I853817

(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 I853817 B**

(45)公告日： 中華民國 113 (2024) 年 09 月 01 日

(21)申請案號：108121155 (22)申請日： 中華民國 108 (2019) 年 06 月 18 日

(51)Int. Cl.： *A61K39/395 (2006.01)* *C07K16/28 (2006.01)*
C07K16/30 (2006.01) *C07K16/32 (2006.01)*

(30)優先權：2018/06/18 美國 62/686,605

(71)申請人：美商優瑞科生物技術公司 (美國) EUREKA THERAPEUTICS, INC. (US)
美國

(72)發明人：劉 宏 LIU, HONG (US)；雲 泓若 YUN, HONGRUO (US)；葛曉梅 GE, XIAOMEI (CN)；楊智源 YANG, ZHIYUAN (CN)；劉連興 LIU, LIANXING (CN)；張鵬博 ZHANG, PENGBO (CN)；徐義翔 XU, YIXIANG (CN)；李珊 LI, SHAN (CN)；霍蘭 盧卡斯 HORAN, LUCAS (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

CN 104853766A WO 2017/029512A1

WO 2017/180713A1

審查人員：張茜毓

申請專利範圍項數：27 項 圖式數：8 共 475 頁

(54)名稱

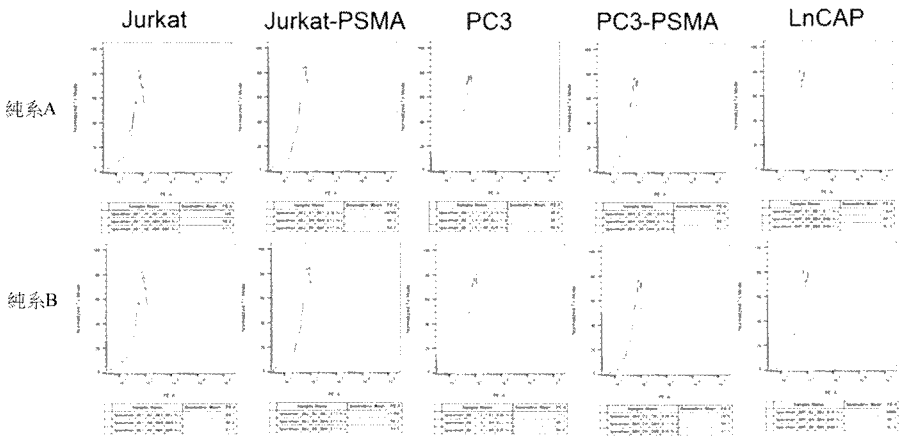
靶向前列腺-特異性膜抗原（ＰＳＭＡ）之構築體及其用途

(57)摘要

本申請案提供包含特異性結合於 PSMA (例如在細胞表面上表現之 PSMA)之抗體部分的構築體。亦提供製造及使用此等構築體之方法。

The present application provides constructs comprising an antibody moiety that specifically binds to PSMA (e.g., PSMA expressed on the surface of a cell). Also provided are methods of making and using these constructs.

指定代表圖：



□ 僅細胞　　□ ET260噬菌體

□ ET180-1 (陰性噬菌體)

【圖1】

公告本

I853817

【發明摘要】

【中文發明名稱】

靶向前列腺-特異性膜抗原(PSMA)之構築體及其用途

【英文發明名稱】

CONSTRUCTS TARGETING PROSTATE-SPECIFIC MEMBRANE ANTIGEN (PSMA) AND USES THEREOF

【中文】

本申請案提供包含特異性結合於PSMA (例如在細胞表面上表現之PSMA)之抗體部分的構築體。亦提供製造及使用此等構築體之方法。

【英文】

The present application provides constructs comprising an antibody moiety that specifically binds to PSMA (*e.g.*, PSMA expressed on the surface of a cell). Also provided are methods of making and using these constructs.

【指定代表圖】

圖1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

靶向前列腺-特異性膜抗原(PSMA)之構築體及其用途

【英文發明名稱】

CONSTRUCTS TARGETING PROSTATE-SPECIFIC MEMBRANE ANTIGEN (PSMA) AND USES THEREOF

【技術領域】

【0001】 本發明係關於特異性結合前列腺-特異性膜抗原(PSMA)之多肽構築體，及其用途，包括治療及診斷疾病。

【先前技術】

【0002】 前列腺癌為美國男性中之第二常見癌症及癌症相關死亡之第二大原因。每年美國存在超過27,000例由前列腺癌引起之死亡(美國癌症協會)。經歷根除性前列腺切除術或根除性放射線療法之前列腺癌患者中35%-61%最終復發。此等患者可短暫地對雄激素剝奪療法有反應，但大多數將隨後進展至缺乏治癒性全身性療法之激素難治性疾病(Perambakam S等人，*Clin. Dev. Immunol.* 2010; 電子版2011年1月5日)。

【0003】 前列腺-特異性膜抗原(PSMA)係一種具有750個胺基酸之II型跨膜醣蛋白，其在所有腫瘤階段在前列腺腫瘤細胞之表面上高度表現，且已知在去勢抵抗性及轉移性前列腺癌中上調(Afshar-Oromieh, A.等人，*J. Nucl. Med.* 2016, 57: 79S)。在包括結腸癌、卵巢癌、乳癌及腎癌之其他實體腫瘤中，已在腫瘤新生血管上觀測到升高之PSMA表現，但正常血管中沒有，此表明PSMA在血管生成中之作用。大部分PSMA表現似乎受

限於前列腺，但在腦、腎臟、唾液腺及小腸中見到較低水準之表現。

【0004】 小分子PSMA配位體已用於成像研究中偵測淋巴結及骨骼中前列腺癌之癌轉移。考慮到PSMA之表現模式，亦已將其作為治療目標進行探索。當前靶向PSMA之免疫療法包括基於肽、細胞、載體或DNA之疫苗、投與單株抗體(mAb)或表現針對PSMA之DNA編碼之mAb (Muthumani, K.等人，*Cancer Immunol. Immunother.* 2017, 66: 1577)及嵌合抗原受體(CAR)修飾之T細胞(Junghans, RP等人，*Prostate.* 2016, 76: 1257)。儘管報導PSMA在正常組織中表現，但在使用抗PSMA CAR T細胞之I期臨床研究中未觀測到抗PSMA毒性。

【0005】 因此，此項技術中仍需要靶向PSMA以診斷及/或治療癌症之藥劑(諸如多肽構築體)。本發明解決此等及其他需求。

【0006】 本文所提及之所有公開案、專利、專利申請案及公開專利申請案之揭示內容特此以全文引用的方式併入本文中。

【發明內容】

【0007】 在一些實施例中，提供一種抗前列腺特異性膜抗原(PSMA)構築體，其包含特異性識別細胞表面結合之PSMA之胞外結構域的抗體部分，該胞外結構域包含SEQ ID NO: 44中所闡述之胺基酸序列。在根據上述任何實施例(或如適用於上述任何實施例)之一些實施例中，PSMA在癌細胞之表面上表現。在根據上述任何實施例(或如適用於上述任何實施例)之一些實施例中，癌細胞為前列腺癌細胞、腎細胞癌細胞、子宮癌細胞或肝癌細胞。在根據上述任何實施例(或如適用於上述任何實施例)之一些實施例中，癌細胞為前列腺癌細胞。在根據上述任何實施例(或如適用於上述任何實施例)之一些實施例中，前列腺癌細胞為激素難治

性前列腺癌細胞或轉移性前列腺癌細胞。在根據上述任何實施例(或如適用於上述任何實施例)之一些實施例中，癌細胞為腎癌細胞。在根據上述任何實施例(或如適用於上述任何實施例)之一些實施例中，腎癌細胞為透明細胞腎細胞癌(CCRCC)細胞。在根據上述任何實施例(或如適用於上述任何實施例)之一些實施例中，PSMA在選自由以下組成之群之細胞的表面上表現：LNCaP、MDA PCa 2b、VCaP、22Rv1、Caki-1、HCC1482及HuH-7。

【0008】 在根據上述任何實施例(或如適用於上述任何實施例)之一些實施例中，該抗體部分包含：i)重鏈可變域(V_H)，其包括包含SEQ ID NO: 1-2中之任一者之胺基酸序列或包含至多約5個胺基酸取代之其變異體的CDR-H1、包含SEQ ID NO: 3-4中之任一者之胺基酸序列或包含至多約5個胺基酸取代之其變異體的CDR-H2及包含SEQ ID NO: 5-6中之任一者之胺基酸序列或包含至多約5個胺基酸取代之其變異體的CDR-H3；及ii)輕鏈可變域(V_L)，其包括包含SEQ ID NO: 7-8中之任一者之胺基酸序列或包含至多約5個胺基酸取代之其變異體的CDR-L1、包含胺基酸序列GNS或SSN或包含約2個胺基酸取代之其變異體的CDR-L2及包含SEQ ID NO: 9-10中之任一者之胺基酸序列或包含至多約5個胺基酸取代之其變異體的CDR-L3。在根據上述任何實施例(或如適用於上述任何實施例)之一些實施例中，該抗體部分包含：i) V_H，其包括包含SEQ ID NO: 1-2中之任一者之胺基酸序列的CDR-H1、包含SEQ ID NO: 3-4中之任一者之胺基酸序列的CDR-H2及包含SEQ ID NO: 5-6中之任一者之胺基酸序列的CDR-H3；及ii) V_L，其包括包含SEQ ID NO: 7-8中之任一者之胺基酸序列的CDR-L1、包含GNS或SNN之胺基酸序列的CDR-L2及包含SEQ ID

NO: 9-10中之任一者之胺基酸序列的CDR-L3。在根據上述任何實施例(或如適用於上述任何實施例)之一些實施例中，該抗體部分包含：i) V_H，其包括包含SEQ ID NO: 1之胺基酸序列的CDR-H1、包含SEQ ID NO: 3之胺基酸序列的CDR-H2及包含SEQ ID NO: 5之胺基酸序列的CDR-H3；及ii)輕鏈可變域(V_L)，其包括包含SEQ ID NO: 7之胺基酸序列的CDR-L1、包含胺基酸序列GNS之CDR-L2及包含SEQ ID NO: 9之胺基酸序列的CDR-L3。在根據上述任何實施例(或如適用於上述任何實施例)之一些實施例中，該抗體部分包含：i) V_H，其包括包含SEQ ID NO: 2之胺基酸序列的CDR-H1、包含SEQ ID NO: 4之胺基酸序列的CDR-H2及包含SEQ ID NO: 6之胺基酸序列的CDR-H3；及ii) V_L，其包括包含SEQ ID NO: 8之胺基酸序列的CDR-L1、包含胺基酸序列SNN之CDR-L2及包含SEQ ID NO: 10之胺基酸序列的CDR-L3。

【0009】 在根據上述任何實施例(或如適用於上述任何實施例)之一些實施例中，該抗體部分包含SEQ ID NO: 16或17中闡述之重鏈可變域(V_H)之CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3及SEQ ID NO: 18或19中闡述之輕鏈可變域(V_L)之CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3。在根據上述任何實施例(或如適用於上述任何實施例)之一些實施例中，該抗體部分包含SEQ ID NO: 16中闡述之V_H之CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3及SEQ ID NO: 18中闡述之V_L之CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3。在根據上述任何實施例(或如適用於上述任何實施例)之一些實施例中，該抗體部分包含SEQ ID NO: 16中闡述之V_H之CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3及SEQ ID NO: 18中闡述之V_L之CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3。在根據上述任何實施例(或如適用於上述任何實施例)之一些實施例中，該抗體部分包含：i)包含與SEQ ID

NO: 16或17具有至少約85%序列一致性之胺基酸序列的V_H及ii)包含與SEQ ID NO: 18或19具有至少約85%序列一致性之胺基酸序列的V_L。在根據上述任何實施例(或如適用於上述任何實施例)之一些實施例中，該抗體部分包含：i)包含與SEQ ID NO: 16或17具有至少約90%序列一致性之胺基酸序列的V_H及ii)包含與SEQ ID NO: 18或19具有至少約90%序列一致性之胺基酸序列的V_L。在根據上述任何實施例(或如適用於上述任何實施例)之一些實施例中，該抗體部分包含：i)包含與SEQ ID NO: 16或17具有至少約95%序列一致性之胺基酸序列的V_H及ii)包含與SEQ ID NO: 18或19具有至少約95%序列一致性之胺基酸序列的V_L。在根據上述任何實施例(或如適用於上述任何實施例)之一些實施例中，該抗體部分包含：包含SEQ ID NO: 16之胺基酸序列的V_H及包含SEQ ID NO: 18之胺基酸序列的V_L。在根據上述任何實施例(或如適用於上述任何實施例)之一些實施例中，該抗體部分包含：包含SEQ ID NO: 17之胺基酸序列的V_H；及包含SEQ ID NO: 19之胺基酸序列的V_L。在根據上述任何實施例(或如適用於上述任何實施例)之一些實施例中，該抗體部分包含：i)包含SEQ ID NO: 1、3及5之胺基酸序列之重鏈可變域(V_H)及包含SEQ ID NO: 7、GNS及SEQ ID NO: 9之胺基酸序列之輕鏈可變域(V_L)；或ii)包含SEQ ID NO: 2、4及6之胺基酸序列之V_H及包含SEQ ID NO: 8、SSN及SEQ ID NO: 10之胺基酸序列之V_L。

【0010】 在根據上述任何實施例(或如適用於上述任何實施例)之一些實施例中，特異性識別PSMA之抗體部分為嵌合、人類、部分人類化、完全人類化或半合成的。在根據上述任何實施例(或如適用於上述任何實施例)之一些實施例中，特異性識別PSMA之抗體部分為全長抗體、Fab、

Fab'、$F(ab')_2$、Fv或單鏈Fv (scFv)。在根據(或如適用於)上述任何實施例之一些實施例中，特異性識別PSMA之抗體部分為scFv。在根據上述任何實施例(或如適用於上述任何實施例)之一些實施例中，scFv包含SEQ ID NO: 20中闡述之胺基酸序列。在根據上述任何實施例(或如適用於上述任何實施例)之一些實施例中，scFv包含SEQ ID NO: 21中闡述之胺基酸序列。在根據上述任何實施例(或如適用於上述任何實施例)之一些實施例中，特異性識別PSMA之抗體部分為Fab或Fab'。在根據上述任何實施例(或如適用於上述任何實施例)之一些實施例中，特異性識別PSMA之抗體部分與Fc片段視情況經由連接子融合。在根據上述任何實施例(或如適用於上述任何實施例)之一些實施例中，Fc片段為人類IgG Fc片段。在根據上述任何實施例(或如適用於上述任何實施例)之一些實施例中，人類IgG為IgG1、IgG2、IgG3或IgG4。在根據上述任何實施例(或如適用於上述任何實施例)之一些實施例中，抗PSMA抗體部分為全長抗體。在根據上述任何實施例(或如適用於上述任何實施例)之一些實施例中，全長抗體包括包含SEQ ID NO: 39中闡述之胺基酸序列的重鏈及包含SEQ ID NO: 40中闡述之胺基酸序列的輕鏈。在根據上述任何實施例(或如適用於上述任何實施例)之一些實施例中，全長抗體包括包含SEQ ID NO: 41中闡述之胺基酸序列的重鏈及包含SEQ ID NO: 42中闡述之胺基酸序列的輕鏈。在根據上述任何實施例(或如適用於上述任何實施例)之一些實施例中，抗PSMA構築體為單特異性的。在根據(或如適用於)上述任何實施例之一些實施例中，抗PSMA構築體為多特異性的。在根據(或如適用於)上述任何實施例之一些實施例中，抗PSMA構築體為雙特異性的。在根據(或如適用於)上述任何實施例之一些實施例中，抗PSMA構築體為串聯scFv、雙

價抗體(Db)、單鏈雙價抗體(scDb)、雙親和力再靶向(DART)抗體、F(ab')2、雙可變域(DVD)抗體、杵臼(KiH)抗體、錨栓(DNL)抗體、化學交聯抗體、雜多聚體抗體或異源結合抗體。

【0011】在根據(或如適用於)上述任何實施例之一些實施例中，抗PSMA構築體為包含兩個由肽連接子連接之scFv的串聯scFv。在根據(或如適用於)上述任何實施例之一些實施例中，抗PSMA構築體進一步包含特異性識別第二抗原之第二抗體部分。在根據上述任何實施例(或如適用於上述任何實施例)之一些實施例中，第二抗原為T細胞表面上之抗原。在根據上述任何實施例(或如適用於上述任何實施例)之一些實施例中，T細胞係選自由以下組成之群：細胞毒性T細胞、輔助T細胞及自然殺手T細胞。在根據上述任何實施例(或如適用於上述任何實施例)之一些實施例中，第二抗原係選自由以下組成之群：CD3γ、CD3δ、CD3ε、CD3ζ、CD28、OX40、GITR、CD137、CD27、CD40L及HVEM。在根據上述任何實施例(或如適用於上述任何實施例)之一些實施例中，第二抗原為CD3ε。在根據上述任何實施例(或如適用於上述任何實施例)之一些實施例中，抗PSMA構築體為包含特異性識別PSMA之N端scFv及特異性識別CD3ε之C端scFv的串聯scFv。在根據上述任何實施例(或如適用於上述任何實施例)之一些實施例中，抗PSMA構築體包含SEQ ID NO: 25或26中闡述之胺基酸序列。在根據上述任何實施例(或如適用於上述任何實施例)之一些實施例中，抗PSMA構築體包含SEQ ID NO: 27或28中闡述之胺基酸序列。在根據上述任何實施例(或如適用於上述任何實施例)之一些實施例中，抗PSMA構築體之表現藉由活化經工程改造之T細胞來誘導。在根據上述任何實施例(或如適用於上述任何實施例)之一些實施例中，經工程改

造之T細胞為包含嵌合抗原受體(CAR)之T細胞。在根據上述任何實施例(或如適用於上述任何實施例)之一些實施例中，CAR特異性結合於PSMA。在根據上述任何實施例(或如適用於上述任何實施例)之一些實施例中，CAR結合於除PSMA外之抗原。在根據上述任何實施例(或如適用於上述任何實施例)之一些實施例中，經工程改造之T細胞為包含嵌合抗體-T細胞受體(TCR)構築體(caTCR)之T細胞。在根據上述任何實施例(或如適用於上述任何實施例)之一些實施例中，caTCR特異性結合於PSMA。在根據上述任何實施例(或如適用於上述任何實施例)之一些實施例中，caTCR結合於除PSMA外之抗原。在根據上述任何實施例(或如適用於上述任何實施例)之一些實施例中，由抗PSMA構築體之第二抗體部分結合之第二抗原為在B細胞、自然殺手細胞、樹突狀細胞、巨噬細胞、單核球或嗜中性白血球之表面上的抗原。

【0012】 在根據上述任何實施例(或如適用於上述任何實施例)之一些實施例中，抗PSMA構築體為包含以下之CAR：(a)包含抗PSMA抗體部分之胞外結構域；(b)跨膜結構域；以及(c)胞內信號傳導結構域。在根據上述任何實施例(或如適用於上述任何實施例)之一些實施例中，胞內信號傳導結構域包含來源於CD3ζ、TCRζ、FcRγ、FcRβ、CD3γ、CD3δ、CD3ε、CD5、CD22、CD79a、CD79b或CD66d之初級免疫細胞信號傳導序列。在根據上述任何實施例(或如適用於上述任何實施例)之一些實施例中，胞內信號傳導結構域進一步包含來源於CD28、4-1BB、ICOS或OX40之共刺激信號傳導序列。在根據上述任何實施例(或如適用於上述任何實施例)之一些實施例中，胞內信號傳導結構域包含CD3ζ胞內信號傳導序列及CD28胞內信號傳導序列。在根據上述任何實施例(或如適用於上述

任何實施例)之一些實施例中，抗PSMA構築體包含SEQ ID NO: 29中闡述之胺基酸序列。在根據上述任何實施例(或如適用於上述任何實施例)之一些實施例中，抗PSMA構築體包含SEQ ID NO: 30中闡述之胺基酸序列。

