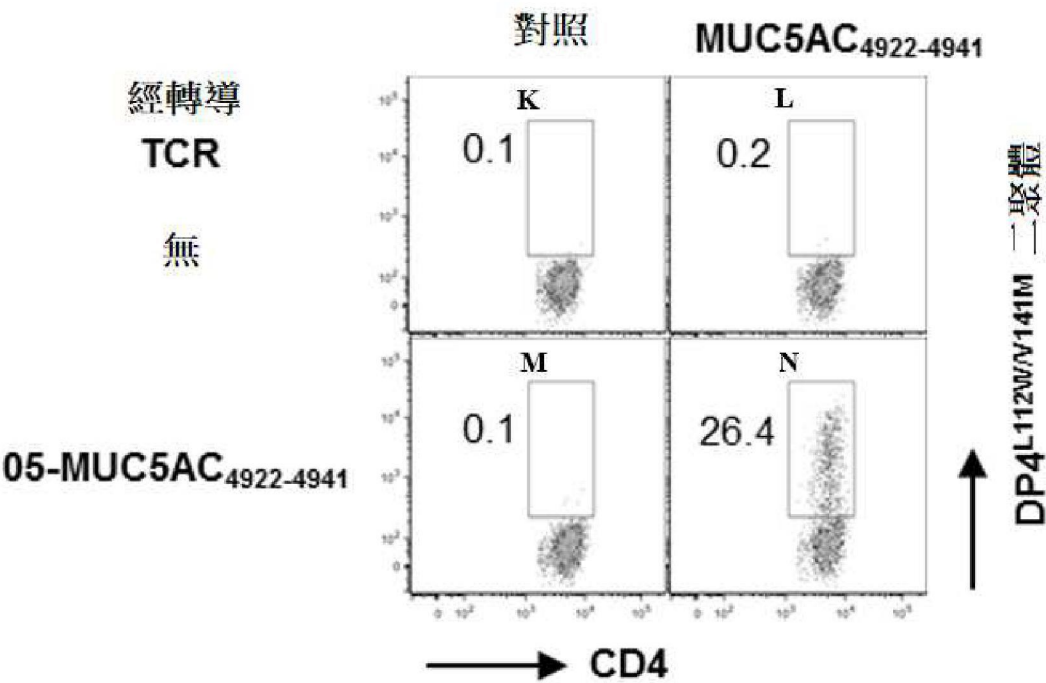
【圖 9G】



【圖 10A-圖 10D】

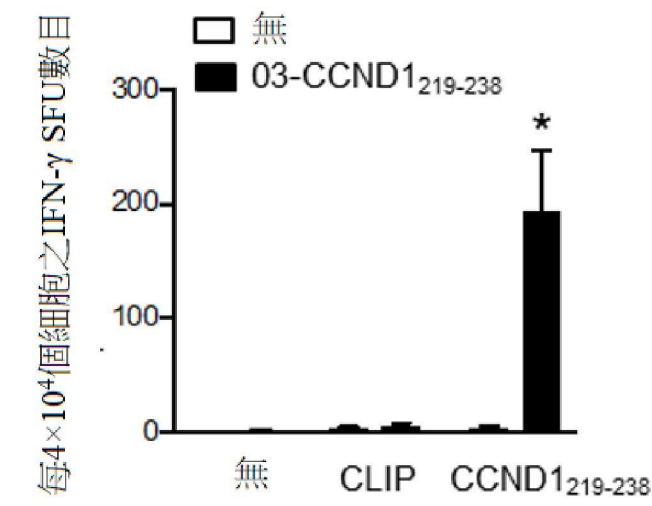


【圖 10E-圖 10J】

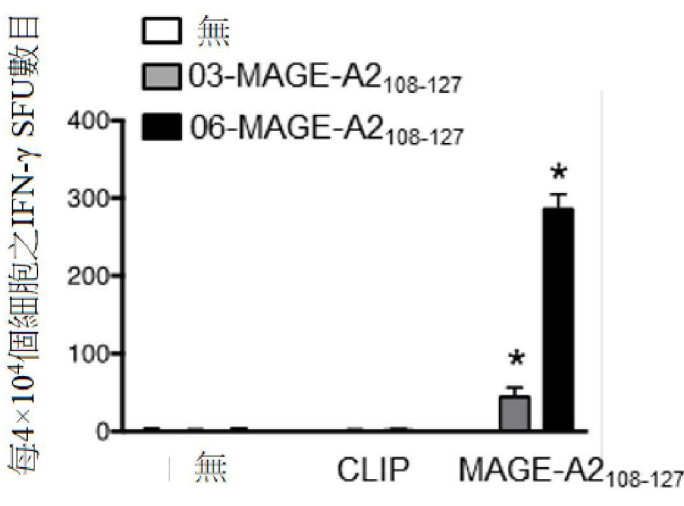


【圖 10K-圖 10N】

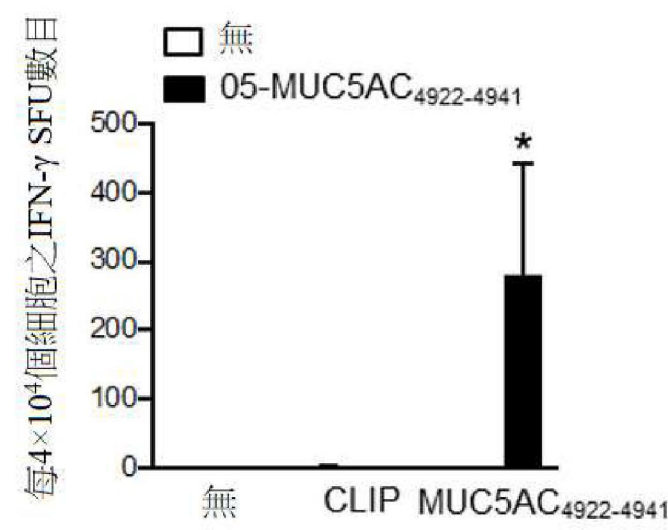




【圖 10O】

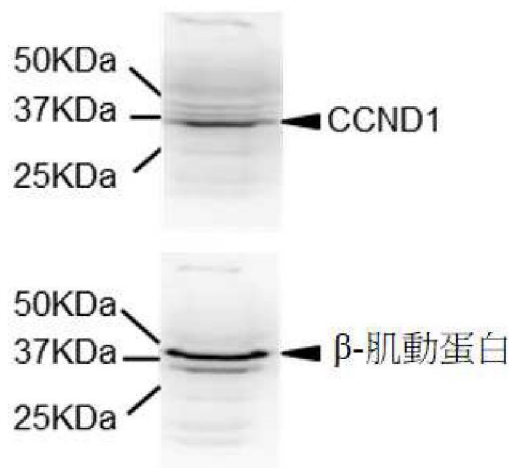


【圖 10P】

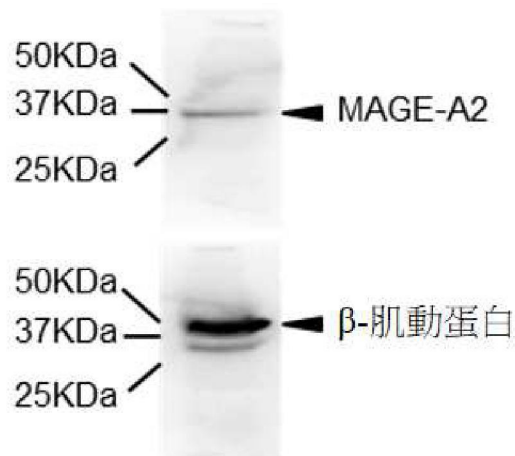