【0013】 在根據上述任何實施例(或如適用於上述任何實施例)之一些實施例中，抗PSMA構築體為包含以下各者之caTCR：(a)包含抗PSMA抗體部分之胞外結構域；及(b)包括包含第一TCR跨膜結構域(TCR-TM)之第一TCR結構域(TCRD)及包含第二TCR-TM之第二TCRD的T細胞受體模組(TCRM)，其中該TCRM促進至少一種TCR相關信號傳導分子之募集。在根據上述任何實施例(或如適用於上述任何實施例)之一些實施例中，第一TCR-TM來源於天然存在之第一TCR之跨膜結構域之一且第二TCR-TM來源於天然存在之第一TCR之另一跨膜結構域。在根據上述任何實施例(或如適用於上述任何實施例)之一些實施例中，TCR-TM中之至少一者為非天然存在的。在根據上述任何實施例(或如適用於上述任何實施例)之一些實施例中，包含至少一個非天然存在之TCR-TM之TCRM相較於包含天然存在之第一T細胞受體跨膜結構域的TCRM，增強至少一種TCR相關信號傳導分子之募集。在根據上述任何實施例(或如適用於上述任何實施例)之一些實施例中，第一及第二TCR-TM為天然存在的。在根據上述任何實施例(或如適用於上述任何實施例)之一些實施例中，第一天然存在之TCR為γ/δ TCR。在根據上述任何實施例(或如適用於上述任何實施例)之一些實施例中，抗PSMA構築體包括包含SEQ ID NO: 31中闡述之胺基酸序列之第一多肽鏈及包含SEQ ID NO: 32中闡述之胺基酸序列之第二多肽鏈。在根據上述任何實施例(或如適用於上述任何實施例)之一些實施例中，抗PSMA構築體包括包含SEQ ID NO: 34中闡述之胺基酸序列之第一多肽鏈

及包含SEQ ID NO: 35中闡述之胺基酸序列之第二多肽鏈。在根據上述任何實施例(或如適用於上述任何實施例)之一些實施例中，第一天然存在之TCR為α/β TCR。在根據上述任何實施例(或如適用於上述任何實施例)之一些實施例中，TCR相關信號傳導分子係選自由CD3δε、CD3γε及CD3ζζ組成之群。在根據上述任何實施例(或如適用於上述任何實施例)之一些實施例中，CSR缺乏功能性初級免疫細胞信號傳導結構域。在根據上述任何實施例(或如適用於上述任何實施例)之一些實施例中，caTCR缺乏任何初級免疫細胞信號傳導序列。

【0014】在根據上述任何實施例(或如適用於上述任何實施例)之一些實施例中，抗PSMA構築體為包含以下各者之嵌合信號傳導受體(CSR)：i)能夠結合PSMA或與PSMA相互作用之配位體結合模組；ii)跨膜模組；以及iii)能夠提供共刺激信號至效應細胞之共刺激免疫細胞信號傳導模組，其中配位體結合模組及共刺激免疫細胞信號傳導模組不來源於同一分子，且其中CSR缺乏功能性初級免疫細胞信號傳導結構域。在根據上述任何實施例(或如適用於上述任何實施例)之一些實施例中，CSR缺乏任何初級免疫細胞信號傳導序列。在根據上述任何實施例(或如適用於上述任何實施例)之一些實施例中，配位體結合模組包含技術方案1至23中任一例之抗PSMA構築體。在根據上述任何實施例(或如適用於上述任何實施例)之一些實施例中，CSR之跨膜模組包含來源於CD28、CD3ε、CD3ζ、CD45、CD4、CD5、CD8、CD9、CD16、CD22、CD33、CD37、CD64、CD80、CD86、CD134、CD137或CD154之跨膜結構域。在根據上述任何實施例(或如適用於上述任何實施例)之一些實施例中，共刺激免疫細胞信號傳導模組來源於TCR之共刺激受體之胞內結構域。在根據上述

任何實施例(或如適用於上述任何實施例)之一些實施例中，共刺激受體係選自由以下組成之群：CD28、4-1BB、OX40、ICOS、CD27及CD40。在根據上述任何實施例(或如適用於上述任何實施例)之一些實施例中，CSR之表現在活化經工程改造之T細胞時為誘導性的。在根據上述任何實施例(或如適用於上述任何實施例)之一些實施例中，經工程改造之T細胞為包含CAR之T細胞。在根據上述任何實施例(或如適用於上述任何實施例)之一些實施例中，CAR特異性結合於PSMA。在根據上述任何實施例(或如適用於上述任何實施例)之一些實施例中，CAR結合於除PSMA外之抗原。在根據上述任何實施例(或如適用於上述任何實施例)之一些實施例中，經工程改造之T細胞為包含caTCR之T細胞。在根據上述任何實施例(或如適用於上述任何實施例)之一些實施例中，caTCR特異性結合於PSMA。在根據上述任何實施例(或如適用於上述任何實施例)之一些實施例中，caTCR結合於除PSMA外之抗原。在根據上述任何實施例(或如適用於上述任何實施例)之一些實施例中，抗PSMA構築體包含SEQ ID NO 37中闡述之胺基酸序列。在根據上述任何實施例(或如適用於上述任何實施例)之一些實施例中，抗PSMA構築體包含SEQ ID NO 38中闡述之胺基酸序列。

【0015】 在根據上述任何實施例(或如適用於上述任何實施例)之一些實施例中，抗PSMA構築體結合於效應分子。在根據上述任何實施例(或如適用於上述任何實施例)之一些實施例中，效應分子為選自由以下組成之群的治療劑：藥物、毒素、放射性同位素、蛋白質、肽及核酸。在根據上述任何實施例(或如適用於上述任何實施例)之一些實施例中，治療劑為藥物或毒素。在根據上述任何實施例(或如適用於上述任何實施例)之一

些實施例中，效應分子為可偵測標記。

【0016】 在本發明之另一態樣中，提供一種效應細胞，其經編碼根據(或如適用於)上述任何實施例之抗PSMA CAR或根據(或如適用於)上述任何實施例之抗PSMA caTCR的一或多種核酸進行基因修飾。在根據上述任何實施例(或如適用於上述任何實施例)之一些實施例中，編碼抗PSMA CAR或抗PSMA caTCR之一或多種核酸亦編碼包含結合目標抗原之配位體結合模組之CSR。在根據上述任何實施例(或如適用於上述任何實施例)之一些實施例中，效應細胞經編碼包含結合目標抗原之配位體結合模組之CSR的一或多種其他核酸進行基因修飾。在根據上述任何實施例(或如適用於上述任何實施例)之一些實施例中，目標抗原為PSMA。在根據上述任何實施例(或如適用於上述任何實施例)之一些實施例中，目標抗原為除PSMA外之抗原。在根據上述任何實施例(或如適用於上述任何實施例)之一些實施例中，編碼抗PSMA CAR或抗PSMA caTCR之一或多種核酸亦編碼包含結合目標抗原之第一scFv的串聯scFv。在根據上述任何實施例(或如適用於上述任何實施例)之一些實施例中，效應細胞經編碼包含結合目標抗原之第一scFv之串聯scFv的一或多種其他核酸進行基因修飾。在根據上述任何實施例(或如適用於上述任何實施例)之一些實施例中，目標抗原為PSMA。在根據上述任何實施例(或如適用於上述任何實施例)之一些實施例中，目標為除PSMA外之抗原。在根據上述任何實施例(或如適用於上述任何實施例)之一些實施例中，提供一種效應細胞，其經編碼根據(或如適用於)上述任何實施例之抗PSMA串聯scFv或根據(或如適用於)上述任何實施例之抗PSMA CSR之一或多種核酸進行基因修飾。在根據上述任何實施例(或如適用於上述任何實施例)之一些實施例中，編碼抗PSMA串聯scFv或

抗PSMA CSR之一或多種核酸亦編碼CAR。在根據上述任何實施例(或如適用於上述任何實施例)之一些實施例中，效應細胞經一或多種編碼CAR之其他核酸進行基因修飾。在根據上述任何實施例(或如適用於上述任何實施例)之一些實施例中，CAR特異性結合PSMA。在根據上述任何實施例(或如適用於上述任何實施例)之一些實施例中，CAR特異性結合除PSMA外之抗原。在根據上述任何實施例(或如適用於上述任何實施例)之一些實施例中，編碼抗PSMA串聯scFv或抗PSMA CSR之一或多種核酸亦編碼caTCR。在根據上述任何實施例(或如適用於上述任何實施例)之一些實施例中，效應細胞經編碼caTCR之一或多種其他核酸進行基因修飾。在根據上述任何實施例(或如適用於上述任何實施例)之一些實施例中，caTCR特異性結合PSMA。在根據上述任何實施例(或如適用於上述任何實施例)之一些實施例中，caTCR特異性結合除PSMA外之抗原。在根據上述任何實施例(或如適用於上述任何實施例)之一些實施例中，效應細胞為免疫細胞。在根據上述任何實施例(或如適用於上述任何實施例)之一些實施例中，免疫細胞為T細胞。在根據上述任何實施例(或如適用於上述任何實施例)之一些實施例中，T細胞為細胞毒性T細胞、輔助T細胞或自然殺手T細胞。

【0017】 在本發明之另一態樣中，提供一種產生效應細胞之方法，其包含用編碼根據(或如適用於)上述任何實施例之抗PSMA CAR或根據(或如適用於)上述任何實施例之抗PSMA caTCR的一或多種核酸對細胞進行基因修飾。在根據上述任何實施例(或如適用於上述任何實施例)之一些實施例中，編碼抗PSMA CAR或抗PSMA caTCR之一或多種核酸亦編碼包含結合目標抗原之配位體結合模組之CSR。在根據上述任何實施例(或

如適用於上述任何實施例)之一些實施例中，該方法包含進一步用編碼包含結合目標抗原之配位體結合模組之CSR的一或多種其他核酸對細胞進行基因修飾。在根據上述任何實施例(或如適用於上述任何實施例)之一些實施例中，目標抗原為PSMA。在根據上述任何實施例(或如適用於上述任何實施例)之一些實施例中，目標抗原為除PSMA外之抗原。在根據上述任何實施例(或如適用於上述任何實施例)之一些實施例中，編碼抗PSMA CAR或抗PSMA caTCR之一或多種核酸亦編碼包含結合目標抗原之第一scFv的串聯scFv。在根據上述任何實施例(或如適用於上述任何實施例)之一些實施例中，該方法包含進一步用編碼包含結合目標抗原之第一scFv之串聯scFv的一或多種其他核酸對細胞進行基因修飾。在根據上述任何實施例(或如適用於上述任何實施例)之一些實施例中，目標抗原為PSMA。在根據上述任何實施例(或如適用於上述任何實施例)之一些實施例中，目標為除PSMA外之抗原。在根據上述任何實施例(或如適用於上述任何實施例)之一些實施例中，提供一種產生效應細胞之方法，其包含用編碼根據(或如適用於)上述任何實施例之抗PSMA 串聯scFv或根據(或如適用於)上述任何實施例之抗PSMA CSR之一或多種核酸對細胞進行基因修飾。在根據上述任何實施例(或如適用於上述任何實施例)之一些實施例中，編碼抗PSMA串聯scFv或抗PSMA CSR之一或多種核酸亦編碼CAR。在根據上述任何實施例(或如適用於上述任何實施例)之一些實施例中，該方法包含進一步用編碼CAR之一或多種其他核酸對細胞進行基因修飾。在根據上述任何實施例(或如適用於上述任何實施例)之一些實施例中，CAR特異性結合PSMA。在根據上述任何實施例(或如適用於上述任何實施例)之一些實施例中，CAR特異性結合除PSMA外之抗原。在根據上述任何實施例(或如

適用於上述任何實施例)之一些實施例中，編碼抗PSMA CAR或抗PSMA caTCR之一或多種核酸亦編碼caTCR。在根據上述任何實施例(或如適用於上述任何實施例)之一些實施例中，該方法包含進一步用編碼caTCR之一或多種其他核酸對細胞進行基因修飾。在根據上述任何實施例(或如適用於上述任何實施例)之一些實施例中，caTCR特異性結合PSMA。在根據上述任何實施例(或如適用於上述任何實施例)之一些實施例中，caTCR特異性結合除PSMA外之抗原。在根據上述任何實施例(或如適用於上述任何實施例)之一些實施例中，效應細胞為免疫細胞。在根據上述任何實施例(或如適用於上述任何實施例)之一些實施例中，免疫細胞為T細胞。在根據上述任何實施例(或如適用於上述任何實施例)之一些實施例中，T細胞為細胞毒性T細胞、輔助T細胞或自然殺手T細胞。

【0018】 在本發明之另一態樣中，提供編碼根據(或如適用於)上述任何實施例之抗PSMA構築體之多肽部分的核酸。亦提供一種載體，其包含根據(或如適用於)上述任何實施例之核酸。亦提供一種宿主細胞，其包含根據(或如適用於)上述任何實施例之核酸或載體。

【0019】 亦提供一種製造根據(或如適用於)上述任何實施例之抗PSMA構築體之方法，其包含在表現抗PSMA構築體之條件下培養根據(或如適用於)上述任何實施例之宿主細胞，且回收由宿主細胞產生之抗PSMA構築體。

【0020】 在本發明之另一態樣中，提供一種醫藥組合物，其包含根據(或如適用於)上述任何實施例之抗PSMA構築體、根據(或如適用於)上述任何實施例之效應細胞、根據(或如適用於)上述任何實施例之核酸或根據(或如適用於)上述任何實施例之載體及醫藥學上可接受之載劑。

【0021】 在本發明之另一態樣中，提供一種套組，其包含根據(或如適用於)上述任何實施例之抗PSMA構築體、根據(或如適用於)上述任何實施例之效應細胞、根據(或如適用於)上述任何實施例之核酸、根據(或如適用於)上述任何實施例之載體及/或根據(或如適用於)上述任何實施例之宿主細胞。

【0022】 本發明之另一態樣提供一種偵測樣品中之PSMA之方法，其包含使該樣品與結合於可偵測標記之根據(或如適用於)上述任何實施例之抗PSMA構築體接觸，且偵測該標記之存在。在根據上述任何實施例(或如適用於上述任何實施例)之一些實施例中，假定樣品包含表現PSMA之細胞。

【0023】 本發明之另一態樣提供一種治療患有PSMA相關疾病或病症之個體的方法，其包含向該個體投與有效量之根據(或如適用於)上述任何實施例之醫藥組合物。在根據上述任何實施例(或如適用於上述任何實施例)之一些實施例中，提供一種治療患有PSMA相關疾病或病症之個體的方法，其包含向該個體投與經編碼根據(如適用於)上述任何實施例之抗PSMA CAR或根據(如適用於)上述任何實施例之抗PSMA caTCR之一或多種核酸進行基因修飾的效應細胞。在根據上述任何實施例(或如適用於上述任何實施例)之一些實施例中，該方法包含在投與前用一或多種核酸對效應細胞進行基因修飾。在根據上述任何實施例(或如適用於上述任何實施例)之一些實施例中，編碼抗PSMA CAR或抗PSMA caTCR之一或多種核酸亦編碼CSR或串聯scFv。在根據上述任何實施例(或如適用於上述任何實施例)之一些實施例中，該方法包含進一步用編碼CSR或串聯scFv之一或多種其他核酸對效應細胞進行基因修飾。在根據上述任何實施例(或

如適用於上述任何實施例)之一些實施例中，串聯scFv特異性結合PSMA。在根據上述任何實施例(或如適用於上述任何實施例)之一些實施例中，串聯scFv特異性結合除PSMA外之抗原。在根據上述任何實施例(或如適用於上述任何實施例)之一些實施例中，CSR特異性結合PSMA。在根據上述任何實施例(或如適用於上述任何實施例)之一些實施例中，CSR特異性結合除PSMA外之抗原。在根據上述任何實施例(或如適用於上述任何實施例)之一些實施例中，提供一種治療患有PSMA相關疾病或病症之個體的方法，其包含向該個體投與經編碼根據(或如適用於)上述任何實施例之抗PSMA串聯scFv或根據(或如適用於)上述任何實施例之抗PSMA CSR之一或多種核酸進行基因修飾的效應細胞。在根據上述任何實施例(或如適用於上述任何實施例)之一些實施例中，該方法包含在投與前用一或多種核酸對效應細胞進行基因修飾。在根據上述任何實施例(或如適用於上述任何實施例)之一些實施例中，編碼抗PSMA CSR或抗PSMA串聯scFv之一或多種核酸亦編碼CAR或caTCR。在根據上述任何實施例(或如適用於上述任何實施例)之一些實施例中，該方法包含進一步用編碼CAR或caTCR之一或多種其他核酸對效應細胞進行基因修飾。在根據上述任何實施例(或如適用於上述任何實施例)之一些實施例中，CAR特異性結合PSMA。在根據上述任何實施例(或如適用於上述任何實施例)之一些實施例中，CAR特異性結合除PSMA外之抗原。在根據上述任何實施例(或如適用於上述任何實施例)之一些實施例中，caTCR特異性結合PSMA。在根據上述任何實施例(或如適用於上述任何實施例)之一些實施例中，caTCR特異性結合除PSMA外之抗原。在根據上述任何實施例(或如適用於上述任何實施例)之一些實施例中，效應細胞為免疫細胞。在根據上述

任何實施例(或如適用於上述任何實施例)之一些實施例中，免疫細胞為T細胞。在根據上述任何實施例(或如適用於上述任何實施例)之一些實施例中，T細胞為細胞毒性T細胞、輔助T細胞或自然殺手T細胞。在根據上述任何實施例(或如適用於上述任何實施例)之一些實施例中，該方法進一步包含在對效應細胞進行基因修飾及投與前自個體獲得效應細胞。在根據上述任何實施例(或如適用於上述任何實施例)之一些實施例中，效應細胞所獲自之個體為投與經基因修飾之效應細胞的個體。在根據上述任何實施例(或如適用於上述任何實施例)之一些實施例中，效應細胞所獲自之個體不為投與經基因修飾之效應細胞的個體。在根據上述任何實施例(或如適用於上述任何實施例)之一些實施例中，經基因修飾之效應細胞與投與經基因修飾之效應細胞的個體係同種異體的。在根據上述任何實施例(或如適用於上述任何實施例)之一些實施例中，經基因修飾之效應細胞與投與經基因修飾之效應細胞的個體係同基因型的。在根據上述任何實施例(或如適用於上述任何實施例)之一些實施例中，經基因修飾之效應細胞與投與經基因修飾之效應細胞的個體係異種的。在根據上述任何實施例(或如適用於上述任何實施例)之一些實施例中，治療患有PSMA相關疾病或病症之個體的方法包含向該個體施予其他療法。在根據上述任何實施例(或如適用於上述任何實施例)之一些實施例中，PSMA相關疾病或病症為癌症。在根據上述任何實施例(或如適用於上述任何實施例)之一些實施例中，癌症係選自由以下組成之群：前列腺癌、腎癌細胞、子宮癌及肝癌。在根據上述任何實施例(或如適用於上述任何實施例)之一些實施例中，癌症為前列腺癌。在根據上述任何實施例(或如適用於上述任何實施例)之一些實施例中，前列腺癌為激素難治性前列腺癌或轉移性前列腺癌。在根據

上述任何實施例(或如適用於上述任何實施例)之一些實施例中，癌症為腎癌。在根據上述任何實施例(或如適用於上述任何實施例)之一些實施例中，腎癌為透明細胞腎細胞癌(CCRCC)。在根據上述任何實施例(或如適用於上述任何實施例)之一些實施例中，患有PSMA相關疾病或病症之個體為哺乳動物。在根據上述任何實施例(或如適用於上述任何實施例)之一些實施例中，哺乳動物為人類。

【0024】 本發明之另一態樣提供一種診斷懷疑患有PSMA相關疾病或病症之個體的方法，其包含：a)向該個體投與有效量的結合於可偵測標記之根據(或如適用於)上述任何實施例之抗PSMA構築體；以及b)確定該個體中標記之水準，其中標記之水準超過臨限值水準指示該個體患有PSMA相關疾病或病症。在根據上述任何實施例(或如適用於上述任何實施例)之一些實施例中，提供一種診斷懷疑患有PSMA相關疾病或病症之個體的方法，其包含：a)使來源於該個體之樣品與結合於可偵測標記之根據(或如適用於)上述任何實施例之抗PSMA構築體接觸；以及b)確定樣品中與抗PSMA構築體結合之細胞之數目，其中與抗PSMA構築體結合之細胞之數目的值指示該個體患有PSMA相關疾病或病症。在根據上述任何實施例(或如適用於上述任何實施例)之一些實施例中，PSMA相關疾病或病症為癌症。在根據上述任何實施例(或如適用於上述任何實施例)之一些實施例中，癌症係選自由以下組成之群：前列腺癌、腎癌細胞、子宮癌及肝癌。在根據上述任何實施例(或如適用於上述任何實施例)之一些實施例中，癌症為前列腺癌。在根據上述任何實施例(或如適用於上述任何實施例)之一些實施例中，前列腺癌為激素難治性前列腺癌或轉移性前列腺癌。在根據上述任何實施例(或如適用於上述任何實施例)之一些實施例

中，癌症為腎癌。在根據上述任何實施例(或如適用於上述任何實施例)之一些實施例中，腎癌為透明細胞腎細胞癌(CCRCC)。在根據上述任何實施例(或如適用於上述任何實施例)之一些實施例中，懷疑患有與PSMA表現、異常表現及/或異常活性相關之疾病或病症的個體為哺乳動物。在根據上述任何實施例(或如適用於上述任何實施例)之一些實施例中，哺乳動物為人類。

【圖式簡單說明】

【0025】 **圖**1展示用於評定噬菌體純系A及B與PSMA陽性及PSMA陰性細胞之結合的流動式細胞量測術實驗之結果。

【0026】 **圖**2展示用於評定表現包含來源於純系A或純系B之scFv部分之CAR的T細胞對目標細胞之特異性殺死的實驗結果。

【0027】 **圖**3展示用於評定表現包含來源於純系A或純系B之scFv部分之CAR的T細胞的特異性IFNγ釋放的實驗結果。

【0028】 **圖**4提供例示性caTCR之示意性描繪。Fab片段來源於純系A或純系B。

【0029】 **圖**5展示證實純系A及純系B可呈多種受體組態(例如CAR或caTCR+CSR)使用以刺激回應於抗原之T細胞增殖的流動式細胞量測術實驗之結果。

【0030】 **圖**6展示用於評定表現呈不同抗PSMA構築體組態及構築體組合之純系A及/或純系B之T細胞對三種$PSMA^+$目標細胞株之特異性殺死的實驗的結果。

【0031】 **圖**7展示用於評定表現呈不同抗PSMA構築體組態及構築體組合之純系A及/或純系B之T細胞對三種$PSMA^+$目標細胞株之特異性殺死

的其他實驗的結果。

【0032】 **圖**8展示用於評定表現呈不同抗PSMA構築體組態及構築體組合之純系A及/或純系B之T細胞對兩種$PSMA^+$目標細胞株之特異性殺死的實驗的結果。

【實施方式】

相關申請案之交叉參考

【0033】 本申請案主張2018年6月18日申請之美國臨時申請案第62/686,605號的優先權，所述申請案之內容以全文引用之方式併入本文中。

序列表以ASCII正文檔案形式提交

【0034】 以ASCII正文檔案提交之以下內容以全文引用之方式併入本文中：電腦可讀形式(CRF)之序列表(檔案名稱：750042001541SEQLIST.TXT，記錄日期：2019年6月14日，大小：487 KB)。

【0035】 本申請案提供經分離之構築體(在本文中稱為「抗PSMA構築體」)，其包含特異性結合於在諸如癌細胞之細胞之表面上表現之前列腺特異性膜抗原或「PSMA」(例如PSMA，諸如人類PSMA)的抗體部分(在本文中稱為「抗PSMA抗體部分」)。抗PSMA構築體允許特異性靶向表現PSMA之細胞(例如在表面上表現PSMA之細胞)，諸如表現(或過度表現) PSMA之疾病細胞。當呈由T細胞表現之嵌合抗原受體(CAR)或嵌合抗體-T細胞受體構築體(caTCR)存在時，抗PSMA抗體部分特異性重新引導人類T細胞，從而殺死表現PSMA之目標細胞(例如癌細胞)。此外，當與可偵測標記融合時，抗PSMA抗體部分可用於目測表現PSMA之細胞之數

目及定位的變化。此類資訊又可用於診斷及/或預測PSMA相關疾病或病症。

【0036】本申請案提供包含特異性結合於PSMA (例如在諸如癌細胞之細胞之表面上表現的PSMA)之抗體部分的構築體(諸如經分離之構築體)。例示性構築體包括(但不限於)例如全長抗PSMA抗體、多特異性抗PSMA構築體(諸如雙特異性抗PSMA抗體)、抗PSMA嵌合抗原受體(「CAR」)、抗PSMA嵌合抗體-T細胞受體構築體(caTCR)、抗PSMA嵌合信號傳導受體(CSR)、抗PSMA免疫結合物以及其他構築體，如下文更詳細地描述。本文所述之構築體中之每一者展示對天然形式(例如在諸如癌細胞之細胞之表面上表現)之人類PSMA具有高特異性。

【0037】本申請案亦提供編碼本文所述之抗PSMA構築體(或其多肽部分)的核酸。

【0038】本文亦提供包含本文所述之抗PSMA構築體或表現本文所述之抗PSMA構築體或與其相關之效應細胞(諸如表現抗PSMA CAR、抗PSMA caTCR或抗PSMA嵌合信號傳導受體(CSR)之T細胞)的組合物(諸如醫藥組合物或調配物)。

【0039】本申請案亦提供製造及使用抗PSMA構築體(或表現抗PSMA構築體或與抗PSMA構築體相關之效應細胞)之方法，以治療、達成診斷目的、達成預後目的及包括於適用於PSMA相關之疾病及病症之治療、診斷及/或預後的套組及製品中。

定義

【0040】詳細描述所揭示實施例之前，應瞭解本發明不限於特定組合物或生物系統，其當然可變化。亦應瞭解，本文所用之術語僅出於描述

特定實施例之目的且不意欲為限制性的。

【0041】 如在本說明書及隨附申請專利範圍中所用，除非文中另外明確指示，否則單數形式「一(a/an)」及「該(the)」包括複數個指示物。因此，舉例而言，提及「分子」視情況包括兩個或更多個此類分子之組合及其類似物。

【0042】 如本文所用，除非另有指示，否則「前列腺特異性膜抗原」或「PSMA」係指來自任何脊椎動物來源，包括哺乳動物，諸如靈長類動物(例如人類、非人類靈長類動物(例如食蟹獼猴或恆河猴))及嚙齒動物(例如小鼠及大鼠)之任何天然PSMA。該術語涵蓋「全長」之未加工之PSMA以及在細胞中加工所產生之任何形式之PSMA。該術語亦涵蓋天然存在之PSMA變異體，例如剪接變異體、對偶基因變異體及同功異型物。PSMA為最初由鼠類單株抗體(mAb) 7E11-C5.3表徵之II型膜蛋白且在前列腺組織之所有形式(包括癌瘤)中表現。PSMA蛋白具有3部分結構：19個胺基酸之內部部分、24個胺基酸之跨膜部分及707個胺基酸之外部部分(例如胞外結構域)。人類PSMA之一例示性胺基酸序列為

MWNLLHETDSAVATARRPRWLCAGALVLAGGFFLLGFLFGWFIKSSNEATNITPKHNMKAFLDELKAENIKKFLYNFTQIP
HLAGTEQNFQLAKQIQSQWKEFGLDSVELAHYDVLLSYPNKTHPNYISIINEDGNEIFNTSLFEPPPPGYENVSDIVPPFSAFS
PQGMPEGDLVYVNYARTEDFFKLERDMKINCSGKIVIARYGKVFRGNKVKNAQLAGAKGVILYSDPADYFAPGVKSYPDG
WNLPGGGVQRGNILNLNGAGDPLTPGYPANEYAYRRGIAEAVGLPSIPVHPIGYYDAQKLLEKMGGSAPPDSSWRGSLKVP
YNVGPGFTGNFSTQKVKMHIHSTNEVTRIYNVIGTLRGAVEPDRYVILGGHRDSWVFGGIDPQSGAAVVHEIVRSFGTLKK
EGWRPRRTILFASWDAEEFGLLGSTEWAEENSRLLQERGVAYINADSSIEGNYTLRVDCTPLMYSLVHNLTKELKSPDEGFE
GKSLYESWTKKSPSPEFSGMPRISKLGSGNDFEVFFQRLGIASGRARYTKNWETNKFSGYPLYHSVYETYELVEKFYDPMF
KYHLTVAQVRGGMVFELANSIVLPFDCRDYAVVLRKYADKIYSISMKHPQEMKTYSVSFDSLFSAVKNFTEIASKFSERLQ
DFDKSNPIVLRMMNDQLMFLERAFIDPLGLPDRPFYRHVIYAPSSHNKYAGESFPGIYDALFDIESKVDPSKAWGEVKRQIY
VAAFTVQAAAETLSEVA **(SEQ ID NO: 43)**。

【0043】 人類PSMA之胞外結構域的一例示性胺基酸序列為

KSSNEATNITPKHNMKAFLDELKAENIKKFLYNFTQIPHLAGTEQNFQLAKQIQSQWKEFGLDSVELAHYDVLLSYPNKTHP
NYISIINEDGNEIFNTSLFEPPPPGYENVSDIVPPFSAFSPQGMPEGDLVYVNYARTEDFFKLERDMKINCSGKIVIARYGKVFR
GNKVKNAQLAGAKGVILYSDPADYFAPGVKSYPDGWNLPGGGVQRGNILNLNGAGDPLTPGYPANEYAYRRGIAEAVGL

PSIPVHPIGYYDAQKLLEKMGGSAPPDSSWRGSLKVPYNVGPGFTGNFSTQKVKMHIHSTNEVTRIYNVIGTLRGAVEPDRY
VILGGHRDSWVFGGIDPQSGAAVVHEIVRSFGTLKKEGWRPRRTILFASWDAEEFGLLGSTEWAEENSRLLQERGVAYINA
DSSIEGNYTLRVDCTPLMYSLVHNLTKELKSPDEGFEGKSLYESWTKKSPSPEFSGMPRISKLGSGNDFEVFFQRLGIASGRA
RYTKNWETNKFSGYPLYHSVYETYELVEKFYDPMFKYHLTVAQVRGGMVFELANSIVLPFDCRDYAVVLRKYADKIYSIS
MKHPQEMKTYSVSFDSLFSAVKNFTEIASKFSERLQDFDKSNPIVLRMMNDQLMFLERAFIDPLGLPDRPFYRHVIYAPSSH
NKYAGESFPGIYDALFDIESKVDPSKAWGEVKRQIYVAAFTVQAAAETLSEVA **(SEQ ID NO: 44)**。

【0044】 如本文所用，「治療(treatment)」或「治療(treating)」為用於獲得有益或期望結果(包括臨床結果)之方法。出於本申請案之目的，有益或期望臨床結果包括(但不限於)以下中之一或多者：緩解一或多種由疾病產生之症狀、降低疾病程度、使疾病穩定化(例如預防或延遲疾病惡化)、預防或延遲疾病擴散(例如轉移)、預防或延遲疾病復發、延遲或減緩疾病進展、改善疾病病況、提供疾病緩解(部分或完全)、減少治療疾病所需之一或多種其他藥物之劑量、延遲疾病進展、增加或改善生活品質、增加體重增長及/或延長存活期。「治療」亦涵蓋癌症之病理性結果(諸如腫瘤體積)降低。本文所提供之方法涵蓋此等治療態樣中之任一或多者。

【0045】 術語「復發(recurrence)」、「復發(relapse)」「復發(relapsed)」係指癌症或疾病在疾病消失之臨床評估之後的恢復。遠端癌轉移或局部復發之診斷可視為復發。

【0046】 術語「難治性」或「抵抗性」係指對治療無反應之癌症或疾病。

【0047】 如關於T細胞在本文所用之「活化」係指經充分刺激而誘導可偵測細胞增殖之T細胞狀態。活化亦可誘導細胞介素產生且產生可偵測之效應功能。

【0048】 術語「抗體部分」包括全長抗體及其抗原結合片段。全長抗體包含兩條重鏈及兩條輕鏈。輕鏈及重鏈之可變區負責抗原結合。每條鏈中之可變區一般包含三個高變環，稱為互補決定區(CDR)(輕鏈(LC)

CDR，包括CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；重鏈(HC) CDR，包括CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3)。本文所揭示之抗體及抗原結合片段之CDR邊界可藉由Kabat、Chothia或Al-Lazikani公約(Al-Lazikani 1997；Chothia 1985；Chothia 1987；Chothia 1989；Kabat 1987；Kabat 1991)界定或鑑別。重鏈或輕鏈之三個CDR插入於稱為構架區(FR)之側接伸長部之間，該等構架區比CDR更高度保守且形成支撐高變環之架構。重鏈及輕鏈之恆定區不參與抗原結合，但展現各種效應功能。抗體基於其重鏈恆定區之胺基酸序列分類。抗體之五種主要類別或同型為IgA、IgD、IgE、IgG及IgM，其特徵為分別存在α、δ、ε、γ及μ重鏈。若干主要抗體類別分成如下子類：lgG1 (γ1重鏈)、lgG2 (γ2重鏈)、lgG3 (γ3重鏈)、lgG4 (γ4重鏈)、lgA1 (α1重鏈)或lgA2 (α2重鏈)。

【0049】 如本文所用，術語「抗原結合片段」係指包括(但不限於)例如以下之抗體片段：雙價抗體、Fab、Fab'、F(ab')2、Fv片段、二硫鍵穩定化之Fv片段(dsFv)、(dsFv)2、雙特異性dsFv(dsFv-dsFv')、二硫鍵穩定化之雙價抗體(ds雙價抗體)、單鏈抗體分子(scFv)、scFv二聚體(二價雙價抗體)、由包含一或多個CDR之抗體的一部分形成之多特異性抗體、駱駝單域抗體、奈米抗體、域抗體、二價域抗體或結合於抗原但不包含完整抗體結構之任何其他抗體片段。抗原結合片段能夠結合於與親本抗體或親本抗體片段(例如親本scFv)所結合抗原相同之抗原。在一些實施例中，抗原結合片段可包含接枝至來自一或多種不同人類抗體之構架區的來自特定人類抗體之一或多種CDR。

【0050】 如本文所用之術語「抗原決定基」係指抗體或抗體部分所結合之抗原上之一組特定原子或胺基酸。若兩種抗體或抗體部分對抗原展

現競爭性結合，則其可結合抗原內相同抗原決定基(或重疊抗原決定基)。

【0051】 如本文所用，在存在等莫耳濃度之第一抗體部分下當第一抗體部分抑制第二抗體部分與PSMA之結合達至少約50% (諸如至少約55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、98%或99%中之任一者)時第一抗體部分與第二抗體部分「競爭」結合於PSMA，或反之亦然。基於交叉競爭對抗體「分箱(binning)」之高通量方法描述於PCT公開案第第WO 03/48731號中。

【0052】 如本文所用，術語「特異性結合」或「對……具有特異性」係指可量測及可再現之相互作用(諸如目標與抗體或抗體部分之間的結合)，其決定在分子(包括生物分子)之非均勻群體存在下目標是否存在。舉例而言，特異性結合於目標(其可為抗原決定基)之抗體或抗體部分為與其與其他目標之結合相比，以更大親和力、親合力、更容易及/或以更長持續時間結合此目標之抗體或抗體部分。在一些實施例中，特異性結合於抗原之抗體或抗體部分以其對其他目標之結合親和力的至少約10倍與抗原之一或多個抗原決定子(例如，PSMA胞外結構域上之抗原決定基)反應。

【0053】 如本文所用，「經分離」之抗PSMA構築體係指(1)與自然界中發現之蛋白質無關，(2)不含來自相同來源之其他蛋白質，(3)由來自不同物種之細胞表現，或(4)不存在於自然界中之抗PSMA構築體。

【0054】 如本文所用之術語「經分離之核酸」欲意謂基因組核酸、cDNA或合成來源之核酸或其某一組合之核酸，藉助於其來源，「經分離之核酸」(1)與在自然界中發現「經分離之核酸」之聚核苷酸整個或一部分不相關聯，(2)可操作地連接於在自然界中不與其連接之聚核苷酸，或

(3)在自然界中不作為較大序列之一部分存在。

【0055】 如本文所用，術語「CDR」或「互補決定區」欲意謂在重鏈與輕鏈多肽之可變區內發現的非鄰接抗原組合位點。此等特定區域已描述於Kabat等人，J. Biol. Chem. 252:6609-6616 (1977)；Kabat等人，U.S. Dept. of Health and Human Services, 「Sequences of proteins of immunological interest」 (1991)；Chothia等人，J. Mol. Biol. 196:901-917 (1987)；及MacCallum等人，J. Mol. Biol. 262:732-745 (1996)，其中在彼此比較時該等定義包括重疊胺基酸殘基或亞群。儘管如此，應用任一定義來提及抗體或接枝抗體之CDR或其變體意欲屬於如本文所定義及使用之術語的範疇。涵蓋如上文所引用之各參考文獻所定義之CDR的胺基酸殘基闡述於下***表1***中，作為比較。

表1：CDR定義

	Kabat[1]	**Chothia[2]**	**MacCallum[3]**	**IMGT[4]**	**AHo[5]**
V_H CDR1	31-35	26-32	30-35	27-38	25-40
V_H CDR2	50-65	53-55	47-58	56-65	58-77
V_H CDR3	95-102	96-101	93-101	105-117	109-137
V_L CDR1	24-34	26-32	30-36	27-38	25-40
V_L CDR2	50-56	50-52	46-55	56-65	58-77
V_L CDR3	89-97	91-96	89-96	105-117	109-137

[1]殘基編號遵循以下命名法：Kabat等人，*J. Biol. Chem.* 252:6609-6616 (1977)；Kabat等人，*U.S. Dept. of Health and Human Services*, 「Sequences of proteins of immunological interest」 (1991)。

[2]殘基編號遵循以下命名法：Chothia等人，*J. Mol. Biol.* 196:901-917 (1987)；Al-Lazikani B.等人，*J. Mol. Biol.*, 273: 927-948 (1997)。

[3]殘基編號遵循以下命名法：MacCallum等人，*J. Mol. Biol.* 262:732-745 (1996)；Abhinandan及Martin, *Mol. Immunol.*, 45: 3832-3839 (2008)。

[4]殘基編號遵循以下命名法：Lefranc M.P.等人，*Dev. Comp. Immunol.*, 27: 55-77 (2003)；及Honegger及Plückthun, *J. Mol. Biol.*, 309:657-670 (2001)。

[5]殘基編號遵循以下命名法：Honegger及Plückthun, *J. Mol. Biol.*, 309:657-670 (2001)。

【0056】 術語「嵌合抗體」係指其中重鏈及/或輕鏈之一部分與來源於特定物種或屬於特定抗體類別或子類別之抗體中的對應序列一致或同源，而鏈之剩餘部分與來源於另一物種或屬於另一抗體類別或子類別之抗體中的對應序列一致或同源的抗體，以及此類抗體之片段，只要其展現所關注之生物活性(例如結合於例如癌細胞之細胞之表面上的PSMA、諸如人類PSMA)(參見美國專利第4,816,567號；及Morrison等人，*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 81:6851-6855 (1984))。