【圖 10Q】

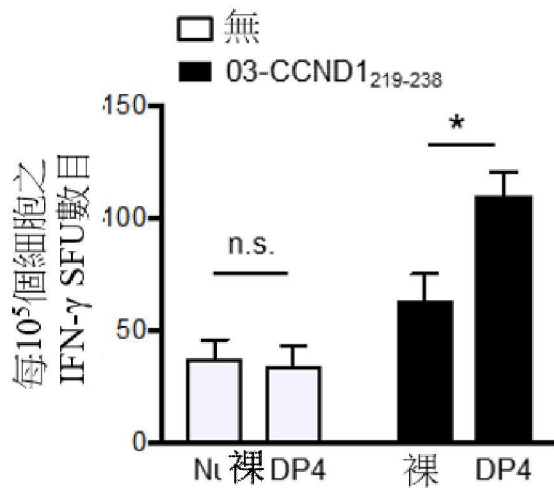




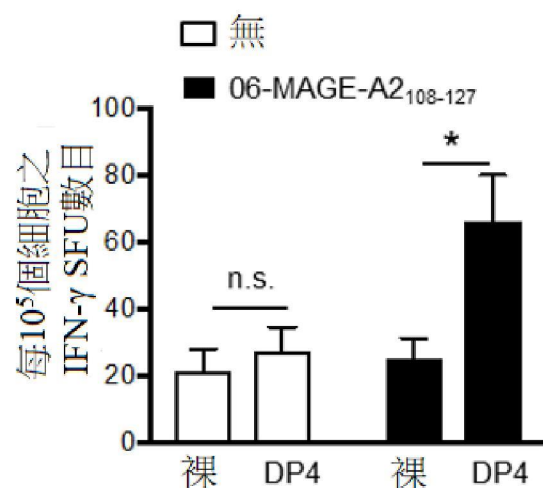
【圖 11A】



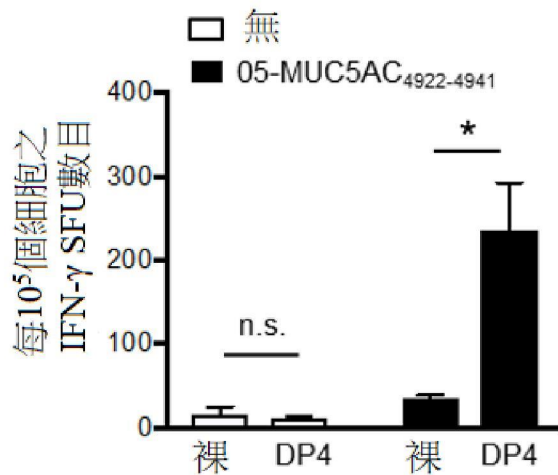
【圖 11B】



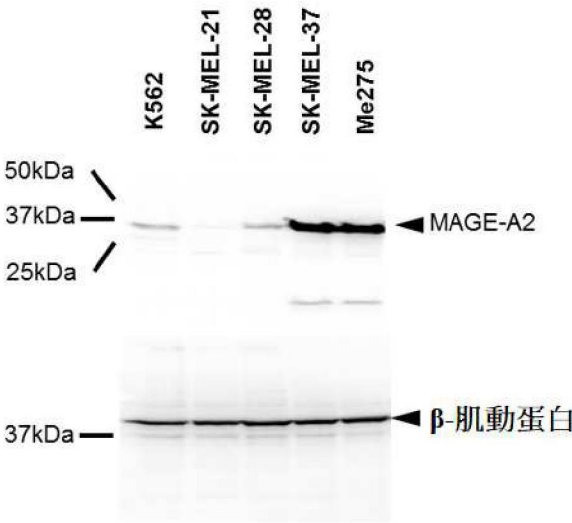
【圖 11C】



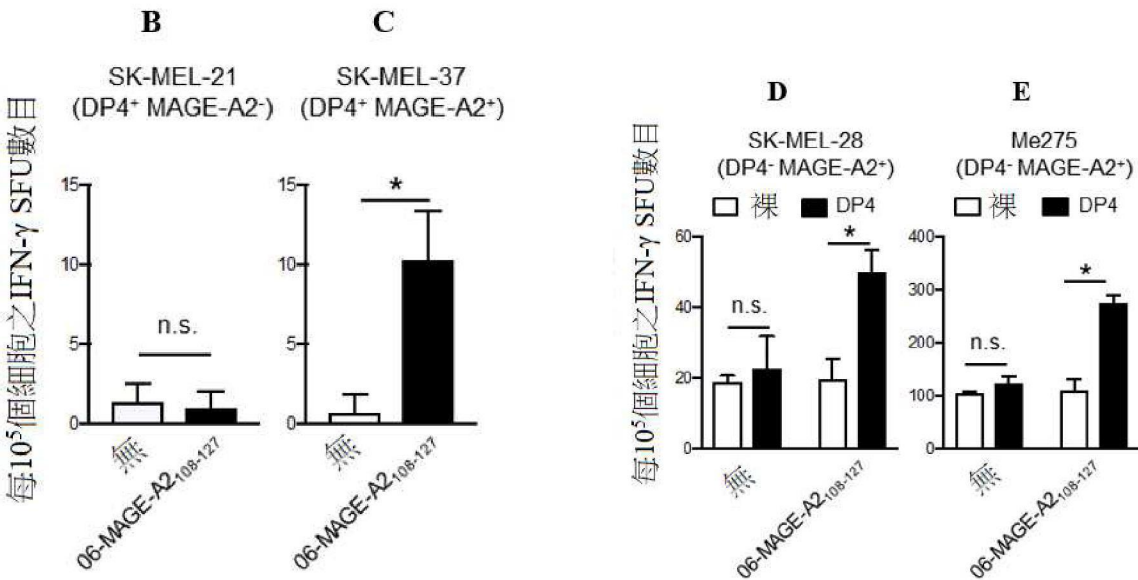
【圖 11D】



【圖 11E】

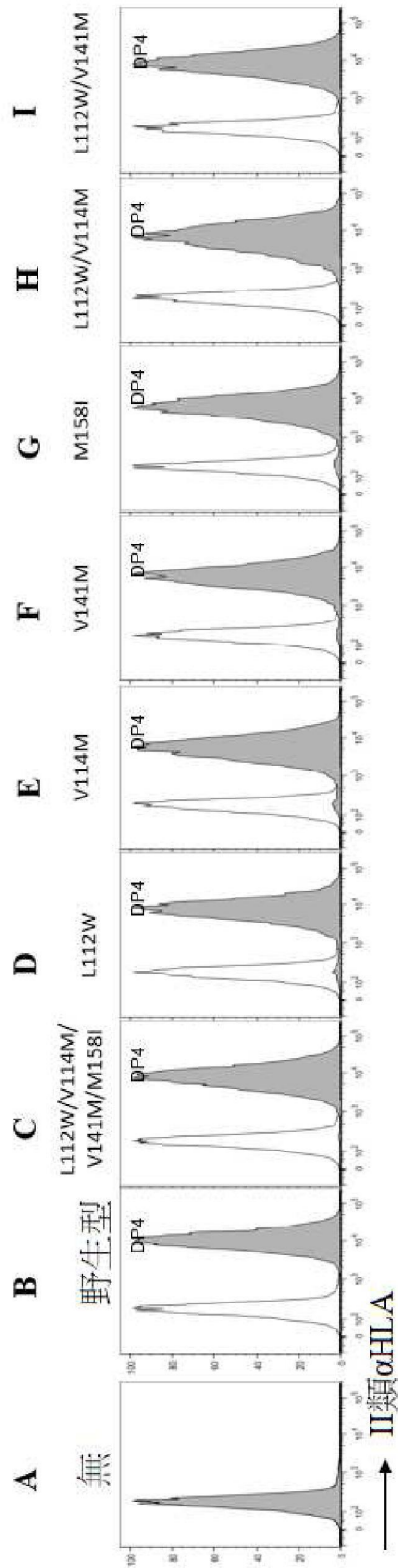