【0057】 在提及抗體或抗體部分時術語「半合成」意謂該抗體或抗體部分具有一或多個天然存在之序列及一或多個非天然存在之(亦即合成)序列或胺基酸。

【0058】 「Fv」為含有完整抗原識別及抗原結合位點之最小抗體片段。此片段由緊密、非共價締合之一個重鏈可變區域與一個輕鏈可變區域之二聚體組成。由此兩個域之摺疊產生六個高變環(各來自重鏈及輕鏈之3個環)，其促進胺基酸殘基之抗原結合且賦予抗體以抗原結合特異性。然而，即使單一可變域(或僅包含三個特異性針對抗原之CDR之Fv之一半)能夠識別及結合抗原，但親和力比整個結合位點低。

【0059】 「單鏈Fv」(亦縮寫為「sFv」或「scFv」)為包含連接成單一多肽鏈中之V_H及V_L抗體結構域的抗體片段。在一些實施例中，scFv

多肽進一步包含介於V_H與V_L結構域之間的多肽連接子，其使得scFv能夠形成用於抗原結合的所需結構。關於scFv之綜述，參見Pluckthün, *The Pharmacology of Monoclonal Antibodies*, 第113卷, Rosenburg及Moore編輯, Springer-Verlag, New York, 第269-315頁(1994)。

【0060】 術語「雙價抗體」係指如下製備之小抗體片段：通常用V_H與V_L結構域之間的短連接子(諸如約5至約10個殘基)構築scFv片段(參見先前段落)，以使得達成V結構域之鏈間而非鏈內配對，從而產生二價片段，亦即具有兩個抗原結合位點之片段。雙特異性雙價抗體為兩個「交叉」scFv片段之雜二聚體，其中兩個抗體之V_H及V_L域存在於不同多肽鏈上。雙價抗體更充分地描述於例如EP 404,097；WO 93/11161；及Hollinger等人，*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 90:6444-6448 (1993)。

【0061】 非人類(例如嚙齒動物)抗體之「人類化」形式為含有源自非人類抗體之最小序列之嵌合抗體。大部分情況下，人類化抗體為其中來自接受者之互補決定區(CDR)之殘基經來自諸如小鼠、大鼠、兔或非人類靈長類動物之非人類物種(供體抗體)之CDR的殘基置換，具有所需抗體特異性、親和力及能力的人類免疫球蛋白(接受者抗體)。在一些情況下，人類免疫球蛋白之構架區(FR)殘基經相應非人類殘基置換。此外，人類化抗體可包含在接受者抗體或供者抗體中未發現之殘基。進行此等修飾以進一步優化抗體效能(例如針對目標抗原之親和力)。一般而言，人類化抗體將包含至少一個且通常兩個可變域中的基本上所有，其中所有或基本上所有高變環對應於非人類免疫球蛋白之高變環且所有或基本上所有FR為人類免疫球蛋白序列之FR。人類化抗體視情況亦將包含免疫球蛋白恆定區(Fc)、通常人類免疫球蛋白之恆定區的至少一部分。關於其他細節，參見

Jones等人，*Nature* 321:522-525 (1986)；Riechmann等人，*Nature* 332:323-329 (1988)；及Presta, *Curr. Op. Struct. Biol.* 2:593-596 (1992)。

【0062】關於本文中鑑別之多肽及抗體序列的「胺基酸序列一致性百分比(%)」或「同源性」定義為在考慮任何保守取代作為序列一致性之一部分下對序列進行比對後，候選序列中與所比較多肽中之胺基酸殘基一致之胺基酸殘基的百分比。出於測定胺基酸序列一致性百分比目的之比對可以此項技術中之技能範圍內的各種方式達成，例如使用公開可獲得之電腦軟體，諸如BLAST、BLAST-2、ALIGN、Megalign (DNASTAR)或MUSCLE軟體。熟習此項技術者可確定用於量測比對之適當參數，包括在所比較序列之全長內達成最大比對所需的任何算法。然而，出於本文之目的，使用序列比較電腦程式MUSCLE產生胺基酸序列一致性%值(Edgar, R.C., *Nucleic Acids Research* 32(5):1792-1797, 2004；Edgar, R.C., *BMC Bioinformatics* 5(1):113, 2004)。

【0063】術語「Fc受體」或「FcR」用於描述結合於抗體Fc區之受體。在一些實施例中，FcR為結合IgG抗體(γ受體)且包括FcγRI、FcγRII及FcγRIII子類之受體(包括此等受體之對偶基因變異體及交替剪接形式)的FcR。FcγRII受體包括FcγRIIA（「活化受體」)及FcγRIIB（「抑制受體」)，兩者具有相似的胺基酸序列，不同之處主要在於其細胞質域。活化受體FcγRIIA在其細胞質域中含有基於免疫受體酪胺酸之活化基元(ITAM)。抑制受體FcγRIIB在其細胞質域中含有基於免疫受體酪胺酸之抑制基元(ITIM)。(參見評述M. Daëron, *Annu. Rev. Immunol.* 15:203-234 (1997))。該術語包括異型，諸如FcγRIIIA異型：FcγRIIIA-Phe158、

FcγRIIIA-Val158、FcγRIIA-R131及/或FcγRIIA-H131。FcR評述於Ravetch及Kinet, *Annu. Rev. Immunol* 9:457-92 (1991)；Capel等人，*Immunomethods* 4:25-34 (1994)；及de Haas等人，*J. Lab. Clin. Med.* 126:330-41 (1995)。其他FcR，包括將來鑑別之FcR，涵蓋於本文術語「FcR」中。該術語亦包括負責母體IgG轉移至胎兒之新生兒受體FcRn(Guyer等人，*J. Immunol.* 117:587 (1976)及Kim等人，*J. Immunol* . 24:249 (1994))。

【0064】 術語「FcRn」係指新生兒Fc受體(FcRn)。FcRn結構上類似於主要組織相容性複合體(MHC)且由非共價結合於β2-微球蛋白之α鏈組成。新生兒Fc受體FcRn之多種功能評述於Ghetie及Ward (2000) *Annu. Rev. Immunol.* 18, 739-766。FcRn在自母體向幼體被動遞送免疫球蛋白IgG及血清IgG含量調節中起作用。FcRn可充當救助受體，其在細胞內且跨越細胞結合及輸送完整形式之經胞飲IgG，且將其自預設降解路徑挽救。

【0065】 人類IgG Fc區之「CH1結構域」(亦稱作「H1」結構域之「C1」)通常自約胺基酸118延伸至約胺基酸215 (EU編號系統)。

【0066】 「鉸鏈區」一般定義為自人類IgG1之Glu216延伸至Pro230 (Burton, *Molec. Immunol.*22:161-206 (1985))。其他IgG同型之鉸鏈區可藉由將形成重鏈間S-S鍵之第一個半胱胺酸殘基及最後一個半胱胺酸殘基置放在相同位置而與IgG1序列對齊。

【0067】 人類IgG Fc區之「CH2結構域」(亦稱作「H2」結構域之「C2」)通常自約胺基酸231延伸至約胺基酸340。CH2結構域之獨特之處在於其不與另一結構域緊密配對。實際上，兩個N連接之分支鏈碳水化合

物鏈插入於完整天然IgG分子之兩個CH2結構域之間。已推測碳水化合物可為結構域-結構域配對提供替代品且幫助CH2結構域穩定化。Burton, *Molec Immunol.* 22:161-206 (1985)。

【0068】「CH3結構域」(亦稱為「C2」或「H3」結構域)包含C末端殘基至Fc區中之CH2結構域的片段(亦即，自抗體序列之約胺基酸殘基341至C末端，該C末端通常位於IgG之胺基酸殘基446或447)。

【0069】「功能性Fc片段」具有天然序列Fc區之「效應功能」。例示性「效應功能」包括C1q結合；補體依賴性細胞毒性(CDC)；Fc受體結合；抗體依賴性細胞介導之細胞毒性(ADCC)；吞噬作用；下調細胞表面受體(例如B細胞受體；BCR)等。該等效應功能一般需要Fc區與結合域(例如抗體可變域)組合且可使用此項技術中已知之各種分析法來評估。

【0070】具有「經改變」之FcR結合親和力或ADCC活性之變異型IgG Fc的抗體為相較於親本多肽或包含天然序列Fc區之多肽，具有增強或減弱之FcR結合活性(例如FcγR或FcRn)及/或ADCC活性的抗體。「展現」與FcR之「結合增強」之變異型Fc結合至少一種FcR的親和力高於(例如更低的表觀K_d或IC_{50}值)親本多肽或天然序列IgG Fc。根據一些實施例，結合相較於親本多肽提高約3倍，如約5、10、25、50、60、100、150、200或至多500倍中之任一者，或結合提高約25%至1000%。「展現」與FcR之「結合減少」之多肽變體結合至少一種FcR的親和力低於親本多肽(例如較高表觀K_d或較高IC_{50}值)。結合相較於親本多肽之減少可為約40%或更多之結合減少。

【0071】「抗體依賴性細胞介導之細胞毒性」或「ADCC」係指如下細胞毒性形式，其中結合於某些細胞毒性細胞(例如，自然殺手(NK)細

胞、嗜中性粒細胞及巨噬細胞)上存在之受體(FcR)的所分泌Ig使得此等細胞毒性效應細胞能夠特異性地結合於負載抗原之目標細胞及隨後用細胞毒素殺死目標細胞。抗體「武裝」細胞毒性細胞且係此類殺死所絕對需要的。用於介導ADCC之初級細胞NK細胞僅表現FcγRIII，而單核球表現FcγRI、FcγRII及FcγRIII。FcR在造血細胞上之表現概述於Ravetch及Kinet, *Annu. Rev. Immunol* 9:457-92 (1991)之第464頁之表3中。為評估所關注分子之ADCC活性，可進行活體外ADCC分析，諸如美國專利第5,500,362號或第5,821,337號中描述之分析。適用於此類分析之效應細胞包括外周血單核細胞(PBMC)及自然殺手(NK)細胞。或者或另外，可例如在動物模型中，諸如Clynes等人 PNAS (USA) 95:652-656 (1998)中所揭示之動物模型中活體內評估所關注分子之ADCC活性。

【0072】 在人類效應細胞存在下比具有野生型IgG Fc的多肽或親本多肽更有效地「展現增強之ADCC」或介導ADCC的包含變異型Fc區之多肽係當具有變異型Fc區之多肽與具有野生型Fc區之多肽(或親本多肽)的量在分析中基本上相同時，在活體外或活體內實質上更有效地介導ADCC的多肽。一般而言，此類變異體將使用此項技術中已知之任何活體外ADCC分析法鑑別，諸如用於例如在動物模型中測定ADCC活性之分析法或方法等。在一些實施例中，變異體比野生型Fc (或親本多肽)有效約5倍至約100倍(例如約25倍至約50倍)地介導ADCC。

【0073】 「補體依賴性細胞毒性」或「CDC」係指目標細胞在補體存在下溶解。經典補體路徑之活化係由補體系統(C1q)之第一組分結合於(適當子類之)與同源抗原結合之抗體起始。為評估補體活化，可進行CDC分析法，例如如Gazzano-Santoro等人，*J. Immunol. Methods* 202:163

(1996)中所描述。具有改變之Fc區胺基酸序列及增加或減少之C1q結合能力之多肽變異體描述於美國專利第6,194,551B1號及WO99/51642中。彼等專利公開案之內容以引用之方式特別併入本文中。亦參見Idusogie等人*J. Immunol.* 164: 4178-4184 (2000)。

【0074】 除非另外指定，否則「編碼胺基酸序列之核苷酸序列」包括作為彼此之簡併型式且編碼相同胺基酸序列之所有核苷酸序列。片語編碼蛋白質或RNA之核苷酸序列亦可包括內含子，達到編碼蛋白質之核苷酸序列可在一些型式中含有內含子之程度。

【0075】 術語「可操作地連接」係指調控序列與異源核酸序列之間的功能性連接，其導致後者之表現。舉例而言，當第一核酸序列與第二核酸序列處於功能性關係時，第一核酸序列可操作地連接第二核酸序列。舉例而言，若啟動子影響編碼序列之轉錄或表現，則啟動子可操作地連接於編碼序列。一般而言，可操作地連接之DNA序列為連續的，且當需要接合兩個蛋白質編碼區時，在相同閱讀框中。

【0076】 「同源」係指兩個多肽之間或兩個核酸分子之間的序列相似性或序列一致性。當兩個比較序列兩者中之一個位置由相同鹼基或胺基酸單體子單元佔據時，例如若兩個DNA分子中之每一者中的一個位置由腺嘌呤佔據，則該等分子在該位置處同源。兩個序列之間的同源性百分比為由該兩個序列共享之匹配或同源位置之數目除以比較位置之數目×100的函數。舉例而言，若該兩個序列中之10個位置中之6個匹配或同源，則該兩個序列為60%同源。舉例而言，DNA序列ATTGCC與TATGGC共享50%同源性。一般而言，當兩個序列經比對以產生最大同源性時進行比較。

【0077】 如本文所揭示之抗PSMA構築體或組合物的「有效量」為足以進行特定陳述之目的之量。「有效量」可憑經驗及藉由與所述目的相關之已知方法確定。

【0078】 術語「治療有效量」係指如本文所揭示之抗PSMA構築體或組合物有效「治療」個體之疾病或病症的量。在癌症之情況下，治療有效量之如本文所揭示之抗PSMA構築體或組合物可減少癌細胞的數目；減小腫瘤尺寸或重量；抑制(亦即在一定程度上減緩且較佳阻止)癌細胞浸潤至周圍器官中；抑制(亦即在一定程度上減緩且較佳阻止)腫瘤轉移；在一定程度上抑制腫瘤生長；及/或在一定程度上緩解與癌症相關之一或多種症狀。在如本文中所揭示之抗PSMA構築體或組合物可阻止生長及/或殺死現有癌細胞之程度上，其可為細胞生長抑制及/或細胞毒性的。在一些實施例中，治療有效量為生長抑制量。在一些實施例中，治療有效量為延長患者存活之量。在一些實施例中，治療有效量為改善患者之無惡化存活期的量。

【0079】 如本文所用，「醫藥學上可接受」或「藥理學上相容」意謂物質不在生物學上或在其他方面不合需要，例如，該物質可併入至投與患者之醫藥組合物中而不會引起任何顯著不良生物效應或以有害方式與含有其之組合物的任何其他組分相互作用。醫藥學上可接受之載劑或賦形劑較佳滿足毒理學及製造測試之所要求標準及/或包括於美國食品藥物管理局(U.S. Food and Drug administration)製定之非活性成分指南(Inactive Ingredient Guide)中。

【0080】 術語「標記」當在本文中使用時係指可直接或間接與抗PSMA抗體部分結合之可偵測化合物或組合物。標記自身可為可偵測的

(例如放射性同位素標記或螢光標記)，或在酶標記之情況下，可催化受質化合物或組合物的化學改變，此改變為可偵測的。

【0081】 術語「嵌合抗原受體(CAR)」係指一種人工構築之混雜單鏈蛋白質或單鏈多肽，其含有單鏈可變片段(scFv)作為細胞外抗原結合結構域之一部分直接或間接地連接至跨膜結構域(例如TCR跨膜結構域)，跨膜結構域又直接或間接地連接至細胞內免疫細胞(例如T細胞或NK細胞)信號傳導結構域。胞內信號傳導結構域(ISD)包含來自抗原依賴性TCR相關之T細胞活化分子的初級信號傳導序列或初級免疫細胞信號傳導序列，例如CD3ζ、TCRζ、FcRγ、FcRβ、CD3γ、CD3δ、CD3ε、CD5、CD22、CD79a、CD79b或CD66d之胞內結構域之一部分。ISD可進一步包含共刺激信號傳導序列；例如諸如CD27、CD28、4-1BB (CD137)、OX40、CD30、CD40、PD-1、ICOS、淋巴細胞功能相關抗原-1 (LFA-1)、CD2、CD7、LIGHT、NKG2C、B7-H3、特異性結合CD83之配位體或其類似物的非抗原依賴性共刺激分子之胞內結構域之一部分。CAR之特徵包括其以MHC限制性(在TCR模擬抗體之情況下)或非MHC限制性(在針對細胞表面蛋白質之抗體的情況下)方式，利用單株抗體之抗原結合特性重新引導免疫細胞(例如T細胞或NK細胞)對所選目標之特異性及反應性的能力。非MHC限制性抗原識別賦予表現CAR之免疫細胞(例如T細胞或NK細胞)識別與抗原加工無關之抗原的能力，因此繞過腫瘤逃避之主要機制。

【0082】 目前存在三代CAR。「第一代」CAR通常為單鏈多肽，由scFv作為抗原結合域與跨膜結構域融合，跨膜結構域與細胞質/胞內結構域融合構成，其包含來自T細胞受體(TCR)複合物之分子，亦即抗原依賴性TCR相關之T細胞活化分子，諸如CD3ζ、TCRζ、FcRγ、FcRβ、

CD3γ、CD3δ、CD3ε、CD5、CD22、CD79a、CD79b或CD66d之初級免疫細胞信號傳導序列。「第一代」CAR通常具有來自CD3ξ鏈之胞內結構域，CD3ξ鏈為內源性TCR中之信號之主要發射器。「第一代」CAR可提供從頭抗原識別且經由其在單一融合分子中之CD3ζ鏈信號傳導結構域引起$CD4^+$及$CD8^+$ T細胞之活化，與HLA介導之抗原呈遞無關。「第二代」CAR將來自各種共刺激分子(例如CD28、4-1BB、ICOS、OX40)之胞內結構域添加至CAR之初級免疫細胞信號傳導序列以向T細胞提供其他信號。「第二代」CAR包含提供共刺激作用(例如CD28或4-IBB)及活化作用(例如CD3ζ)之片段。臨床前研究已表明，「第二代」CAR可提高T細胞之抗腫瘤活性。舉例而言，經「第二代」CAR修飾之T細胞之穩定功效在慢性淋巴母細胞性白血病(CLL)及急性淋巴母細胞性白血病(ALL)患者中靶向CD19分子之臨床試驗中得到證實。「第三代」CAR包含提供多種共刺激作用(例如CD28及4-1BB)及活化作用(CD3ζ)之CAR。

【0083】 如本文所用，術語「嵌合抗體-T細胞受體構築體」(或caTCR)係指包含兩條分開之多肽鏈的功能性多肽複合物，一條包括抗體重鏈可變區(V_H)及抗體重鏈恆定區(C_H)，且另一條包括抗體輕鏈可變區(V_L)及抗體輕鏈恆定區(C_L)。因此，如本文所定義之caTCR為2次單元構築體，各次單元實質上類似於細胞膜錨定之與跨膜結構域(例如TCR跨膜結構域)及細胞內免疫細胞信號傳導結構域融合的抗體重鏈或輕鏈。在一些實施例中，caTCR不包括共刺激結構域(例如CD3γ、CD3δ、CD3ε或CD3ζ之胞內結構域之一部分)。在一些實施例中，caTCR包含a)包含抗體部分之胞外結構域，及b)能夠募集至少一個TCR相關信號傳導模組之T細胞受體模組(TCRM)。在一些實施例中，抗PSMA caTCR包含a)包含特異

性結合於PSMA之胞外區或其一部分(例如SEQ ID NO: 44或其一部分)之抗PSMA抗體部分的胞外結構域及b)能夠募集至少一個TCR相關信號傳導模組之T細胞受體模組(TCRM)。

【0084】 如本文所定義之caTCR包含第一多肽鏈及第二多肽鏈，其中第一多肽鏈包含與抗體C_H融合之抗體V_H，該抗體C_H與跨膜結構域及細胞內免疫細胞信號傳導結構域融合，且第二多肽包含與抗體C_L融合之抗體V_L，該抗體C_L與跨膜結構域及細胞內免疫細胞信號傳導結構域融合。在一些實施例中，第一多肽鏈及第二多肽鏈諸如藉由共價鍵(例如，肽鍵或其他化學鍵)或非共價鍵連接。在一些實施例中，抗PSMA caTCR為雜二聚體，其包含第一多肽鏈及第二多肽鏈。在一些實施例中，第一多肽鏈及第二多肽鏈藉由至少一個二硫鍵連接。抗PSMA caTCR之特異性來源於賦予PSMA之胞外區或其一部分(例如SEQ ID NO: 44或其一部分)結合特異性之抗體部分。

【0085】 術語「嵌合抗體-T細胞受體(caTCR)」與「抗體-TCR嵌合分子或構築體(abTCR或AbTCR)」在本文中可互換使用。caTCR及abTCR之進一步描述及實例可見於例如WO 2017/070608及PCT/US2018/029217(現作為WO 2018/200582公開)，其內容以全文引用的方式併入本文中。

【0086】 應瞭解，本文所述之本發明實施例包括「由」實施例「組成」及/或「基本上由」實施例「組成」。

【0087】 本文中，對「約」一個值或參數之參考包括(及描述)針對該值或參數本身之變化。舉例而言，涉及「約X」之描述包括「X」之描述。

【0088】 如本文所用，提及「不為」一個值或參數一般意謂且描述

「除一個值或參數外」。舉例而言，方法不用於治療X型癌症意謂方法用於治療除X以外之類型的癌症。

抗PSMA構築體

【0089】 本文提供特異性結合於前列腺特異性膜抗原(PSMA)之構築體，其包含特異性結合於PSMA (例如在諸如癌細胞之細胞之表面上表現的PSMA)的抗體部分。此類構築體在本文中亦稱為「抗PSMA構築體」。抗PSMA構築體對PSMA之特異性來源於特異性結合於細胞表面所結合之PSMA的抗PSMA抗體部分(諸如全長抗體或其抗原結合片段)。在一些實施例中，PSMA之胞外結構域包含SEQ ID NO: 44中闡述之胺基酸序列。

【0090】 在本申請案之範疇內，抗PSMA構築體包括(但不限於)例如全長抗PSMA抗體、多特異性抗PSMA構築體、抗PSMA CAR、抗PSMA嵌合抗體-T細胞受體構築體(caTCR)、抗PSMA嵌合信號傳導受體(CSR)、抗PSMA免疫結合物及其他，如下文所述。

【0091】 舉例而言，在一些實施例中，抗PSMA構築體(諸如經分離之抗PSMA構築體)包含特異性結合於PSMA (例如在諸如癌細胞之細胞之表面上表現的PSMA)的抗PSMA抗體部分。在一些實施例中，如藉由此項技術中已知之方法，諸如ELISA、螢光活化細胞分選(FACS)分析或放射免疫沈澱(RIA)所測定，抗PSMA抗體與非目標多肽之結合程度小於抗PSMA抗體部分與PSMA之結合的約10%。特異性結合可例如藉由與對照分子之結合相比測定分子之結合來量測，對照分子通常係不具有結合活性的具有類似結構之分子。舉例而言，可藉由與目標(例如過量的未標記之目標)類似之對照分子之競爭來測定特異性結合。在此情況下，若經標記

之目標與探針之結合受過量的未標記目標競爭性抑制，則指示特異性結合。如本文所用，術語「特異性結合」或「特異性結合於」或「特異性針對」特定多肽或特定多肽目標上之抗原決定基可展現例如分子對目標之K_D為至少約10^{-4} M，或者至少約10^{-5} M，或者至少約10^{-6} M，或者至少約10^{-7} M，或者至少約10^{-8} M，或者至少約10^{-9} M，或者至少約10^{-10} M，或者至少約10^{-11} M，或者至少約10^{-12} M或更少。在一個實施例中，術語「特異性結合」係指其中分子結合於特定多肽(例如PSMA)或特定多肽(例如PSMA)上之抗原決定基而實質上不結合於任何其他多肽或多肽抗原決定基的結合。

【0092】在一些實施例中，抗PSMA構築體包含特異性結合於PSMA (例如在諸如癌細胞之細胞之表面上表現的PSMA)且與特異性結合PSMA (例如在諸如癌細胞之細胞之表面上表現的PSMA)之第二抗PSMA抗體(或抗體部分)競爭結合於PSMA的抗PSMA抗體部分，且包含：(a)包含SEQ ID NO: 1或2中闡述之胺基酸序列的CDR-H1；(b)包含SEQ ID NO: 3或4中闡述之胺基酸序列的CDR-H2；(c)包含SEQ ID NO: 5或6中闡述之胺基酸序列的CDR-H3；(d) 包含SEQ ID NO: 7或8中闡述之胺基酸序列的CDR-L1；(e)包含胺基酸序列GNS或SNN之CDR-L2；及(f)包含SEQ ID NO: 9或10中闡述之胺基酸序列的CDR-L3。在一些實施例中，抗PSMA構築體包含特異性結合於與特異性結合PSMA (例如在諸如癌細胞之細胞之表面上表現的PSMA)之第二抗PSMA抗體(或抗體部分)相同之PSMA (例如在諸如癌細胞之細胞之表面上表現的PSMA)之抗原決定基的抗PSMA抗體部分，且包含：(a)包含SEQ ID NO: 1或2中闡述之胺基酸序列的CDR-H1；(b)包含SEQ ID NO: 3或4中闡述之胺基酸序列的CDR-

H2；(c)包含SEQ ID NO: 5或6中闡述之胺基酸序列的CDR-H3；(d) 包含SEQ ID NO: 7或8中闡述之胺基酸序列的CDR-L1；(e)包含胺基酸序列GNS或SNN之CDR-L2；及(f)包含SEQ ID NO: 9或10中闡述之胺基酸序列的CDR-L3。

【0093】 在一些實施例中，抗PSMA構築體包括包含一個、兩個、三個、四個、五個或六個選自由以下組成之群之互補決定區(CDR)序列的抗PSMA抗體部分：(a)包含GYX_1FX_2SYW (SEQ ID NO: 11)中闡述之胺基酸序列的CDR-H1，其中X_1為S或N；且X_2為T或A；(b)包含$IYPX_1DSDT$ (SEQ ID NO: 12)中闡述之胺基酸序列的CDR-H2，其中X_1為G或D；(c)包含$ARX_1X_2X_3X_4X_5X_6YX_7X_8X_9DV$ (SEQ ID NO: 13)中闡述之胺基酸序列的CDR-H3，其中X_1為S或無胺基酸；X_2為M或無胺基酸；X_3為G或無胺基酸；X_4為S或無胺基酸；X_5為S或D；X_6為L或S；X_7為A或Y；X_8為S或G；且X_9為S或I；(d)包含$SSNIGX_1X_2X_3X_4$ (SEQ ID NO: 14)中闡述之胺基酸序列的CDR-L1，其中X_1為A或S；X_2為G或N；X_3為Y或T；且X_4為D或無胺基酸；(e)包含胺基酸序列X_1NX_2之CDR-L2，其中X_1為G或S；且X_2為S或N；及(f)包含$X_1X_2X_3DX_4SLX_5GYV$ (SEQ ID NO: 15)中闡述之胺基酸序列的CDR-L3，其中X_1為Q或A；X_2為S或A；X_3為Y或W；X_4為S或D；且X_5為S或N。

【0094】 在一些實施例中，抗PSMA構築體包括包含一個、兩個、三個、四個、五個或六個選自由以下組成之群之互補決定區(CDR)序列的抗PSMA抗體部分：(a)包含SEQ ID NO: 1或2中闡述之胺基酸序列或包含至多約5個(諸如約1、2、3、4或5個中之任一者)胺基酸取代之其變異體的CDR-H1；(b)包含SEQ ID NO:3或4中闡述之胺基酸序列或包含至多約5

個(諸如約1、2、3、4或5個中之任一者)胺基酸取代之其變異體的CDR-H2；(c)包含SEQ ID NO: 5或6中闡述之胺基酸序列或包含至多約5個(諸如約1、2、3、4或5個中之任一者)胺基酸取代之其變異體的CDR-H3；(d)包含SEQ ID NO: 7或8中闡述之胺基酸序列或包含至多約5個(諸如約1、2、3、4或5個中之任一者)胺基酸取代之其變異體的CDR-L1；(e)包含胺基酸序列GNS或SNN或包含至多約3個(諸如約1、2或3個中之任一者)胺基酸取代之其變異體的CDR-L2；及(f)包含SEQ ID NO: 9或10中闡述之胺基酸序列或包含至多約5個(諸如約1、2、3、4或5個中之任一者)胺基酸取代之其變異體的CDR-L3。

【0095】在一些實施例中，抗PSMA構築體包括包含以下之抗PSMA抗體部分：(a)包含SEQ ID NO: 1或2中闡述之胺基酸序列或包含至多約5個(諸如約1、2、3、4或5個中之任一者)胺基酸取代之其變異體的CDR-H1；(b)包含SEQ ID NO:3或4中闡述之胺基酸序列或包含至多約5個(諸如約1、2、3、4或5個中之任一者)胺基酸取代之其變異體的CDR-H2；(c)包含SEQ ID NO: 5或6中闡述之胺基酸序列或包含至多約5個(諸如約1、2、3、4或5個中之任一者)胺基酸取代之其變異體的CDR-H3；(d)包含SEQ ID NO: 7或8中闡述之胺基酸序列或包含至多約5個(諸如約1、2、3、4或5個中之任一者)胺基酸取代之其變異體的CDR-L1；(e)包含胺基酸序列GNS或SNN或包含至多約3個(諸如約1、2或3個中之任一者)胺基酸取代之其變異體的CDR-L2；及(f)包含SEQ ID NO: 9或10中闡述之胺基酸序列或包含至多約5個(諸如約1、2、3、4或5個中之任一者)胺基酸取代之其變異體的CDR-L3。

【0096】在一些實施例中，抗PSMA構築體包括包含一個、兩個、

三個、四個、五個或六個選自由以下組成之群之互補決定區(CDR)序列的抗PSMA抗體部分：(a)包含SEQ ID NO: 1或2中闡述之胺基酸序列的CDR-H1；(b)包含SEQ ID NO: 3或4中闡述之胺基酸序列的CDR-H2；(c)包含SEQ ID NO: 5或6中闡述之胺基酸序列的CDR-H3；(d) 包含SEQ ID NO: 7或8中闡述之胺基酸序列的CDR-L1；(e)包含胺基酸序列GNS或SNN之CDR-L2；及(f)包含SEQ ID NO: 9或10中闡述之胺基酸序列的CDR-L3。

【0097】在一些實施例中，抗PSMA構築體包括包含以下之抗PSMA抗體部分：a)包含SEQ ID NO: 1或2中闡述之胺基酸序列的CDR-H1；(b)包含SEQ ID NO: 3或4中闡述之胺基酸序列的CDR-H2；(c)包含SEQ ID NO: 5或6中闡述之胺基酸序列的CDR-H3；(d) 包含SEQ ID NO: 7或8中闡述之胺基酸序列的CDR-L1；(e)包含胺基酸序列GNS或SNN之CDR-L2；及(f)包含SEQ ID NO: 9或10中闡述之胺基酸序列的CDR-L3。在一些實施例中，CDR為人類CDR。

【0098】SEQ ID NO: 1-10之胺基酸序列提供於下***表2***中：

表2

GYSFTSYW **(SEQ ID NO: 1)**	IYPDDSDT **(SEQ ID NO: 4)**	SSNIGAGYD **(SEQ ID NO: 7)**	AAWDDSLNGYV **(SEQ ID NO: 10)**
GYNFASYW **(SEQ ID NO: 2)**	ARSMGSSLYASSDV **(SEQ ID NO: 5)**	SSNIGSNT **(SEQ ID NO: 8)**	
IYPGDSDT **(SEQ ID NO: 3)**	ARDSYYGIDV **(SEQ ID NO: 6)**	QSYDSSLSGYV **(SEQ ID NO: 9)**	

【0099】在一些實施例中，抗PSMA構築體包含如下抗PSMA抗體部分，該抗PSMA抗體部分包含胺基酸序列與SEQ ID NO: 16或17中闡述之胺基酸序列至少約95%、96%、97%、98%、99%或100%一致的抗體重鏈可變域(V_H)之一個、兩個或三個CDR。或者或另外，在一些實施例中，

抗PSMA構築體包含如下抗PSMA抗體部分，該抗PSMA抗體部分包含胺基酸序列與SEQ ID NO: 18或19中闡述之胺基酸序列至少約95%、96%、97%、98%、99%或100%一致的輕鏈可變域(V_L)之一個、兩個或三個CDR。

【0100】在一些實施例中，抗PSMA構築體包含如下抗PSMA抗體部分，該抗PSMA抗體部分包含胺基酸序列與SEQ ID NO: 16或17中闡述之胺基酸序列至少約95%、96%、97%、98%、99%或100%一致的重鏈可變域(V_H)及/或胺基酸序列與SEQ ID NO: 18或19中闡述之胺基酸序列至少約95%、96%、97%、98%、99%或100%一致的輕鏈可變域(V_L)。SEQ ID NO: 16-19之胺基酸序列提供於下***表3***中：CDR序列呈加下劃線之粗體字。

表3

EVQLVQSGAE VKKPGESLKI SCKGS**GYSFT SYW**IGWVRQM PGKGLEWMGI **IYPGDSDT**RY SPSFQGQVTI SADKSISTAY LQWSSLKASD TAMYYC**ARSM GSSLYASSDV** WGQGTLVTVS S **(SEQ ID NO: 16)**
EVQLVQSGAE MKKPGESLKI SCKGS**GYNFA SYW**VGWVRQM PGKGLEWMGT **IYPDDSDT**RY GPAFQGQVTI SADKSISTAY LQWSSLKASD TAMYYC**ARDS YYGIDV**WGQG TLVTVSS **(SEQ ID NO: 17)**
QSVLTQPPSV SGAPGQRVTI SCTGS**SSNIG AGYD**VHWYQQ LPGTAPKLLI Y**GNS**NRPSGV PDRFSGSKSG TSASLAITGL QAEDEADYYC **QSYDSSLSGY V**FGTGTKVTV LG **(SEQ ID NO: 18)**
QAVLTQPPSA SGTPGQRVTI SCSGS**SSNIG SNT**VNWYQQL PGTAPKLLMY **SNN**QRPSGVP DRFSGSKSGT SASLAISGLQ SEDEADYYC**A AWDDSLNGYV** FGTGTKVTVL G **(SEQ ID NO: 19)**

【0101】重鏈及輕鏈可變域可以成對組合進行組合以產生可併入至本發明之抗PSMA構築體中及/或用於本發明之抗PSMA構築體的其他抗PSMA抗體部分。

【0102】在某些實施例中，抗PSMA構築體包括包含以下之抗

PSMA抗體部分：(a)包含GYSFTSYW (SEQ ID NO: 1)或包含至多約5個(諸如約1、2、3、4或5個中之任一者)胺基酸取代之其變異體的CDR-H1，(b)包含IYPGDSDT (SEQ ID NO: 3)或包含至多約5個(諸如約1、2、3、4或5個中之任一者)胺基酸取代之其變異體的CDR-H2，(c)包含ARSMGSSLYASSDV (SEQ ID NO: 5)或包含至多約5個(諸如約1、2、3、4或5個中之任一者)胺基酸取代之其變異體的CDR-H3，(d)包含SSNIGAGYD (SEQ ID NO: 7)或包含至多約5個(諸如約1、2、3、4或5個中之任一者)胺基酸取代之其變異體的CDR-L1，(e)包含GNS或包含至多約3個(諸如約1、2或3個中之任一者)胺基酸取代之其變異體的CDR-L2，及(f)CDR-L3包含QSYDSSLSGYV (SEQ ID NO: 9)或包含至多約5個(諸如約1、2、3、4或5個中之任一者)胺基酸取代之其變異體。在某些實施例中，抗PSMA構築體包括包含以下之抗PSMA抗體部分：(a)包含GYSFTSYW (SEQ ID NO: 1)之CDR-H1；(b)包含IYPGDSDT (SEQ ID NO: 3)之CDR-H2；(c)包含ARSMGSSLYASSDV (SEQ ID NO: 5)之CDR-H3；(d)包含SSNIGAGYD (SEQ ID NO: 7)之CDR-L1；(e)包含GNS之CDR-L2；及(f)包含QSYDSSLSGYV (SEQ ID NO: 9)之CDR-L3。在一些實施例中，CDR為人類CDR。在某些實施例中，抗PSMA構築體包含如下抗PSMA抗體部分，該抗PSMA抗體部分包括包含SEQ ID NO: 16之V_H結構域之一個、兩個或三個CDR及包含SEQ ID NO: 18之V_L結構域之一個、兩個或三個CDR。在某些實施例中，抗PSMA構築體包含如下抗PSMA抗體部分，其包含胺基酸序列與SEQ ID NO: 16至少約85%(例如至少約85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%中之任一者)一致的V_H結構

域及/或胺基酸序列與SEQ ID NO: 18至少約85%(例如至少約85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%中之任一者)一致的V_L結構域。在某些實施例中，抗PSMA構築體包含如下抗PSMA抗體部分，其包括包含SEQ ID NO: 16之V_H結構域及包含SEQ ID NO: 18之V_L結構域。包含SEQ ID NO: 16及SEQ ID NO: 18之抗PSMA抗體部分在本文中替代地稱為「純系A抗PSMA抗體部分」。

【0103】在某些實施例中，抗PSMA構築體包括包含以下之抗PSMA抗體部分：(a)包含GYNFASYW (SEQ ID NO: 2)或包含至多約5個(諸如約1、2、3、4或5個中之任一者)胺基酸取代之其變異體的CDR-H1，(b)包含IYPDDSDT (SEQ ID NO: 4)或包含至多約5個(諸如約1、2、3、4或5個中之任一者)胺基酸取代之其變異體的CDR-H2，(c)包含ARDSYYGIDV (SEQ ID NO: 6)或包含至多約5個(諸如約1、2、3、4或5個中之任一者)胺基酸取代之其變異體的CDR-H3，(d)包含SSNIGSNT (SEQ ID NO: 8)或包含至多約5個(諸如約1、2、3、4或5個中之任一者)胺基酸取代之其變異體的CDR-L1，(e)包含SNN或包含至多約3個(諸如約1、2或3個中之任一者)胺基酸取代之其變異體的CDR-L2，及(f)包含AAWDDSLNGYV (SEQ ID NO: 10)或包含至多約5個(諸如約1、2、3、4或5個中之任一者)胺基酸取代之其變異體的CDR-L3。在某些實施例中，抗PSMA構築體包括包含以下之抗PSMA抗體部分：(a)包含GYNFASYW (SEQ ID NO: 2)之CDR-H1，(b)包含IYPDDSDT (SEQ ID NO: 4)之CDR-H2；(c)包含ARDSYYGIDV (SEQ ID NO: 6)之CDR-H3；(d)包含SSNIGSNT (SEQ ID NO: 8)之CDR-L1；(e)包含SNN之CDR-L2；及(f)包

含AAWDDSLNGYV (SEQ ID NO: 10)之CDR-L3。在一些實施例中，CDR為人類CDR。在某些實施例中，抗PSMA構築體包含如下抗PSMA抗體部分，該抗PSMA抗體部分包括包含SEQ ID NO: 17之V_H結構域之一個、兩個或三個CDR及包含SEQ ID NO: 19之V_L結構域之一個、兩個或三個CDR。在某些實施例中，抗PSMA構築體包含如下抗PSMA抗體部分，其包含胺基酸序列與SEQ ID NO: 17至少約85% (例如至少約85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%中之任一者)一致的V_H結構域及/或胺基酸序列與SEQ ID NO: 19至少約85%(例如至少約85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%中之任一者)一致的V_L結構域。在某些實施例中，抗PSMA構築體包含如下抗PSMA抗體部分，其包括包含SEQ ID NO: 17之V_H結構域及包含SEQ ID NO: 19之V_L結構域。包含SEQ ID NO: 17及SEQ ID NO: 19之抗PSMA抗體部分在本文中替代地稱為「純系B抗PSMA抗體部分」。