【圖 12A】

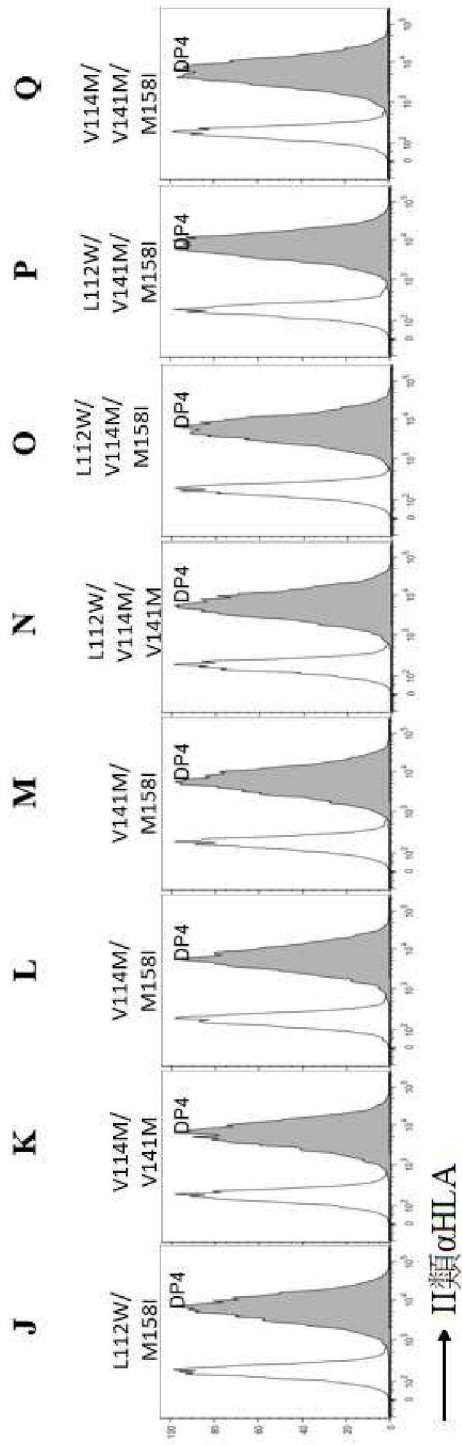


【圖 12B-圖 12C】

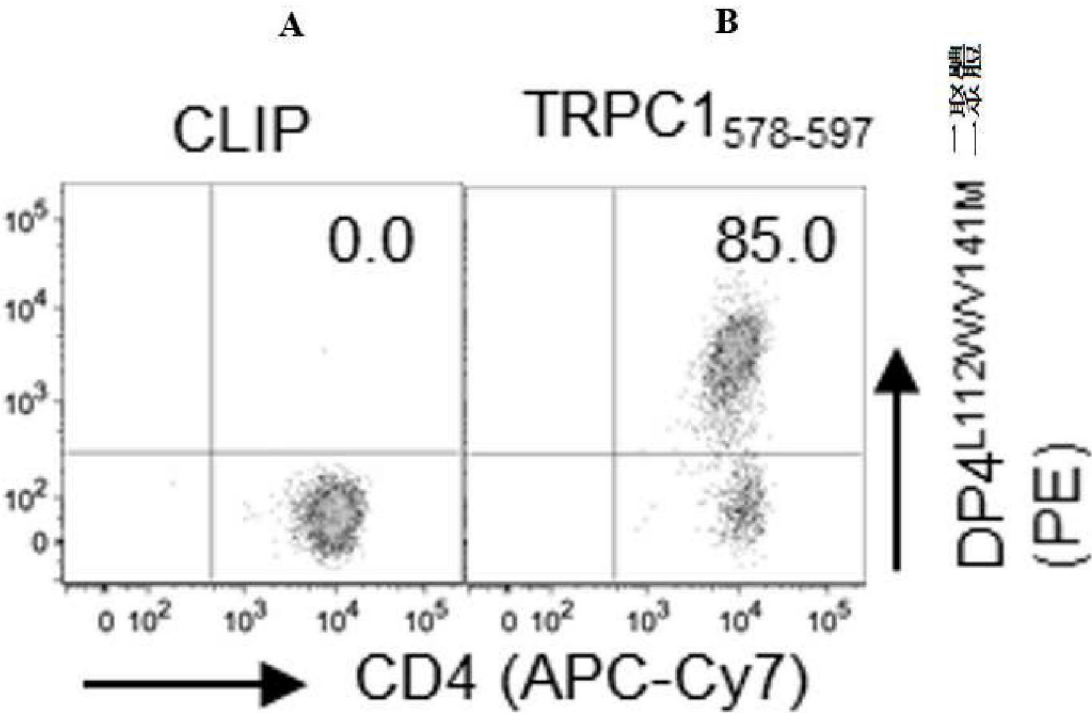
【圖 12D-圖 12E】



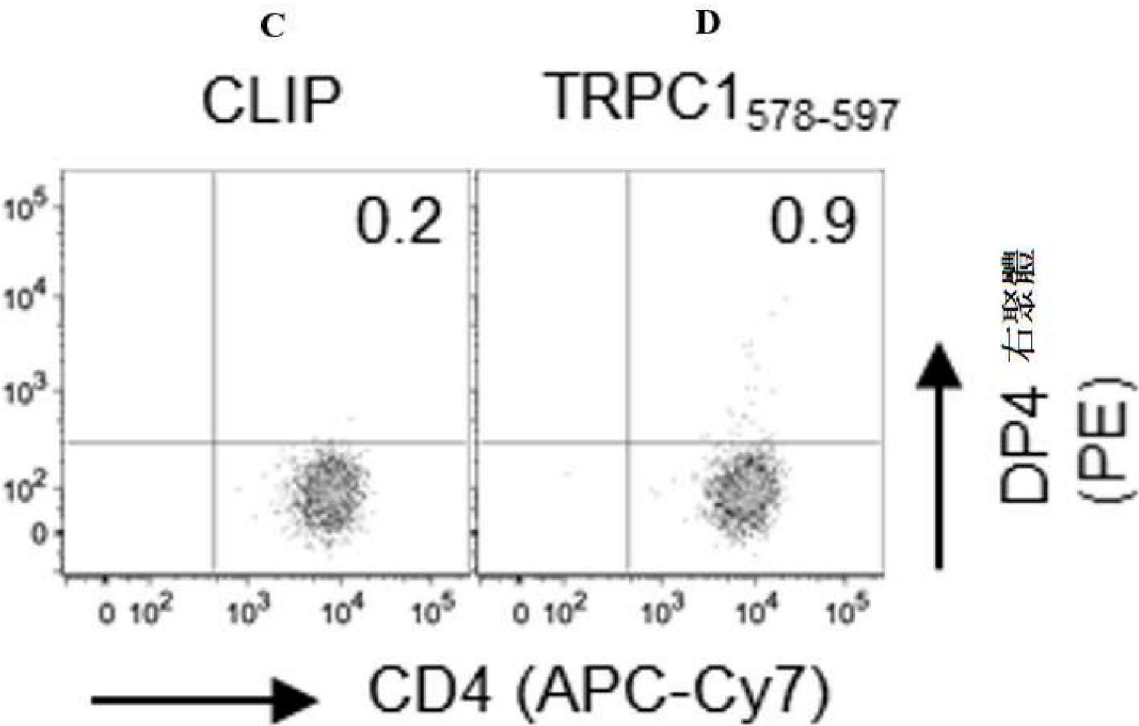
【圖 13A-圖 13I】



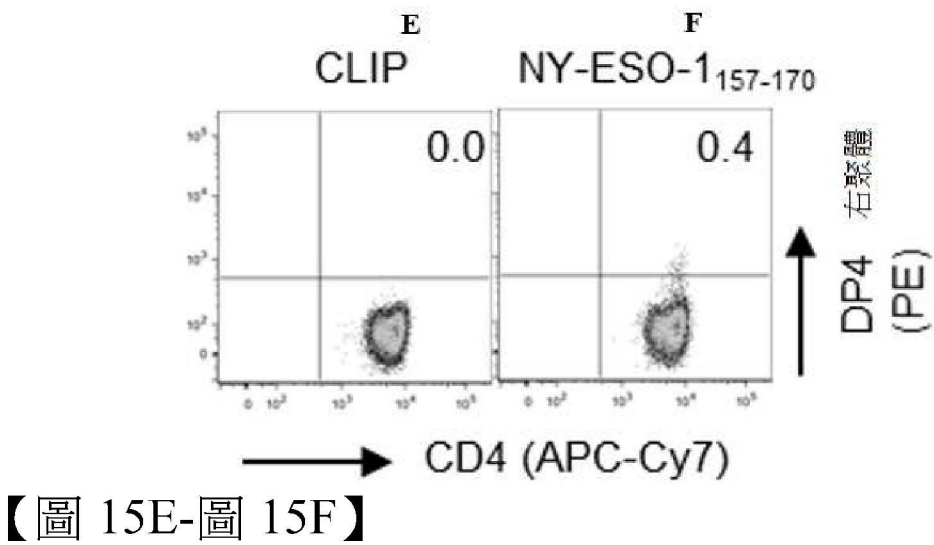
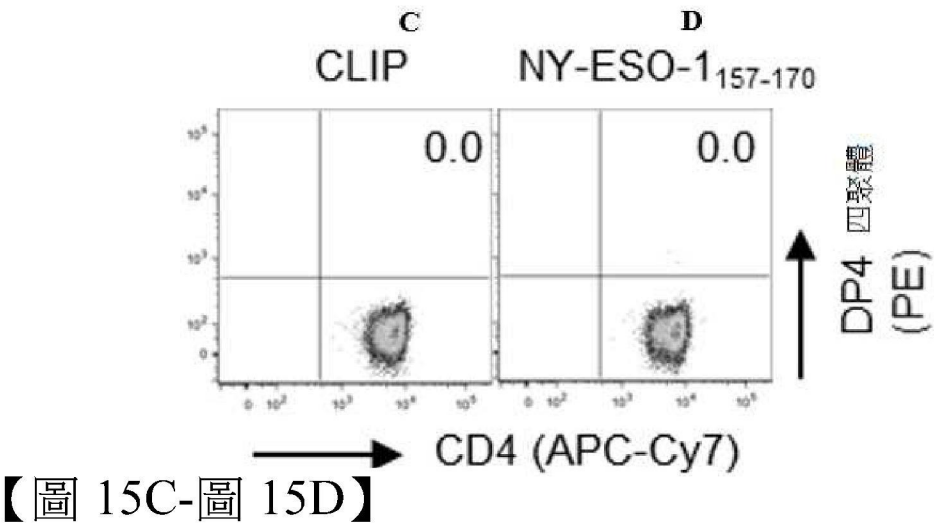
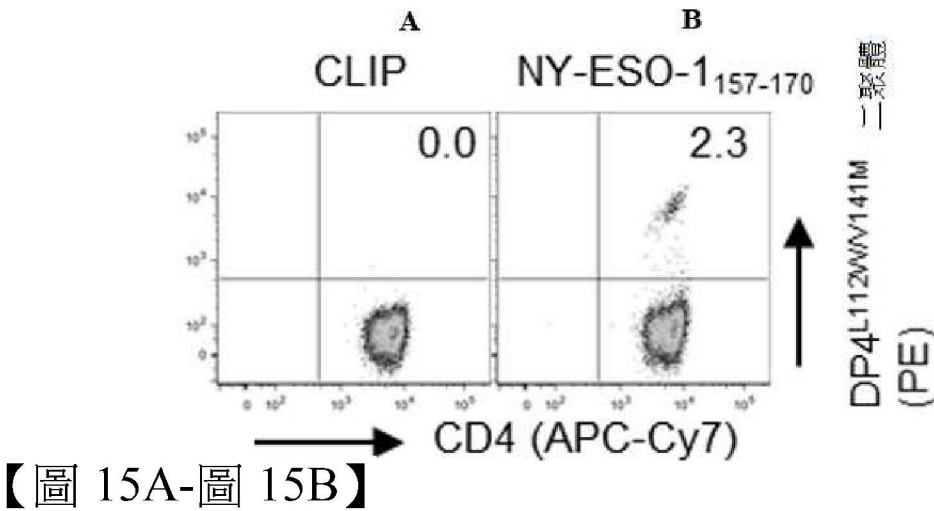
【圖 13J-圖 13Q】