【0104】 在一些實施例中，抗PSMA構築體之抗PSMA抗體部分為全長抗體。在一些實施例中，抗PSMA構築體之抗PSMA抗體部分為抗PSMA抗體之抗原結合片段，例如選自由以下組成之群的抗原結合片段：Fab、Fab'、F(ab')2、Fv片段、二硫鍵穩定之Fv片段(dsFv)及單鏈抗體分子(scFv)。在一些實施例中，抗PSMA構築體之抗PSMA抗體部分為scFv。在一些實施例中，抗PSMA抗體部分為人類、人類化或半合成的。

【0105】 下***表4***提供兩種例示性抗PSMA scFv之胺基酸序列。各scFv中之V_L呈純文字(亦即，不加下劃線)，各scFv中之V_H加下劃線，且連接子呈斜體字。CDR呈粗體字及加下劃線之粗體字。

表4

純系A抗PSMA scFv
QSVLTQPPSV SGAPGQRVTI SCTGS**SSNIG** **AGYD**VHWYQQ LPGTAPKLLI Y**GNS**NRPSGV PDRFSGSKSG TSASLAITGL QAEDEADYYC **QSYDSSLSGY** **V**FGTGTKVTV LG*SRGGGGSG* *GGGSGGGGSL* *EMA*EVQLVQS GAEVKKPGES LKISCKGS**GY** **SFTSYW**IGWV RQMPGKGLEW MGI**IYPGDSD** **TR**YSPSFQGQ VTISADKSIS TAYLQWSSLK ASDTAMYYC**A** **RSMGSSLYAS** **SDV**WGQGTLV TVSS**(SEQ ID NO: 20)**
純系B抗PSMA scFv
QAVLTQPPSA SGTPGQRVTI SCSGS**SSNIG** **SNT**VNWYQQL PGTAPKLLMY **SNN**QRPSGVP DRFSGSKSGT SASLAISGLQ SEDEADYYC**A** **AWDDSLNGYV** FGTGTKVTVL G*SRGGGGSGG* *GGSGGGGSLE* *MA*EVQLVQSG AEMKKPGESL KISCKGS**GYN** **FASYW**VGWVR QMPGKGLEWM GT**IYPDDSDT** RYGPAFQGQV TISADKSIST AYLQWSSLKA SDTAMYYC**AR** **DSYYGIDV**WG QGTLVTVSS**(SEQ ID NO: 21)**

【0106】在一些實施例中，抗PSMA scFv包含與SEQ ID NO: 20或SEQ ID NO: 21至少約85% (例如至少約85%、86%、87%、88%、89%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%中之任一者)序列一致之胺基酸序列。

【0107】在一些實施例中，抗PSMA構築體包含結合人類PSMA、小鼠PSMA、大鼠PSMA、食蟹獼猴PSMA及/或恆河猴PSMA之抗PSMA抗體部分。在一些實施例中，抗PSMA構築體包含特異性結合人類PSMA之抗PSMA抗體部分。在一些實施例中，抗PSMA構築體包含特異性結合於細胞表面上存在或在細胞表面上表現之PSMA的抗PSMA抗體部分。在一些實施例中，細胞為癌細胞。在一些實施例中，與參考細胞相比，細胞表現異常高水準之PSMA。在一些實施例中，參考細胞為獲自或來源於未患病(諸如非癌)組織之細胞。在一些實施例中，表現異常高水準之PSMA之細胞為癌細胞。在一些實施例中，癌細胞係在實體腫瘤中。在一些實施例中，癌細胞為前列腺癌細胞、腎細胞癌細胞、子宮癌細胞或肝癌細胞。在一些實施例中，癌細胞為轉移性癌細胞。

包含抗PSMA抗體部分序列變異體之抗PSMA構築體

【0108】在一些實施例中，本申請案之抗PSMA構築體包含本文所述之抗PSMA抗體部分之變異體(諸如胺基酸序列變異體)。舉例而言，可能需要改良抗PSMA構築體之抗PSMA抗體部分之結合親和力及/或其他生物特性。抗PSMA抗體部分之胺基酸序列變異體可藉由將適當修飾引入至編碼該抗體部分之核苷酸序列中或藉由肽合成來製備。此類修飾包括例如在抗PSMA抗體部分之胺基酸序列內之殘基的缺失、插入及/或取代。為達成最終抗PSMA抗體部分，缺失、插入及取代可進行任何組合，只要最終抗體部分具有所需特徵，例如結合於PSMA (諸如在例如癌細胞之細胞之表面上表現的PSMA)。

【0109】在一些實施例中，抗PSMA抗體部分序列變異體包含一或多個胺基酸取代。用於取代型突變誘發之相關位點包括CDR及構架區(FR)。胺基酸取代可引入所關注之抗PSMA抗體部分中，且針對所需活性篩選產物，例如保留/提高之與PSMA (例如細胞表面結合之PSMA)之結合、降低之免疫原性或提高之ADCC或CDC等。胺基酸序列插入包括長度在一個殘基至含有一百個或更多個殘基之多肽範圍內的胺基端及/或羧基端融合物，以及單個或多個胺基酸殘基之序列內插入。末端插入之實例包括具有N端甲硫胺醯基殘基之抗PSMA抗體部分。抗PSMA抗體部分之其他插入變異體包括抗體部分之N端或C端與酶(例如對於ADEPT而言)或延長抗PSMA抗體部分之血清半衰期之多肽的融合物。

【0110】在一些實施例中，抗PSMA抗體部分序列變異體包含一或多個保守胺基酸取代，如以下***表5***中所示。

表5：保守取代

初始殘基	例示性取代	較佳取代
Ala (A)	Val；Leu；Ile	Val
Arg (R)	Lys；Gln；Asn	Lys
Asn (N)	Gln；His；Asp；Lys；Arg	Gln
Asp (D)	Glu；Asn	Glu
Cys (C)	Ser；Ala	Ser
Gln (Q)	Asn；Glu	Asn
Glu (E)	Asp；Gln	Asp
Gly (G)	Ala	Ala
His (H)	Asn；Gln；Lys；Arg	Arg
Ile (I)	Leu；Val；Met；Ala；Phe；正白胺酸	Leu
Leu (L)	正白胺酸；Ile；Val；Met；Ala；Phe	Ile
Lys (K)	Arg；Gln；Asn	Arg
Met (M)	Leu；Phe；Ile	Leu
Phe (F)	Trp；Leu；Val；Ile；Ala；Tyr	Tyr
Pro (P)	Ala	Ala
Ser (S)	Thr	Thr
Thr (T)	Val；Ser	Ser
Trp (W)	Tyr；Phe	Tyr
Tyr (Y)	Trp；Phe；Thr；Ser	Phe
Val (V)	Ile；Leu；Met；Phe；Ala；正白胺酸	Leu

【0111】胺基酸可根據常見側鏈特性分組為不同類別：

a) 疏水性：正白胺酸、Met、Ala、Val、Leu、Ile；

b) 中性親水性：Cys、Ser、Thr、Asn、Gln；

c) 酸性：Asp、Glu；

d) 鹼性：His、Lys、Arg；

e) 影響鏈取向之殘基：Gly、Pro；

f) 芳族：Trp、Tyr、Phe。

【0112】非保守性取代將需要將此等類別中之一者之成員換成另一個類別。

【0113】一種示例性取代型變異體為親和力成熟抗體，其可例如使用基於噬菌體呈現之親和力成熟技術便利地產生。簡言之，使一或多個

CDR殘基突變且在噬菌體上呈現變異抗體部分且針對特定生物活性(例如結合親和力)篩選。變化(例如取代)可於CDR中進行以例如提高抗體部分親和力。可在CDR「熱點」(亦即由在體細胞成熟過程期間經歷高頻率突變之密碼子所編碼之殘基(參見例如Chowdhury, *Methods Mol. Biol.* 207:179-196 (2008))及/或決定特異性之殘基(SDR)中進行此類改變，其中測試所得變異V_H或V_L之結合親和力。藉由構築及自二級文庫再選擇進行親和力成熟已描述於例如Hoogenboom等人 *Methods in Molecular Biology* 178:1-37 (O'Brien等人編輯, Human Press, Totowa, NJ, (2001))。

【0114】 在一些實施例中，本文提供之一或多個CDR序列未改變，或含有至多一個、兩個、三個、四個或五個胺基酸取代。在一些實施例中，本文提供之V_H及/或V_L序列未改變，或含有至多一個、兩個、三個、四個或五個胺基酸取代。在一些實施例中，本文提供之V_H及/或V_L序列內的一或多個CDR序列未改變，或含有至多一個、兩個、三個、四個或五個胺基酸取代。

【0115】 可藉由多種方法(例如易錯PCR、鏈改組或寡核苷酸引導之突變誘發)中之任一種將多樣性引入經選擇用於成熟之可變基因中。隨後產生二級文庫。隨後篩選該文庫以鑑別具有所需親和力之任何抗體部分變異體。引入多樣性之另一方法包括CDR導向法，其中將若干CDR殘基(例如一次4-6個殘基)隨機分組。涉及抗原結合之CDR殘基可例如使用丙胺酸掃描突變誘發或模型化而特異性鑑別。尤其通常靶向CDR-H3及CDR-L3。

【0116】 抗PSMA抗體或抗PSMA抗體部分亦可藉由針對具有所需

活性之抗體篩選組合文庫來鑑別。舉例而言，此項技術中已知多種用於產生多肽呈現文庫及針對具有所需結合特徵之抗體篩選此類文庫的方法。此類方法評述於例如Hoogenboom等人，*Methods in Molecular Biology* 178:1-37 (O'Brien等人編輯, Human Press, Totowa, N.J., 2001)且進一步描述於例如McCafferty等人，*Nature* 348:552-554；Clackson等人，*Nature* 352: 624-628 (1991)；Marks等人，*J. Mol. Biol.* 222: 581-597 (1992)；Marks及Bradbury, *Methods in Molecular Biology* 248:161-175 (Lo編輯, Human Press, Totowa, N.J., 2003)；Sidhu等人，*J. Mol. Biol.* 338(2): 299-310 (2004)；Lee等人，*J. Mol. Biol.* 340(5): 1073-1093 (2004)；Fellouse, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 101(34): 12467-12472 (2004)；及Lee等人，*J. Immunol. Methods* 284(1-2): 119-132(2004)。

【0117】 在某些噬菌體呈現方法中，V_H及V_L基因之譜系分別藉由聚合酶鏈反應(PCR)選殖且在噬菌體文庫中隨機重組，其接著可如Winter等人，*Ann. Rev. Immunol.* 12:433-455 (1994)中所述，針對抗原結合噬菌體進行篩選。噬菌體通常以單鏈Fv (scFv)片段或Fab片段形式呈現抗體片段。來自經免疫來源之文庫向免疫原提供高親和力抗體而無需構築融合瘤。或者，可選殖原始譜系(例如自人類)以提供針對各種非自體抗原以及自體抗原之抗體之單一來源而無需任何免疫接種，如Griffiths等人，*EMBO J*, 12: 725-734 (1993)所述。最終，亦可以合成方式藉由自幹細胞選殖未經重排之V基因區段，且使用含有隨機序列以編碼高度可變CDR3區及實現活體外重排之PCR引子製備原始文庫，如藉由Hoogenboom及Winter, *J. Mol. Biol.*, 227: 381-388 (1992)描述。描述人類抗體噬菌體文庫之專利公開案包括例如：美國專利第5,750,373號及美國專利公開案第

2005/0079574號、第2005/0119455號、第2005/0266000號、第2007/0117126號、第2007/0160598號、第2007/0237764號、第2007/0292936號及第2009/0002360號。

【0118】抗PSMA抗體部分序列變異體可使用噬菌體呈現，針對特異性針對PSMA (例如細胞表面結合之PSMA)之抗體篩選文庫來製備。文庫可為具有多個、至少1×10^9 (諸如至少約1×10^9、2.5×10^9、5×10^9、7.5×10^9、1×10^{10}、2.5×10^{10}、5×10^{10}、7.5×10^{10}或1×10^{11})個獨特人類抗體片段之人類scFv噬菌體呈現文庫。在一些實施例中，文庫為由自來自健康供體之人類PMBC及脾提取之DNA構築的未處理人類文庫，包涵所有人類重鏈及輕鏈子家族。在一些實施例中，文庫為由自PBMC提取之DNA構築之未處理人類文庫，該PBMC自各種疾病患者，如自體免疫疾病患者、癌症患者及感染性疾病患者分離。在一些實施例中，文庫為半合成人類文庫，其中重鏈CDR3完全隨機化，在任何給出之位置處所有胺基酸(除半胱胺酸之外)同等可能存在(參見例如Hoet, R.M.等人，*Nat. Biotechnol.* 23(3):344-348, 2005)。在一些實施例中，半合成人類文庫之重鏈CDR3之長度為約5至約24 (諸如約5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23或24中之任一者)個胺基酸。在一些實施例中，文庫為非人類噬菌體呈現文庫。

【0119】可藉由噬菌體與結合於固體支撐物(諸如用於溶液淘選之珠粒或用於細胞淘選之哺乳動物細胞)之PSMA反覆結合，接著移除未結合之噬菌體及藉由溶離特異性結合之噬菌體來選擇以高親和力結合於PSMA (例如細胞表面結合之人類PSMA)之噬菌體純系。在溶液淘選之一實例中，PSMA可經生物素標記以固定至固體支撐物。生物素標記之PSMA與

噬菌體文庫及固體支撐物，諸如抗生蛋白鏈菌素結合之戴諾珠粒M-280混合，且接著PSMA-噬菌體-珠粒複合體進行分離。結合之噬菌體純系接著進行溶離且用於感染適當宿主細胞，諸如大腸桿菌XL1-Blue，用於表現及純化。

【0120】 在細胞淘選之另一實例中，表現細胞表面結合之PSMA的哺乳動物細胞(諸如表現人類PSMA之Jurkat細胞)與噬菌體文庫混合，之後收集細胞且溶離結合之純系且用於感染適當宿主細胞，用於表現及純化。淘選可經由溶液淘選、細胞淘選或兩者之組合進行多輪(諸如約2、3、4、5、6輪或更多輪)，以富集特異性結合於PSMA之噬菌體純系。可藉由此項技術中已知之任何方法，包括例如ELISA及FACS測試富集之噬菌體純系與PSMA之特異性結合。

【0121】 一種適用於鑑別可靶向用於突變誘發之抗PSMA抗體部分之殘基或區域的方法稱為「丙胺酸掃描突變誘發」，如由Cunningham及Wells (1989) *Science*, 244:1081-1085所描述。在此方法中，鑑別殘基或一組目標殘基(例如帶電殘基，諸如Arg、Asp、His、Lys及Glu)且經中性或帶負電胺基酸(例如丙胺酸或聚丙胺酸)置換以確定抗體部分與抗原之相互作用是否受影響。可在對初始取代展現功能敏感性之胺基酸位置處引入其他取代。或者或另外，可對抗原-抗體部分複合體之晶體結構進行測定以鑑別抗體與抗原之間的接觸點。此類接觸殘基及鄰近殘基可作為取代候選物之目標或排除在取代候選物之外。可篩選變異體以確定其是否含有所需特性。

【0122】 本文提供之抗PSMA抗體部分可另外包含一或多個肽標籤序列、肽連接子序列(包括自我裂解型連接子)、裂解位點或其他肽序列

(例如信號肽)。一示例性信號肽序列為METDTLLLWVLLLWVPGSTG (SEQ ID NO:128)。示例性肽連接子序列、裂解位點及肽標籤序列展示於以下***表6A***及***6B***中。

表6A. 示例性肽連接子及裂解位點

SRGGGGSGGGGSGGGGSLEMA **(SEQ ID NO: 24)**	GGGGS **(SEQ ID NO:140)**	SGGG **(SEQ ID NO: 147)**	GGSGGSGGSGGS **(SEQ ID NO: 154)**
RAKRS **(SEQ ID NO: 129)**	GGGGSGGGGS **(SEQ ID NO: 141)**	GSGS **(SEQ ID NO: 148)**	GGSG **(SEQ ID NO: 155)**
GSGAPVKQTLNFDLLKLAGDVESNPGP **(SEQ ID NO: 130)**	GGGGSGGGGSGGGGS **(SEQ ID NO: 142)**	GSGSGS **(SEQ ID NO: 149)**	GGSGGGSG **(SEQ ID NO: 156)**
RAKRSGSGAPVKQTLNFDLLKLAGDVESNPGP **(SEQ ID NO: 131)**	AAATG **(SEQ ID NO: 143)**	GSGSGSGS **(SEQ ID NO: 150)**	GGSGGGSGGGSG **(SEQ ID NO: 157)**
GSGATNFSLLKQAGDVEENPGP **(SEQ ID NO: 132)**	TPLGDTTHTSG **(SEQ ID NO: 144)**	GSGSGSGSGS **(SEQ ID NO: 151)**	
RAKRSGSGATNFSLLKQAGDVEENPGP **(SEQ ID NO: 133)**	AAA **(SEQ ID NO: 145)**	GGSGGS **(SEQ ID NO: 152)**	
GSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMA **(SEQ ID NO: 139)**	GGSG **(SEQ ID NO: 146)**	GGSGGSGGS **(SEQ ID NO: 153)**	

表6B. 示例性肽標籤

EQKLISEEDL **(SEQ ID NO: 136)**	HHHHHH **(SEQ ID NO: 158)**
DYKDHDGDYKDHDIDYKDDDDK **(SEQ ID NO: 137)**	YPYDVPDYA **(SEQ ID NO: 159)**
DYKDDDDK **(SEQ ID NO 138)**	YPYDVPDYAS **(SEQ ID NO: 160)**

全長抗PSMA抗體

【0123】在一些實施例中，本文提供之抗PSMA構築體為或包含全長抗體，例如包含抗PSMA抗體部分之全長抗體，在本文中亦稱為「全長抗PSMA抗體」。在一些實施例中，全長抗體為單株抗體，如本文中其他地方進一步詳細描述。

【0124】在一些實施例中，全長抗PSMA抗體包含來自免疫球蛋白，例如人類免疫球蛋白，諸如IgA、IgD、IgE、IgG或IgM之Fc序列。在一些實施例中，全長抗PSMA抗體包含例如人類IgG，諸如IgG1、

IgG2、IgG3或IgG4中之任一者之Fc序列。在一些實施例中，全長抗PSMA抗體包含兔、大鼠或小鼠免疫球蛋白之Fc序列。在一些實施例中，全長抗PSMA抗體包含非人類靈長類動物(例如恆河猴或食蟹獼猴)之Fc序列。在一些實施例中，全長抗PSMA抗體包含經改變或另外變化，使得其具有增強之抗體依賴性細胞毒性(ADCC)功能及/或增強之補體依賴性細胞毒性(CDC)效應功能的Fc序列，如本文中其他地方進一步詳細描述。

【0125】 包含人類IgG1 Fc區之示例性全長抗PSMA抗體之胺基酸序列提供於下*表7*中。各輕鏈中之V_L加下劃線，且各重鏈中之V_H加下劃線。CDR呈粗體字。

表7

包含人類IgG1 Fc區之示例性全長純系A抗PSMA抗體： **重鏈：** EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGS**GYSFTSYW**IGWVRQMPGKGLEWMGI**IYPGDSDT**RYSPSFQGQVTISAD KSISTAYLQWSSLKASDTAMYYC**ARSMGSSLYASSDV**WGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVE PKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK **(SEQ ID NO: 39)** **輕鏈：** QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTG**SSSNIGAGYD**VHWYQQLPGTAPKLLIY**GNS**NRPSGVPDRFSGSKSGTSASL AITGLQAEDEADYYC**QSYDSSLSGYV**FGTGTKVTVLGQPKANPTVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAV TVAWKADGSPVKAGVETTKPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS **(SEQ ID NO: 40)**
包含人類IgG1 Fc區之示例性全長純系B抗PSMA抗體： **重鏈：** EVQLVQSGAEMKKPGESLKISCKGS**GYNFASYWV**GWVRQMPGKGLEWMGT**IYPDDSDT**RYGPAFQGQVTIS ADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYC**ARDSYYGIDV**WGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGK **(SEQ ID NO: 41)** **輕鏈：** QAVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGS**SSNIGSNT**VNWYQQLPGTAPKLLMY**SNN**QRPSGVPDRFSGSKSGTSASLA ISGLQSEDEADYYC**AAWDDSLNGYV**FGTGTKVTVLGQPKANPTVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVT VAWKADGSPVKAGVETTKPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS **(SEQ ID NO: 42)**

【0126】 在一些實施例中，全長抗PSMA IgG1抗體包括包含本文所述之V_H的重鏈及包含本文所述之V_L的輕鏈。在一些實施例中，全長抗

PSMA IgG1抗體包含胺基酸序列與SEQ ID NO: 39至少約85% (例如至少約85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%中之任一者)序列一致的重鏈及胺基酸序列與SEQ ID NO: 40至少約85% (例如至少約85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%中之任一者)序列一致的輕鏈。在一些實施例中，全長抗PSMA IgG1抗體包含胺基酸序列與SEQ ID NO: 41至少約85% (例如至少約85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%中之任一者)序列一致的重鏈及胺基酸序列與SEQ ID NO: 42至少約85% (例如至少約85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%中之任一者)序列一致的輕鏈。

人類及人類化抗PSMA抗體及抗體部分

【0127】 在一些實施例中，抗PSMA構築體包含人類或人類化之抗PSMA抗體部分。非人類(例如鼠類)抗體部分之人類化形式為嵌合免疫球蛋白、免疫球蛋白鏈或其片段(諸如Fv、Fab、Fab'、$F(ab')_2$、scFv或通常含有來源於非人類免疫球蛋白之最小序列的全長抗體之其他抗原結合子序列。人類化抗體部分包括其中來自接受者之一或多個CDR之殘基經來自諸如具有所需特異性、親和力及能力之小鼠、大鼠或兔抗體的非人類物種(供體抗體)之CDR之殘基(輸入殘基)置換的人類免疫球蛋白(接受者抗體)。在一些情況下，人類免疫球蛋白之Fv構架殘基經相應非人類殘基置換。人類化抗體亦可包含在接受者抗體中及在所輸入之CDR或構架序列中均不存在之殘基。一般而言，人類化抗體可包含至少一個且通常兩個可變

域之基本上所有，其中所有或基本上所有CDR區對應於非人類免疫球蛋白之彼等CDR區且所有或基本上所有FR區為人類免疫球蛋白共同序列之彼等FR區。在一些實施例中，人類化抗體將包含免疫球蛋白恆定區(Fc)之至少一部分，通常為人類免疫球蛋白之至少一部分。參見例如Jones等人，*Nature*, 321: 522-525 (1986)；Riechmann等人，*Nature*, 332: 323-329 (1988)；Presta, *Curr. Op. Struct. Biol.*, 2:593-596 (1992)；Verhoeyen等人，*Science*, 239: 1534-1536 (1988)；及美國專利第4,816,567號。

【0128】 作為人類化之替代方案，可產生人類抗體。舉例而言，目前可產生在免疫接種後能夠在不產生內源性免疫球蛋白的情況下產生完整人類抗體譜系的轉殖基因動物(例如小鼠)。舉例而言，已描述嵌合及生殖系突變小鼠中之抗體重鏈接合區(JH)基因的同型接合缺失導致內源性抗體產生之完全抑制。將人類生殖系免疫球蛋白基因陣列轉移至此類生殖系突變小鼠中將導致在抗原攻擊時產生人類抗體。參見例如Jakobovits等人，*PNAS USA*, 90:2551 (1993)；Jakobovits等人，*Nature*, 362:255-258 (1993)；Bruggemann等人，*Year in Immunol.*, 7:33 (1993)；美國專利第5,545,806號、第5,569,825號、第5,591,669號、第5,545,807號及第WO 97/17852號。或者，可藉由將人類免疫球蛋白基因座引入轉殖基因動物(例如內源免疫球蛋白基因已部分或完全不活化之小鼠)來製備人類抗體。在攻擊之後，觀察人類抗體之產生，其在所有方面與在人類中所見極其類似，包括基因重排、組裝及抗體譜系。此方法描述於例如美國專利第5,545,807號、第5,545,806號、第5,569,825號、第5,625,126號、第5,633,425號及第5,661,016號，以及Marks等人，*Bio/Technology*, 10: 779-783 (1992)；Lonberg等人，*Nature*, 368: 856-859 (1994)；

Morrison, *Nature*, 368: 812-813 (1994)；Fishwild等人，*Nature Biotechnology*, 14: 845-851 (1996)；Neuberger, *Nature Biotechnology*, 14: 826 (1996)；Lonberg及Huszar, *Intern. Rev. Immunol.*, 13: 65-93 (1995)。

【0129】人類抗體亦可藉由活體外活化B細胞(參見美國專利5,567,610及5,229,275)或藉由使用此項技術中已知之各種技術，包括噬菌體呈現文庫產生。Hoogenboom及Winter, *J. Mol. Biol.*, 227:381 (1991)；Marks等人，*J. Mol. Biol.*, 222:581 (1991)。Cole等人及Boerner等人之技術亦可用於製備人類單株抗體。Cole等人，*Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy*, Alan R. Liss, 第77頁 (1985)及Boerner等人，*J. Immunol.*, 147(1): 86-95 (1991)。

單株抗PSMA抗體及抗體部分

【0130】在一些實施例中，本發明之抗PSMA構築體包含單株抗PSMA抗體或單株抗PSMA抗體部分。單株抗體可例如使用融合瘤方法，諸如Kohler及Milstein, *Nature*, 256:495 (1975)及Sergeeva等人，*Blood*, 117(16):4262-4272所述之方法，使用本文及下文實例中所述之噬菌體呈現方法，或使用重組DNA方法(參見例如美國專利第4,816,567號)製備。

【0131】在融合瘤方法中，倉鼠、小鼠或其他適當宿主動物通常用免疫接種劑進行免疫接種以產生淋巴細胞，其產生或能夠產生將特異性結合於免疫接種劑之抗體。或者，淋巴細胞可在活體外進行免疫接種。免疫接種劑可包括多肽或所關注蛋白質之融合蛋白或包含至少兩個分子之複合物。一般而言，若需要人類來源之細胞，則使用外周血淋巴細胞(「PBL」)；或若需要非人類哺乳動物來源之細胞，則使用脾細胞或淋巴

結細胞。淋巴細胞接著使用適合融合劑(如聚乙二醇)與永生化細胞株融合以形成融合瘤細胞。參見例如Goding, Monoclonal Antibodies: Principles and Practice (New York: Academic Press, 1986), 第59-103頁。永生化細胞株通常為經轉型之哺乳動物細胞，尤其嚙齒動物、牛類及人類來源之骨髓瘤細胞。通常，採用大鼠或小鼠骨髓瘤細胞株。融合瘤細胞可在較佳含有一或多種抑制未融合之永生化細胞生長或存活之物質的適合培養基中培養。舉例而言，若親本細胞缺乏酶次黃嘌呤-鳥嘌呤磷酸核糖基轉移酶(HGPRT或HPRT)，則用於融合瘤之培養基通常將包括次黃嘌呤、胺基蝶呤及胸苷(「HAT培養基」)，其阻止缺乏HGPRT之細胞生長。

【0132】 在一些實施例中，永生化細胞株有效融合，支持所選產抗體細胞抗體穩定高水準地表現抗體且對於如HAT培養基之培養基敏感。在一些實施例中，永生化細胞株為鼠類骨髓瘤細胞株，其可例如獲自Salk Institute Cell Distribution Center, San Diego, California及American Type Culture Collection, Manassas, Virginia。亦已描述用於產生人類單株抗體之人類骨髓瘤及小鼠-人類雜骨髓瘤細胞株。Kozbor, *J. Immunol.*, 133:3001 (1984)；Brodeur等人 Monoclonal Antibody Production Techniques and Applications (Marcel Dekker, Inc.: New York, 1987) 第51-63頁。

【0133】 接著可分析培養融合瘤細胞之培養基中針對該多肽之單株抗體的存在。可藉由免疫沈澱或藉由活體外結合分析(諸如放射免疫分析(RIA)或酶聯免疫吸附分析(ELISA))測定由融合瘤細胞產生之單株抗體的結合特異性。該等技術及分析法係此項技術中已知的。單株抗體之結合親和力可例如藉由Munson及Pollard, *Anal. Biochem.*, 107:220 (1980)之史

卡查分析(Scatchard analysis)測定。

【0134】 在鑑別所需融合瘤細胞之後，純系可藉由限制稀釋程序次選殖且藉由標準方法生長。Goding, *前述*。出於此目的之適合培養基包括例如達爾伯克氏改良伊格爾氏培養基(Dulbecco's Modified Eagle's Medium)及RPMI-1640培養基。或者，融合瘤細胞可以腹水形式活體內生長於哺乳動物中。

【0135】 次純系所分泌之單株抗體可藉由習知免疫球蛋白純化程序(諸如蛋白A-瓊脂糖、羥磷灰石層析、凝膠電泳、透析或親和層析)自培養基或腹水分離或純化。

【0136】 在某些實施例中，抗PSMA抗體或抗體部分為單價。用於製備單價抗體之方法為此項技術中已知。一種示例性方法涉及免疫球蛋白輕鏈與經修飾之重鏈的重組表現。通常在Fc區中之任一點將重鏈截短以防止重鏈交聯。或者，相關半胱胺酸殘基經另一胺基酸殘基取代或缺失以防止交聯。

【0137】 活體外方法亦適合於製備單價抗體。可使用此項技術中已知之任何方法實現抗體之消化以產生其片段，尤其Fab片段。

【0138】 具有所需結合特異性之抗體可變域(抗體-抗原組合位點)可與免疫球蛋白恆定域序列融合。較佳與包含鉸鏈、CH2及CH3區之至少一部分的免疫球蛋白重鏈恆定結構域進行融合。在一些實施例中，含有輕鏈結合所需之位點的第一重鏈恆定區(CH1)存在於融合物中之至少一者中。將編碼免疫球蛋白重鏈融合物及(若需要)免疫球蛋白輕鏈之DNA插入獨立表現載體中，且共轉染至適合之宿主生物體中。對於產生雙特異性抗體之其他細節，參見例如Suresh等人，*Methods in Enzymology*, 121: 210

(1986)。

【0139】單株抗體亦可藉由重組DNA法，諸如美國專利第4,816,567號中所描述之彼等方法製得。編碼單株抗PSMA抗體之DNA可容易使用習知程序(例如藉由使用能夠特異性結合於編碼鼠類抗體重鏈及輕鏈之基因的寡核苷酸探針)分離及測序。如上文所述之融合瘤細胞或PSMA特異性噬菌體純系可充當此類DNA之來源。分離後，可將DNA置於表現載體中，接著轉染於不會另外產生免疫球蛋白之宿主細胞(諸如猿COS細胞、中國倉鼠卵巢(CHO)細胞或骨髓瘤細胞)中，以在重組宿主細胞中合成單株抗體。DNA亦可進行如下修飾，例如藉由用人類重鏈及輕鏈恆定域及/或構架區之編碼序列替代同源非人類序列(美國專利第4,816,567號；Morrison等人，前述)或藉由使非免疫球蛋白多肽之編碼序列之全部或一部分共價接合於免疫球蛋白編碼序列。此類非免疫球蛋白多肽可取代抗PSMA抗體之恆定域，或可取代抗PSMA抗體之一個抗原組合位點的可變域以產生嵌合二價抗體。

多特異性抗PSMA構築體

【0140】在一些實施例中，抗PSMA構築體為多特異性的。本文提供之多特異性抗PSMA構築體展現對至少兩種不同抗原或兩種不同抗原決定基(例如同一抗原上之兩種不同抗原決定基)之結合特異性。亦涵蓋具有超過二價及/或超過兩個抗原特異性之多特異性構築體。舉例而言，可製備三特異性抗體。參見例如Tutt等人 *J. Immunol.* 147: 60 (1991)。因此，在一些實施例中，多特異性抗PSMA構築體包含抗PSMA抗體部分及至少一種其他結合部分，諸如抗原結合部分，例如抗體部分。

【0141】在一些實施例中，多特異性(例如雙特異性)抗PSMA構築

體包含a)特異性結合於PSMA (例如細胞表面結合之PSMA)之抗PSMA抗體部分(諸如本文所述)；及b)第二結合部分(諸如抗原結合部分)。在一些實施例中，第二結合部分特異性結合於PSMA上不與抗PSMA抗體部分所結合之抗原決定基重疊的抗原決定基(例如在諸如癌細胞之細胞之表面上表現的PSMA)。在一些實施例中，第二結合部分特異性結合於不同抗原(亦即，除PSMA外之抗原)。在一些實施例中，第二結合部分特異性結合於諸如癌細胞或免疫細胞之細胞之表面上的抗原。在一些實施例中，第二抗原結合部分特異性結合於淋巴細胞，如T細胞、NK細胞、嗜中性粒細胞、單核球、巨噬細胞或樹突狀細胞表面上之抗原。在一些實施例中，第二結合部分特異性結合於效應T細胞，如細胞毒性T細胞(亦稱為細胞毒性T淋巴細胞(CTL)或T殺手細胞)。在一些實施例中，第二結合部分為抗體部分。

【0142】 在一些實施例中，多特異性抗PSMA構築體包含a)特異性結合於PSMA (例如在諸如癌細胞之細胞之表面上表現的PSMA)之抗PSMA抗體部分(諸如本文所述)；及b)特異性結合於CD3之第二結合部分。在一些實施例中，第二結合部分為結合CD3之抗體部分。在一些實施例中，第二抗原結合部分為人類、人類化或半合成抗體部分。在一些實施例中，第二結合部分特異性結合CD3ε。在一些實施例中，第二結合部分特異性結合於CD3ε之促效抗原決定基。在一些實施例中，術語「促效抗原決定基」係指在結合多特異性分子時，視情況在同一細胞上結合若干多特異性分子時允許該多特異性分子活化TCR信號傳導及誘發T細胞活化之抗原決定基。在一些實施例中，術語「促效抗原決定基」係指僅僅由CD3之ε鏈之胺基酸殘基構成且當呈現於T細胞上天然環境(亦即由TCR、CD3γ

鏈等包圍)時可由多特異性分子結合的抗原決定基。在一些實施例中，術語「促效抗原決定基」係指在多特異性分子結合時不引起CD3ε之空間位置相對於CD3γ穩定化之抗原決定基。在一些實施例中，多特異性抗PSMA構築體進一步包含至少一個(諸如至少約2、3、4、5或更多個中之任一者)其他抗原結合部分。

【0143】 在一些實施例中，多特異性抗PSMA構築體包含a)特異性結合於PSMA (例如在諸如癌細胞之細胞之表面上表現的PSMA)之抗PSMA抗體部分(諸如本文所述)；及b)特異性結合於效應細胞之表面上之抗原，包括例如CD3γ、CD3δ、CD3ε、CD3ζ、CD28、CD16a、CD56、CD68及GDS2D的第二結合部分。在一些實施例中，第二結合部分為抗體部分。在一些實施例中，第二抗原結合部分為人類、人類化或半合成抗體部分。在一些實施例中，多特異性抗PSMA構築體進一步包含至少一個(諸如至少約2、3、4、5或更多個中之任一者)其他抗原結合部分。

【0144】 在一些實施例中，多特異性抗PSMA構築體包含a)特異性結合於PSMA (例如在諸如癌細胞之細胞之表面上表現的PSMA)之抗PSMA抗體部分(諸如本文所述)；及b)特異性結合於補體系統之組分，諸如C1q的第二結合部分。C1q為活化血清補體系統之C1酶複合體之次單元。在一些實施例中，第二結合部分為抗體部分。在一些實施例中，第二抗原結合部分為人類、人類化或半合成抗體部分。在一些實施例中，多特異性抗PSMA構築體進一步包含至少一個(諸如至少約2、3、4、5或更多個中之任一者)其他抗原結合部分。

【0145】 在一些實施例中，多特異性抗PSMA構築體包含a)特異性結合於PSMA (例如在諸如癌細胞之細胞之表面上表現的PSMA)之抗

PSMA抗體部分(諸如本文所述)；及b)特異性結合於Fc受體、例如Fcγ受體(FcγR)之第二結合部分。FcγR可為存在於自然殺手(NK)細胞表面上之FcγRIII或存在於巨噬細胞、單核球、嗜中性白血球及/或樹突狀細胞表面上之FcγRI、FcγRIIA、FcγRIIBI、FcγRIIB2及FcγRIIIB中的一者。在一些實施例中，第二結合部分為抗體部分。在一些實施例中，第二抗原結合部分為人類、人類化或半合成抗體部分。在一些實施例中，第二結合部分為Fc區或其功能片段。在一些實施例中，「功能片段」係指仍以足夠允許負載FcγR之效應細胞、尤其巨噬細胞、單核球、嗜中性白血球及/或樹突狀細胞藉由細胞毒性溶解或吞噬作用殺死目標細胞的特異性及親和力能夠結合於FcR、尤其FcγR的抗體Fc區之片段。功能Fc片段能夠競爭性地抑制原始全長Fc部分與諸如FcγRI、FcγRIIA、FcγRIIBI、FcγRIIB2或FcγRIIIB之FcR的結合。在一些實施例中，功能Fc片段保留其對FcγR、諸如活化FcγR之親和力的至少30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或95%。在一些實施例中，Fc區或其功能片段為增強型Fc區或其功能片段。如本文所用，術語「增強型Fc區」係指一種Fc區，其經修飾以增強Fc受體介導之效應功能，尤其抗體依賴性細胞介導之細胞毒性(ADCC)、補體依賴性細胞毒性(CDC)及抗體介導之吞噬作用。舉例而言，Fc區可以增加對活化受體(例如在自然殺手(NK)細胞上表現之FcγRIIIA (CD16A))之親和力及/或減少與抑制受體(例如FcγRIIB1/B2 (CD32B))之結合的方式進行改變。在一些實施例中，第二抗原結合部分為以足夠允許負載FcγR之效應細胞、尤其巨噬細胞、單核球、嗜中性白血球及/或樹突狀細胞藉由細胞毒性溶解或吞噬作用殺死目標細胞的特異性及親和力特異性結合於FcR、尤其FcγR的抗體或其抗原結合片段 在一些實施例中，多特異性抗

PSMA構築體進一步包含至少一個(諸如至少約2、3、4、5或更多個中之任一者)其他抗原結合部分。

【0146】 在一些實施例中，多特異性抗PSMA構築體允許殺死在表面上表現PSMA之目標細胞(諸如癌細胞)。在一些實施例中，多特異性抗PSMA構築體有效地重新引導細胞毒性T淋巴細胞(CTL)以溶解在表面上表現(諸如過度表現)PSMA之目標細胞(諸如癌細胞)。在一些實施例中，多特異性(例如雙特異性)抗PSMA構築體具有在10至500 ng/ml範圍內之活體外EC_{50}值。在一些實施例中，多特異性(例如雙特異性)抗PSMA構築體能夠誘導以約1:1至約50:1 (諸如約1:1至約15:1或約2:1至約10:1)之CTL:目標細胞之比率經由CTL重新引導約50%目標細胞之溶解。

【0147】 在一些實施例中，多特異性(例如雙特異性)抗PSMA構築體能夠以使目標細胞溶解之方式交聯經刺激或未經刺激之CTL及目標細胞。此提供如下益處：多特異性抗PSMA構築體欲發揮其所需活性，無需樹突狀細胞產生目標特異性T細胞純系或通用抗原呈遞。在一些實施例中，本文提供之多特異性抗PSMA構築體能夠在不存在其他活化信號下重新引導CTL以使目標細胞(諸如癌細胞)溶解。在一些實施例中，多特異性抗PSMA構築體之第二抗原結合部分特異性結合於CD3(例如CD3ε)，且重新引導CTL以使目標細胞(例如癌細胞)溶解無需經由CD28及/或IL-2之信號傳導。