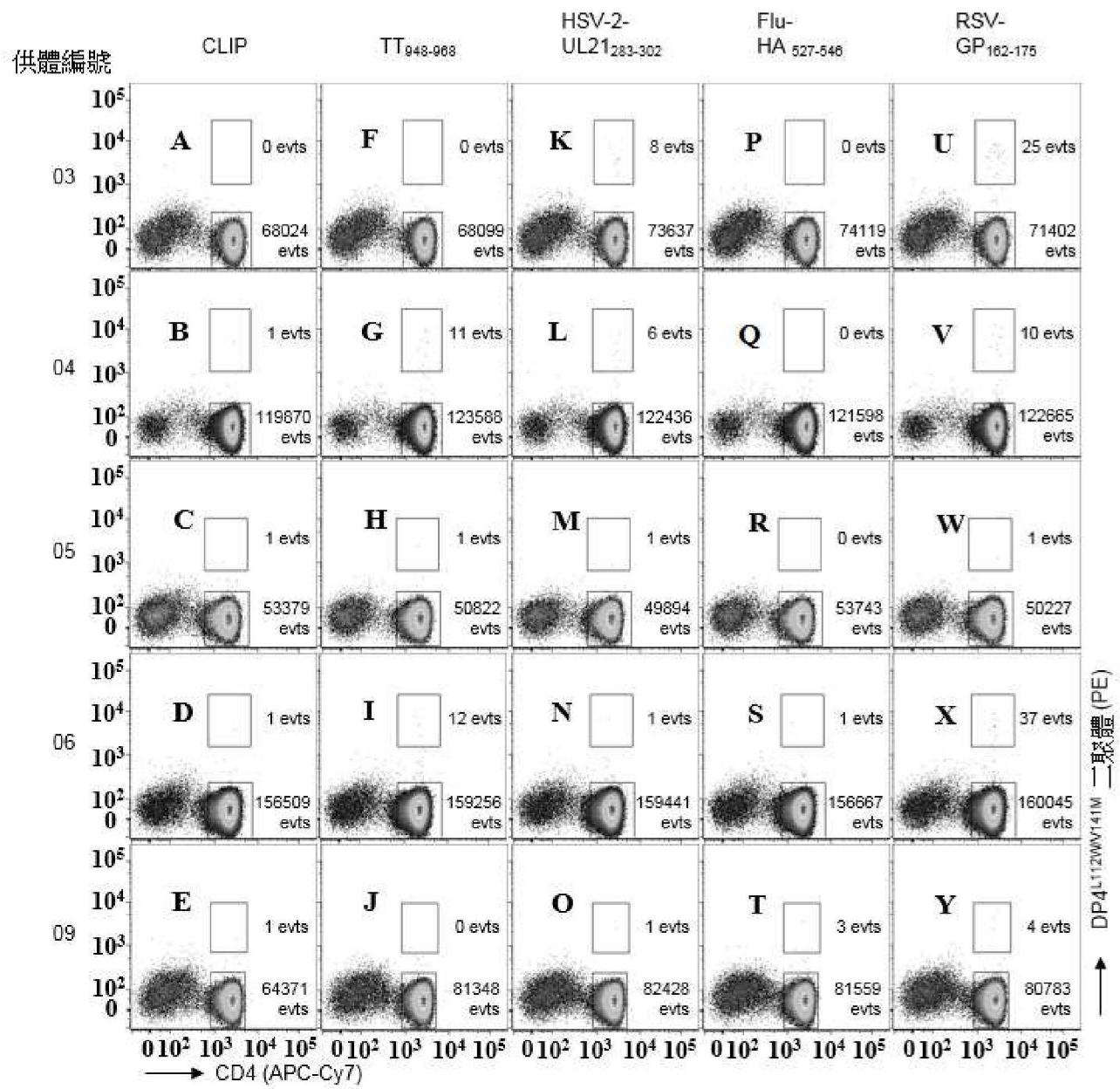
【圖 14A-圖 14B】



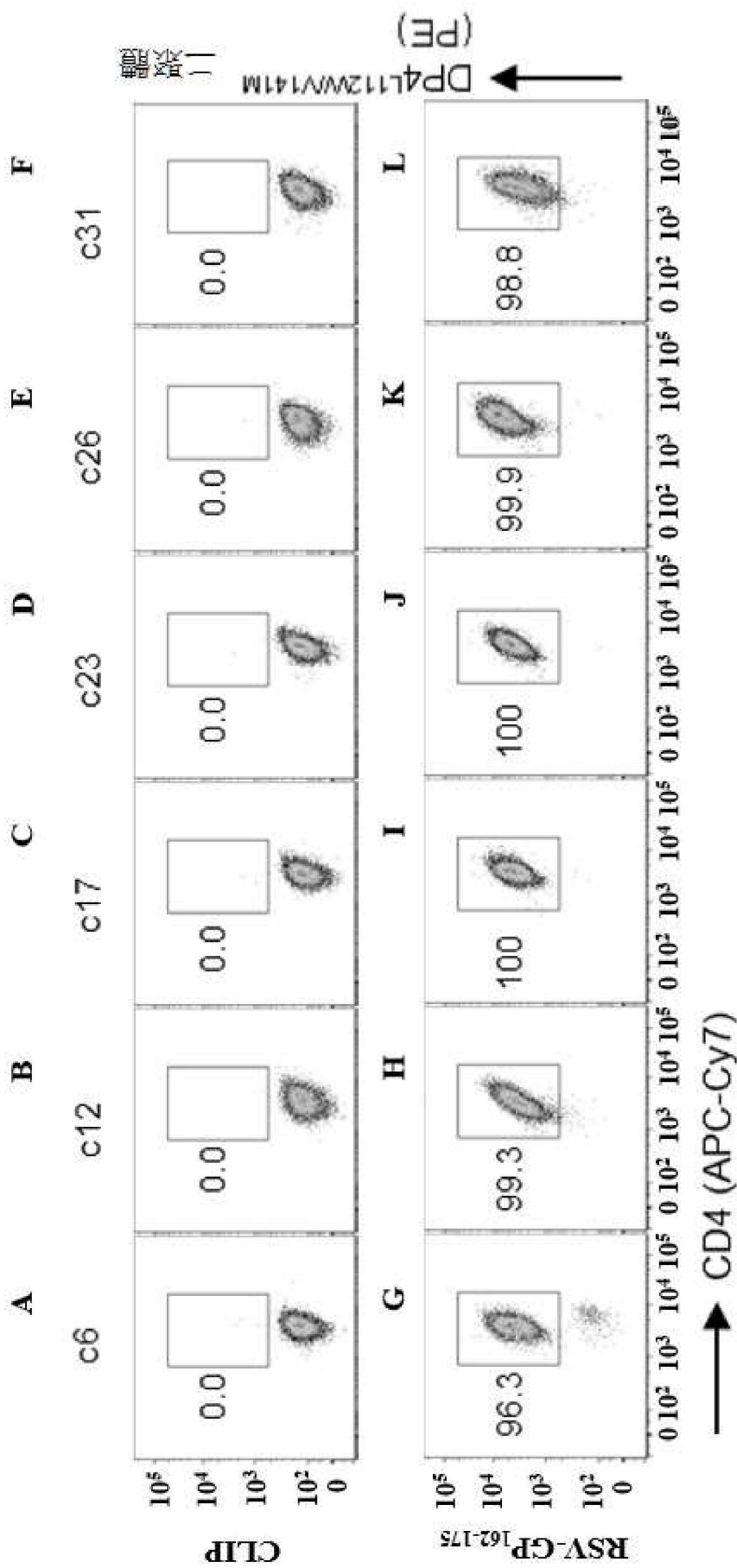
【圖 14C-圖 14D】



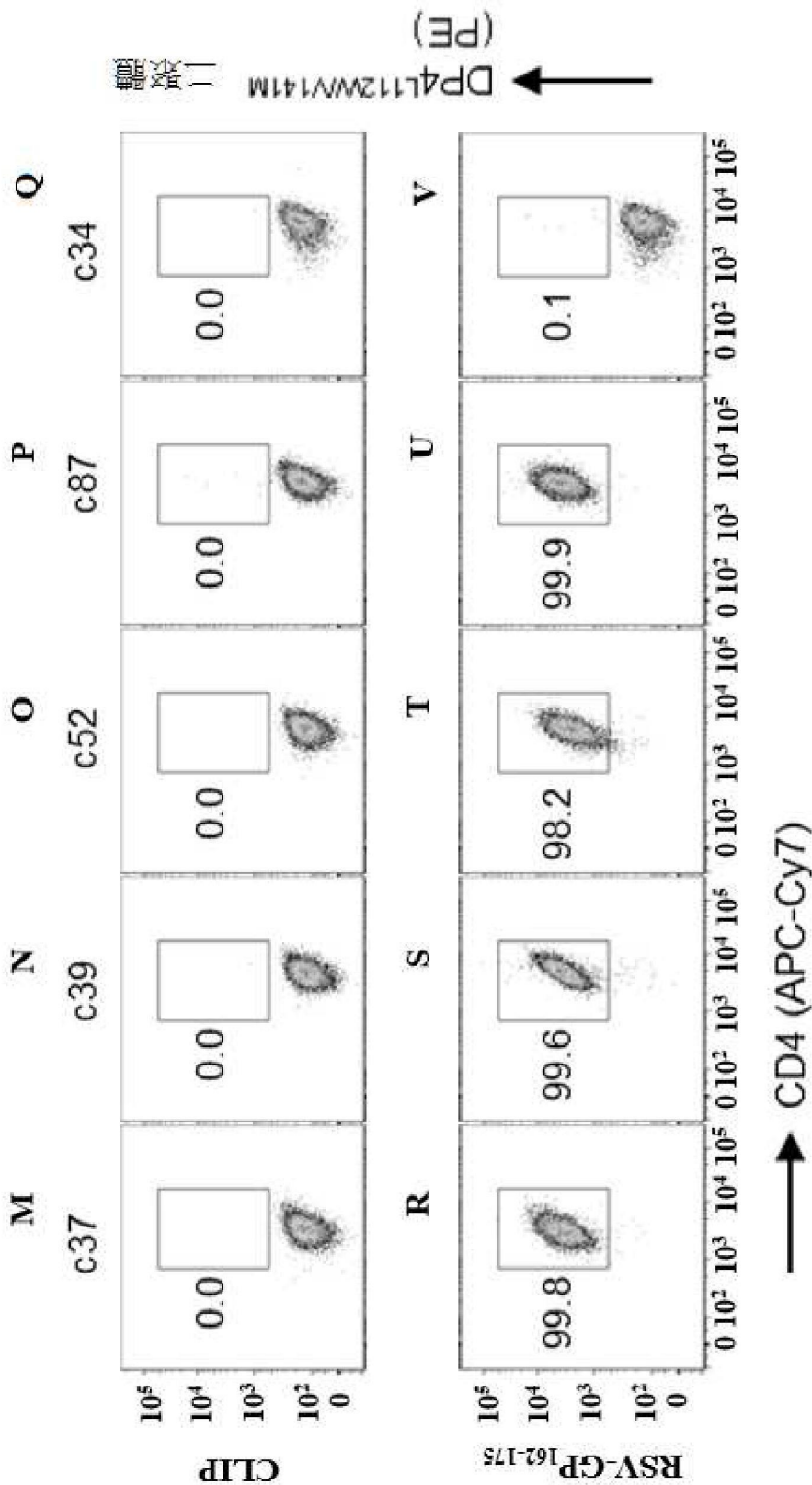




【圖 16A-圖 16Y】

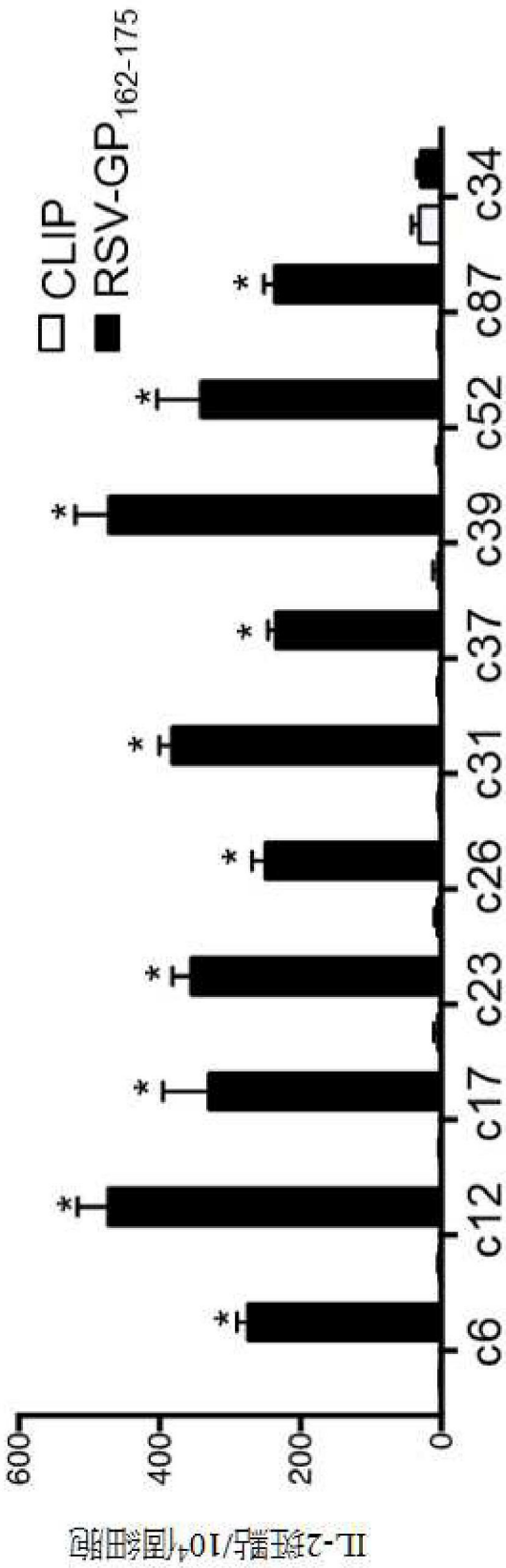


【圖 17A-圖 17L】

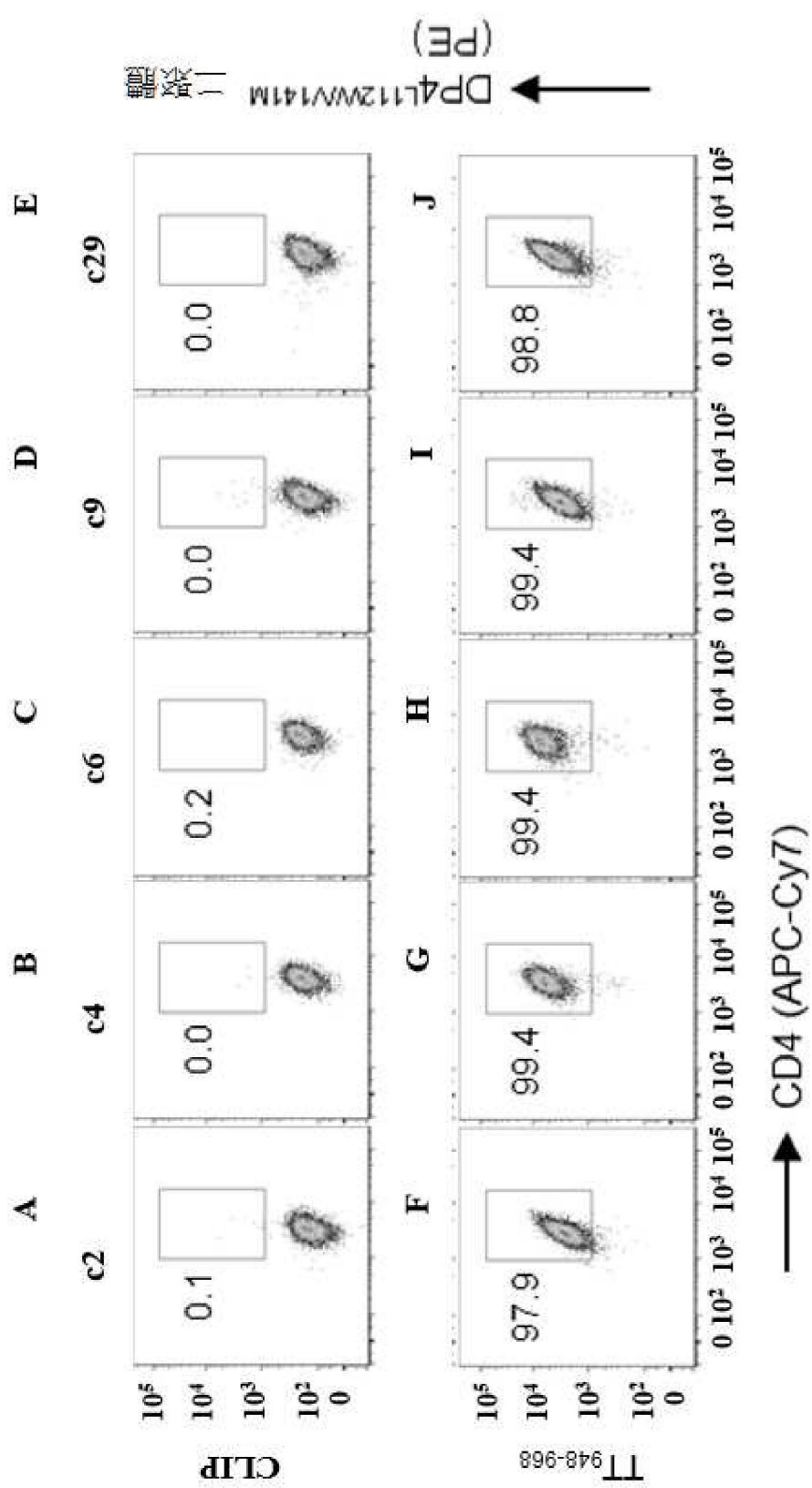


【圖 17M-圖 17V】

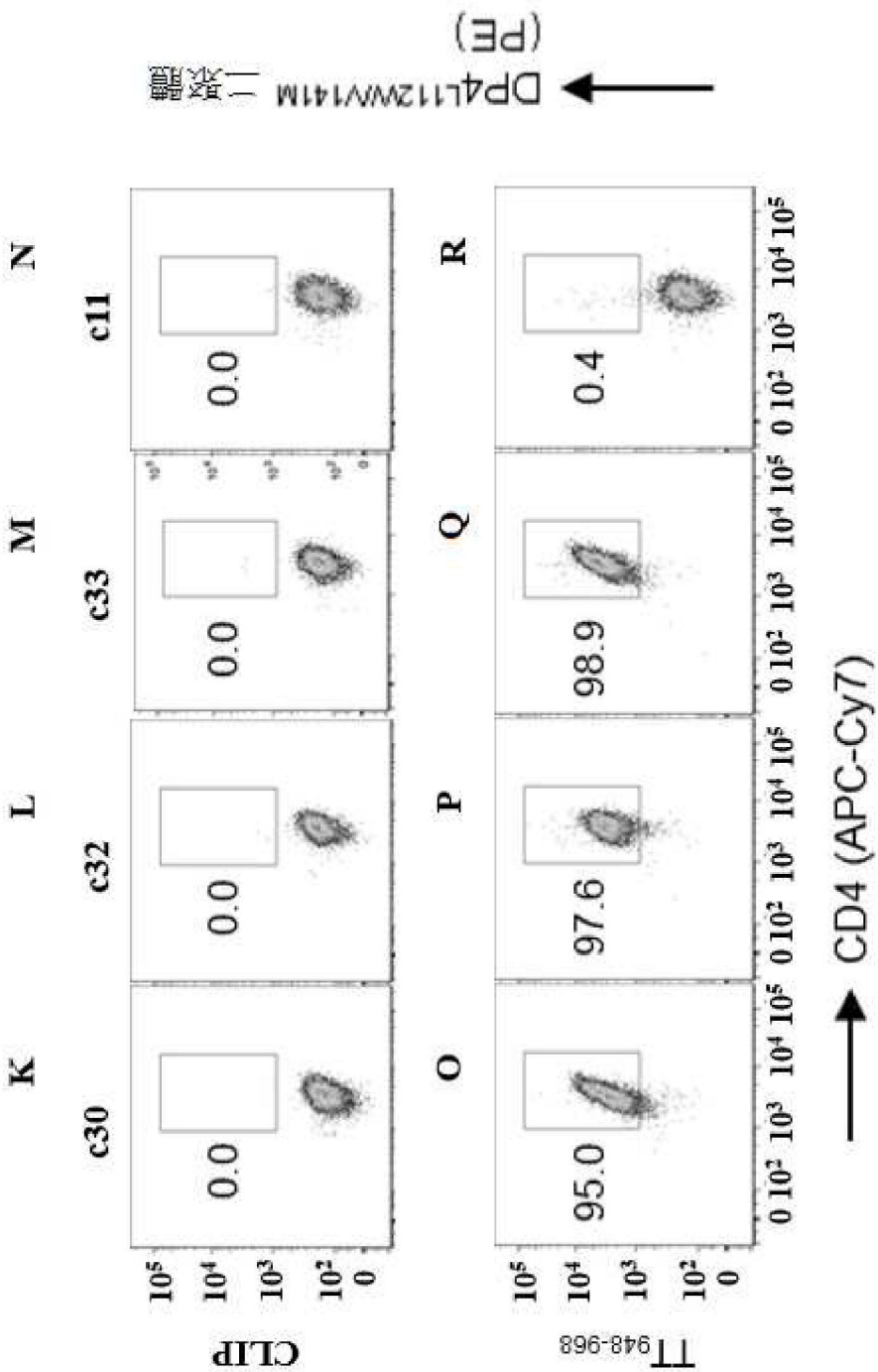




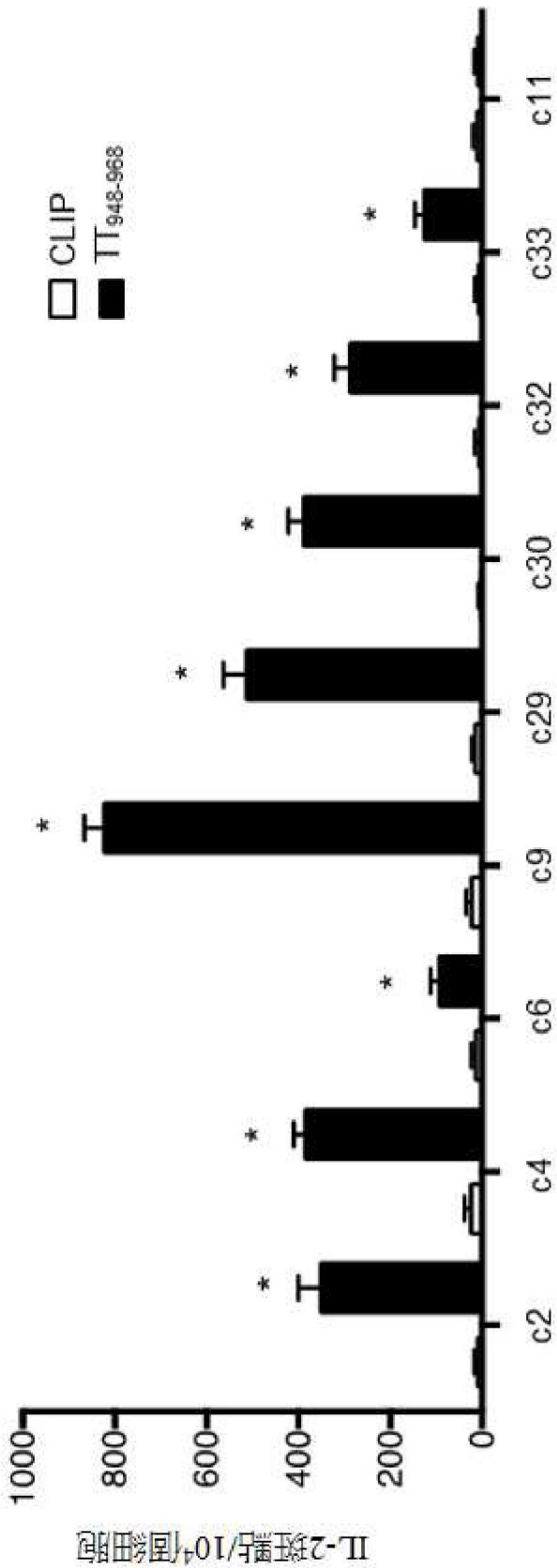
【圖 17W】



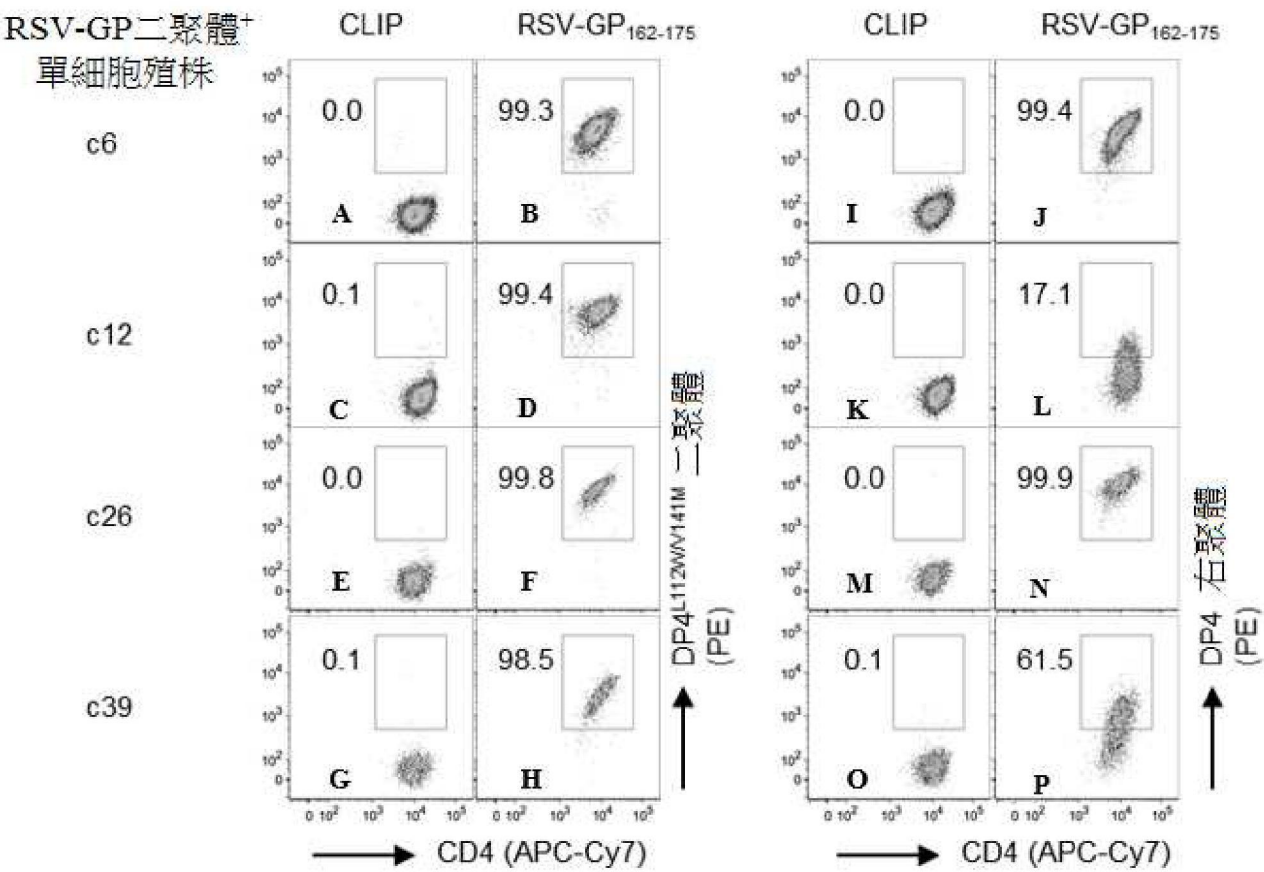
【圖 18A-圖 18J】



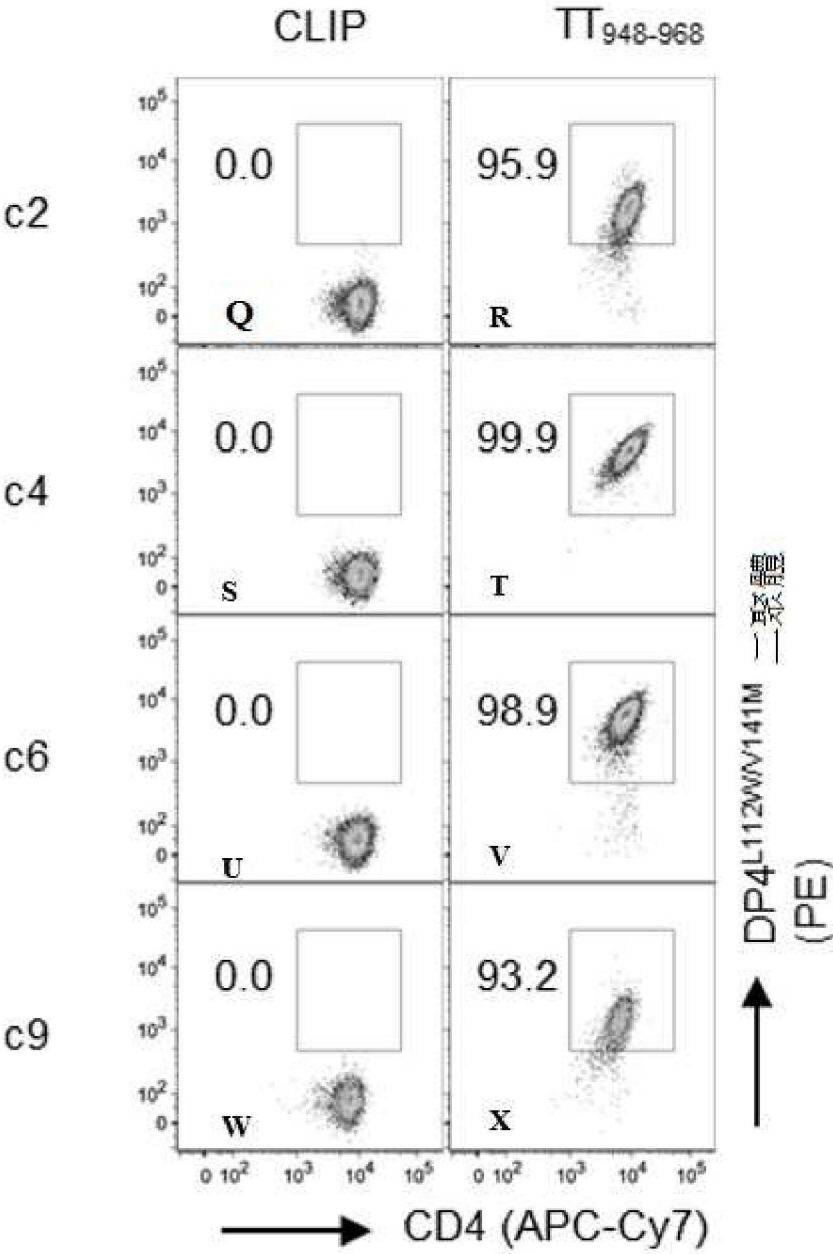
【圖 18K-圖 18R】



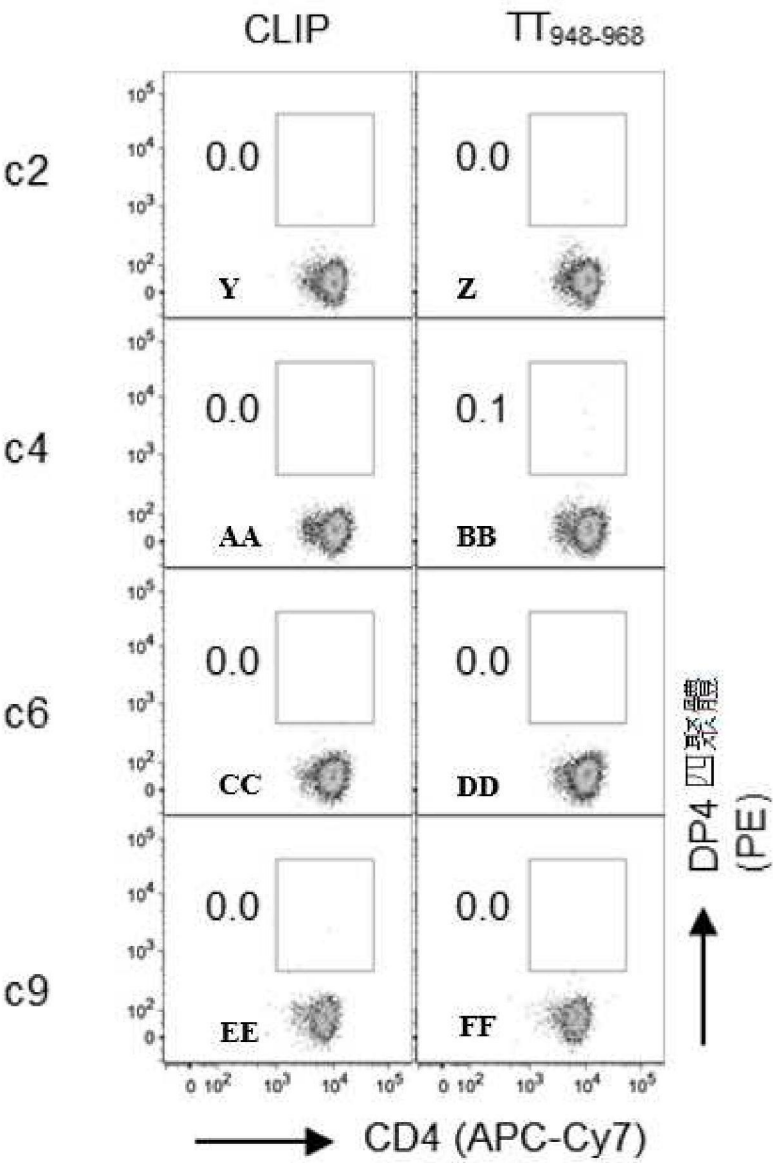
【圖 18S】



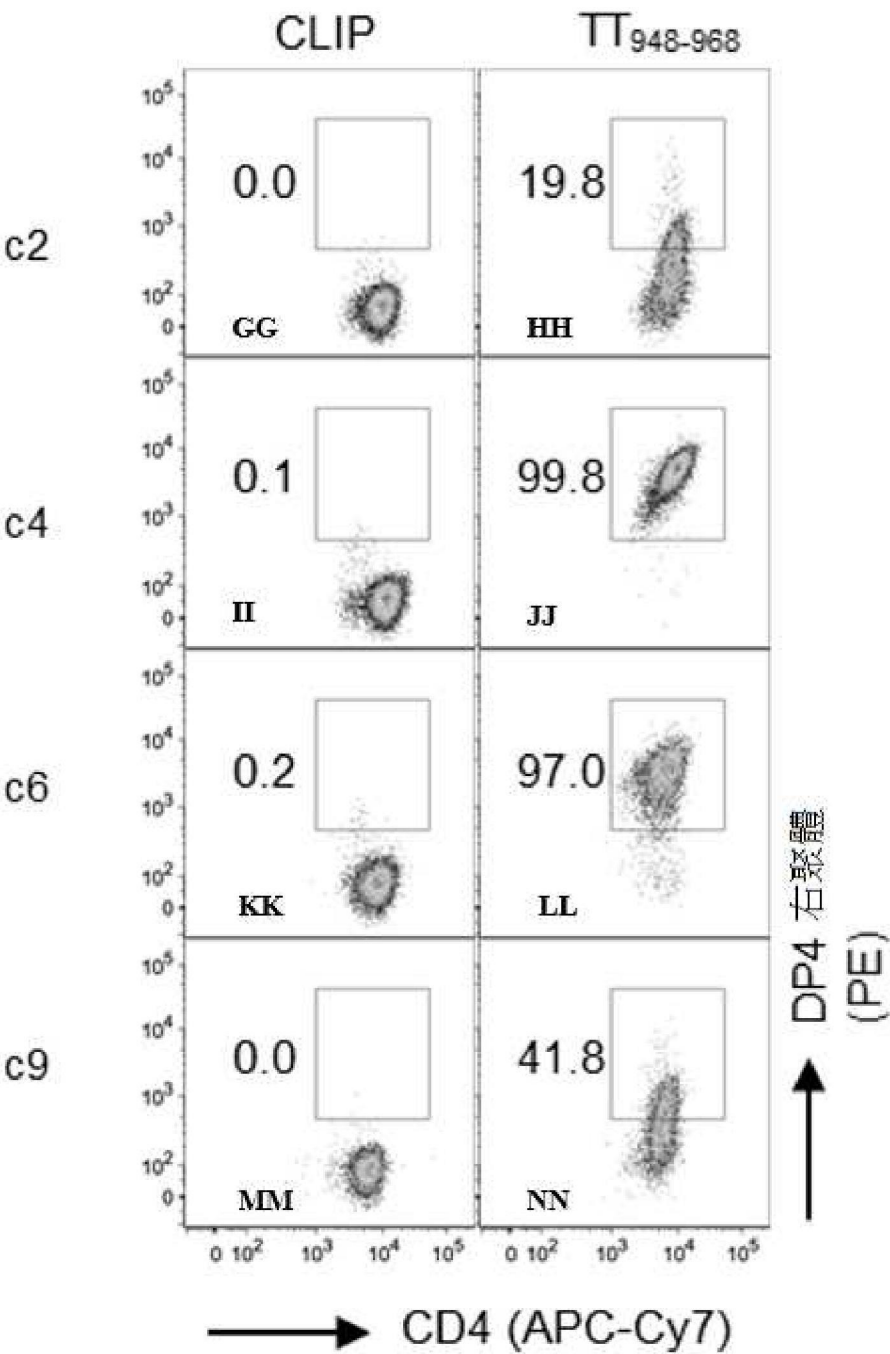
【圖 19A-圖 19P】



【圖 19Q-圖 19X】



【圖 19Y-圖 19FF】



【圖 19GG-圖 19NN】