【0148】 用於量測多特異性抗PSMA構築體同時結合於兩種抗原(例如兩種不同細胞上之兩種不同抗原或替代地同一細胞之兩種不同抗原)之優先選擇的方法在一般技術者之能力範圍內。舉例而言，當多特異性抗PSMA構築體之第二結合部分特異性結合於CD3時，多特異性抗PSMA構

築體可與$CD3^+/PSMA^-$細胞與$CD3^-/PSMA^+$細胞之混合物接觸。接著可藉由螢光顯微法、螢光活化細胞分選術(FACS)及/或此項技術中已知之其他方法評估多特異性抗PSMA構築體所結合之單細胞之數目及多特異性抗PSMA構築體所結合之交聯細胞之數目。

【0149】 在一些實施例中，多特異性抗PSMA構築體為例如雙特異性抗體、雙價抗體(Db)、單鏈雙價抗體(scDb)、串聯scDb (Tandab)、線形二聚scDb (LD-scDb)、圓形二聚scDb (CD-scDb)、雙重雙價抗體、串聯scFv、串聯雙scFv、串聯三scFv、三功能抗體、雙特異性Fab2、雙微型抗體、四功能抗體、scFv-Fc-scFv融合物、雙親和力再靶向(DART)抗體、雙可變域(DVD)抗體、IgG-scFab、scFab-ds-scFv、Fv2-Fc、IgG-scFv融合物、錨栓(DNL)抗體、杵臼(KiH)抗體(藉由KiH技術製備之雙特異性IgG)、DuoBody (藉由Duobody技術製備之雙特異性IgG)、雜多聚體抗體或異源結合抗體。在一些實施例中，多特異性抗PSMA分子為串聯scFv (例如串聯雙scFv)。應瞭解一般技術者可選擇此項技術中已知之多種多特異性構築體之適當特徵且將彼此組合以形成在本發明之範疇內的另一多特異性抗PSMA構築體。

【0150】 適用於製造多特異性構築體(例如雙特異性抗體)之方法為此項技術中所熟知。舉例而言，雙特異性抗體之產生可基於兩個免疫球蛋白重鏈/輕鏈對之共表現，其中兩對各具有不同特異性，且在締合後產生雜二聚體抗體(參見例如Milstein及Cuello, *Nature*, 305: 537-539 (1983)；WO 93/08829及Traunecker等人，*EMBO J.* 10: 3655 (1991))。由於免疫球蛋白重鏈及輕鏈之隨機分類，此等融合瘤(四源融合瘤)產生十種不同抗體分子之潛在混合物，其中僅一種具有適當雙特異性結構。適當分子之純

化通常藉由親和層析步驟實現。類似程序揭示於WO 93/08829及Traunecker等人，*EMBO*, 10: 3655-3659 (1991)中。或者，重鏈及輕鏈之組合可藉由利用物種限制之配對定向(參見例如Lindhofer等人，*J. Immunol.*, 155:219-225 (1995))且重鏈之配對可藉由使用CH3結構域之「杵臼」工程改造定向(參見例如美國專利第5,731,168號；Ridgway等人，*Protein Eng.*, 9(7):617-621 (1996))。多特異性抗體亦可藉由工程改造靜電轉向效應以製造抗體Fc-雜二聚體分子而製得(參見例如WO 2009/089004A1)。在另一方法中，穩定雙特異性抗體可由受控之Fab臂交換產生，其中具有相異抗原特異性及CH3結構域中之匹配點突變之兩個親本抗體在還原條件下混合以允許分離、重新組裝及再氧化而形成高度純雙特異性抗體。Labrigin等人，*Proc. Natl. Acad. Sci.*, 110(13):5145-5150 (2013)。包含重鏈/輕鏈對之混合物的此類抗體在本文中亦稱為「雜多聚體抗體」。

【0151】 具有不同特異性之抗體或其抗原結合片段亦可發生化學交聯以產生多特異性異源結合抗體。舉例而言，各具有針對不同抗原之特異性的兩個F(ab')2分子可以化學方式連接。Pullarkat等人，*Trends Biotechnol.*, 48:9-21 (1999)。舉例而言，已提出此類抗體可使免疫系統細胞靶向非所需細胞(美國專利第4,676,980號)且用於治療HIV感染。WO 91/00360；WO 92/200373；EP 03089。預期抗體可使用合成蛋白質化學中之已知方法(包括涉及交聯劑之方法)在活體外製備。舉例而言，免疫毒素可使用二硫化物交換反應或藉由形成硫醚鍵而構築。適於達成此目的之試劑之實例包括亞胺基硫醇酯及甲基-4-巰基丁醯亞胺酯及揭示於例如美國專利第4,676,980號中之試劑。

【0152】在一些實施例中，多特異性抗PSMA構築體可使用重組DNA技術製備。舉例而言，雙特異性抗體可藉由將兩個scFv融合，諸如藉由經肽連接子將其融合，產生串聯scFv (諸如串聯雙scFv)而工程改造。術語「抗PSMA串聯雙scFv」與「雙特異性抗PSMA抗體」在本文中可互換使用。在一些實施例中，串聯scFv包含抗CD3 scFv至包含本文所述之抗PSMA結合部分之scFv，引起T細胞重新引導至表現(諸如過度表現)PSMA之目標細胞。關於構築及表現串聯scFv之其他細節提供於例如Mack等人，*Proc. Natl. Acad. Sci.*, 92:7021-7025 (1995)；Brischwein等人，*Mol. Immunol.*, 43(8):1129-1143 (2006)。關於本發明之串聯scFv的其他細節提供於本文中之其他地方。

【0153】藉由縮短兩個可變域之間的肽連接子長度，可防止可變域自組裝且迫使其與第二多肽上之結構域配對，從而產生緊湊型雙特異性抗體，稱為雙價抗體(Db)。Holliger等人，*Proc. Natl. Acad. Sci.*, 90:6444-6448 (1993)。Db之兩個多肽各自包含藉由太短而無法允許相同鏈上之兩個域之間的配對之連接子連接至V_L之V_H。因此，一個多肽之V_H及V_L結構域被迫與另一多肽之互補V_L及V_H結構域配對，進而形成兩個抗原結合位點。以此型式之修飾，兩個多肽藉由另一肽連接子連接，產生單鏈雙價抗體(scDb)。在Db型式之另一修飾中，雙親和力再靶向(DART)雙特異性抗體可藉由在各多肽之C端處之半胱胺酸殘基之間引入二硫鍵，視情況在C端半胱胺酸殘基之前包括驅動所需雜二聚體結構之組裝的結構域而產生。Veri等人，*Arthritis Rheum.*, 62(7):1933-1943 (2010)。此項技術中亦已知雙可變域免疫球蛋白(DVD-Ig™)，其中兩個單株抗體之標靶結合可變域經由天然存在之連接子組合以產生四價雙特異性抗體。Gu及Ghayur,

Methods Enzymol., 502:25-41 (2012)。在另一型式中，藉由利用來源於人類cAMP依賴性蛋白激酶(PKA)之調控次單元的肽(DDD2)與來源於人類A激酶錨定蛋白(AKAP)之錨定域的肽(AD2)進行二聚化來製備錨栓(DNL)雙特異性抗體。Rossi等人，*Proc. Natl. Acad. Sci.*, 103:6841-6846 (2006)。

【0154】亦已描述直接自重組細胞培養物製備及分離雙特異性抗體片段之各種技術。舉例而言，已使用白胺酸拉鏈產生雙特異性抗體。Kostelny等人，*J. Immunol.*, 148(5):1547-1553 (1992)。此方法亦可用於產生抗體同型二聚體。

串聯scFv構築體

【0155】在一些實施例中，多特異性抗PSMA構築體為包括包含抗PSMA抗體部分(諸如本文所述)之第一scFv及結合於第二目標之第二scFv的串聯scFv構築體(「抗PSMA串聯scFv」)。在一些實施例中，串聯scFv為雙scFv (包含兩個scFv)或串聯三scFv (包含三個scFv)。在一些實施例中，抗PSMA串聯scFv進一步包含至少3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個或更多個scFv。在一些實施例中，第二scFv特異性結合於PSMA (諸如與第一scFv之抗PSMA抗體部分所結合之抗原決定基不重疊的抗原決定基)。在一些實施例中，第二scFv特異性結合於另一抗原(亦即，除PSMA外之抗原)。在一些實施例中，第二scFv特異性結合於諸如表現PSMA之細胞(例如癌細胞)的細胞之表面上之抗原。在一些實施例中，第二scFv特異性結合於不表現PSMA之細胞之表面上的抗原。在一些實施例中，第二scFv特異性結合於細胞毒性細胞之表面上之抗原。在一些實施例中，第二scFv特異性結合於淋巴細胞，如T細胞、NK細胞、嗜中

性白血球、單核球、巨噬細胞或樹突狀細胞之表面上之抗原。在一些實施例中，第二scFv特異性結合於效應T細胞，如細胞毒性T細胞表面上之抗原。在一些實施例中，第二scFv特異性結合於效應細胞，包括例如CD3γ、CD3δ、CD3ε、CD3ζ、CD28、CD16a、CD56、CD68及GDS2D之表面上之抗原。在一些實施例中，第一scFv及/或第二scFv為人類、人類化或半合成的。

【0156】 在一些實施例中，抗PSMA串聯scFv包含a)包含特異性結合於PSMA (例如細胞表面結合之PSMA)之抗PSMA抗體部分(諸如本文所述)的第一scFv；及b)特異性結合於T細胞表面上之抗原的第二scFv。在一些實施例中，第二scFv特異性結合於效應T細胞，如細胞毒性T細胞表面上之抗原。在一些實施例中，第二scFv特異性結合於例如CD3γ、CD3δ、CD3ε、CD3ζ、CD28、OX40、GITR、CD137、CD27、CD40L或HVEM。在一些實施例中，第二scFv特異性結合於T細胞表面上之抗原上之促效抗原決定基，其中第二scFv與促效抗原決定基之結合增強T細胞活化。在一些實施例中，第一scFv及/或第二scFv為人類、人類化或半合成的。

【0157】 在一些實施例中，抗PSMA串聯scFv包含a)包含特異性結合於PSMA (例如細胞表面結合之PSMA)之抗PSMA抗體部分(諸如本文所述)的第一scFv；及b)特異性結合於CD3ε之第二scFv。在一些實施例中，第一scFv經由肽連接子融合至第二scFv。在一些實施例中，肽連接子之長度介於約5至約20(如約5、10、15或20中之任一者，包括此等值之間的任何範圍)個胺基酸之間。在一些實施例中，肽連接子包含胺基酸序列GGGGS(SEQ ID NO:140)(諸如由其組成或基本上由者組成)，不過可使

用替代連接子(諸如***表6A***中之彼等連接子)。在一些實施例中，第一scFv及/或第二scFv為人類、人類化或半合成的。

【0158】 在一些實施例中，本文提供之抗PSMA串聯scFv的結合PSMA之scFv以介於約0.1 pM至約500 nM之間(諸如約0.1 pM、2.5 pM、1.0 pM、5 pM、10 pM、25 pM、50 pM、75 pM、100 pM、250 pM、500 pM、750 pM、1 nM、5 nM、10 nM、25 nM、50 nM、75 nM、100 nM、250 nM或500 nM中之任一者，包括此等值之間的任何範圍)的K_d結合於PSMA (例如細胞表面結合之PSMA)。在一些實施例中，本文提供之抗PSMA串聯scFv的結合PSMA之scFv以介於約1 nM至約500 nM之間(諸如 約1、5、10、25、50、75、100、150、200、250、300、350、400、450或500 nM中之任一者，包括此等值之間的任何範圍)的K_d結合於PSMA (例如細胞表面結合之PSMA)。

【0159】 示例性抗PSMA抗CD3串聯雙scFv之胺基酸序列提供於下***表8***中。各串聯雙scFv中之抗PSMA scFv呈純文字(亦即，不加下劃線)。各串聯雙scFv中之抗CD3 scFv加下劃線。連接抗PSMA scFv及抗CD3 scFv之連接子呈粗斜體字。

表8

純系A抗PSMA抗CD3串聯雙scFv (具有His標籤)： QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNSNRPSGVPDRFSGSKSGTSASL AITGLQAEDEADYYCQSYDSSLSGYVFGTGTKVTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEVKKP GESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKAS DTAMYYCARSMGSSLYASSDVWGQGTLVTVSS***TSGGGGS***DVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTRYT MHWVRQAPGQGLEWIGYINPSRGYTNYADSVKGRFTITTDKSTSTAYMELSSLRSEDTATYYCARYYDDHYCL DYWGQGTTVTVSSGEGTSTGSGGSGGSGGADDIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSYMNWYQQKPGKA PKRWIYDTSKVASGVPARFSGSGSGTDYSLTINSLEAEDAATYYCQQWSSNPLTFGGGTKVEIKHHHHHH **(SEQ ID NO: 25)**
純系A抗PSMA抗CD3串聯雙scFv： QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNSNRPSGVPDRFSGSKSGTSASL AITGLQAEDEADYYCQSYDSSLSGYVFGTGTKVTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEVKKP GESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKAS DTAMYYCARSMGSSLYASSDVWGQGTLVTVSS***TSGGGGS***DVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTRYT MHWVRQAPGQGLEWIGYINPSRGYTNYADSVKGRFTITTDKSTSTAYMELSSLRSEDTATYYCARYYDDHYCL DYWGQGTTVTVSSGEGTSTGSGGSGGSGGADDIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSYMNWYQQKPGKA PKRWIYDTSKVASGVPARFSGSGSGTDYSLTINSLEAEDAATYYCQQWSSNPLTFGGGTKVEIK **(SEQ ID NO:**

26)
純系B抗PSMA抗CD3串聯雙scFv(具有His標籤)： QAVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLMYSNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLA ISGLQSEDEADYYCAAWDDSLNGYVFGTGTKVTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEMKKP GESLKISCKGSGYNFASYWVGWVRQMPGKGLEWMGTIYPDDSDTRYGPAFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLK ASDTAMYYCARDSYYGIDVWGQGTLVTVSS***TSGGGGS***DVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTRYTM HWVRQAPGQGLEWIGYINPSRGYTNYADSVKGRFTITTDKSTSTAYMELSSLRSEDTATYYCARYYDDHYCLD YWGQGTTVTVSSGEGTSTGSGGSGGSGGADDIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSYMNWYQQKPGKAP KRWIYDTSKVASGVPARFSGSGSGTDYSLTINSLEAEDAATYYCQQWSSNPLTFGGGTKVEIKHHHHHH **(SEQ ID NO: 27)**
純系B抗PSMA抗CD3串聯雙scFv： QAVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLMYSNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLA ISGLQSEDEADYYCAAWDDSLNGYVFGTGTKVTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEMKKP GESLKISCKGSGYNFASYWVGWVRQMPGKGLEWMGTIYPDDSDTRYGPAFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLK ASDTAMYYCARDSYYGIDVWGQGTLVTVSS***TSGGGGS***DVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTRYTM HWVRQAPGQGLEWIGYINPSRGYTNYADSVKGRFTITTDKSTSTAYMELSSLRSEDTATYYCARYYDDHYCLD YWGQGTTVTVSSGEGTSTGSGGSGGSGGADDIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSYMNWYQQKPGKAP KRWIYDTSKVASGVPARFSGSGSGTDYSLTINSLEAEDAATYYCQQWSSNPLTFGGGTKVEIK **(SEQ ID NO: 28)**

【0160】 雖然***表8***中之序列包含特定肽連接子及肽標籤，但可使用任何連接子或標籤(參見例如***表6A***及***6B***)。

【0161】 在一些實施例中，抗PSMA抗CD3串聯雙scFv包含與SEQ ID NO: 25、26、27或28具有至少約85%(例如至少約85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%中之任一者)序列一致性之胺基酸序列。

抗PSMA嵌合抗原受體(抗PSMA CAR)

【0162】 在一些實施例中，本文提供之抗PSMA構築體為包含抗PSMA抗體部分(諸如本文所述之抗PSMA抗體部分)之嵌合抗原受體(CAR)(在本文中亦稱為「抗PSMA CAR」)。如本文中其他地方進一步詳述，本發明亦提供包含、表現或與抗PSMA CAR相關之CAR效應細胞(例如T細胞)。此類效應細胞在本文中亦稱為「抗PSMA CAR效應細胞」，例如「抗PSMA CAR免疫細胞」或「抗PSMA CAR T細胞」)。

【0163】 在一些實施例中，抗PSMA CAR包含a)包含特異性結合於PSMA (例如細胞表面結合之PSMA)之抗PSMA抗體部分(諸如本文所述)的胞外結構域及b)胞內信號傳導結構域。在一些實施例中，抗PSMA CAR

在胞外結構域與胞內結構域之間包含跨膜結構域。在一些實施例中，抗PSMA CAR進一步包含間隔子。在一些實施例中，間隔子連接抗PSMA CAR之胞外結構域及跨膜結構域。在一些實施例中，間隔子連接抗PSMA CAR之胞內結構域及跨膜結構域。在一些實施例中，間隔結構域為用於將多肽鏈中之跨膜結構域連接至胞外結構域或胞內結構域之任何寡肽或多肽。舉例而言，間隔結構域可包含至多約300個胺基酸，包括例如約10個與約100個胺基酸之間或約25個與約50個胺基酸之間。

【0164】 抗PSMA CAR之跨膜結構域可來源於天然來源或合成來源。在來源為天然時，該結構域可來源於任何膜結合蛋白或跨膜蛋白。舉例而言，在一些實施例中，抗PSMA CAR包含來源於不限於T細胞受體、CD28、CD3ε、CD3ζ、CD45、CD4、CD5、CD8、CD9、CD16、CD22、CD33、CD37、CD64、CD80、CD86、CD134、CD137或CD154之跨膜結構域(例如至少一個跨膜結構域或至少一個跨膜區)。在一些實施例中，抗PSMA CAR包含合成跨膜結構域，在此情況下，跨膜結構域可主要包含疏水性殘基，諸如白胺酸及纈胺酸。在一些實施例中，在合成跨膜結構域之各端可發現苯丙胺酸、色胺酸及纈胺酸之三聯體。在一些實施例中，具有例如長度在約2與約10個胺基酸之間(諸如長度為約2、3、4、5、6、7、8、9或10個胺基酸中之任一者)的短寡肽或多肽連接子可在抗PSMA CAR之跨膜結構域與胞內信號傳導結構域之間形成鍵。在一些實施例中，連接子為甘胺酸-絲胺酸二聯體。

【0165】 在一些實施例中，抗PSMA CAR包含與抗PSMA CAR之胞內結構域中一個序列天然締合之跨膜結構域。舉例而言，若抗PSMA CAR胞內結構域包含CD28共刺激序列，則抗PSMA CAR之跨膜結構域來

源於CD28跨膜結構域。在一些實施例中，抗PSMA CAR包含經選擇或藉由胺基酸取代進行修飾以將與受體複合物之其他成員之相互作用降至最低及/或避免與相同或不同表面膜蛋白之跨膜結構域結合的跨膜結構域。

【0166】 抗PSMA CAR之胞內信號傳導結構域負責活化其中表現抗PSMA CAR之免疫細胞之至少一種正常效應功能。T細胞之效應功能例如可為細胞溶解活性或輔助活性，包括分泌細胞介素。因此，在一些實施例中，術語「胞內信號傳導結構域」係指轉導效應功能信號及引導細胞執行專門功能之抗PSMA CAR部分。儘管通常可採用整個胞內信號傳導結構域，但在多數情況下，不必使用整條鏈。在使用胞內信號傳導結構域之截短部分的程度上，此類截短部分可用於替代完整鏈，只要其轉導效應功能信號即可。在一些實施例中，術語「胞內信號傳導序列」係指足以轉導效應功能信號之胞內信號傳導結構域的任何截短部分。

【0167】 在一些實施例中，抗PSMA CAR包括包含在抗原受體嚙合後共同用以起始信號轉導之T細胞受體(TCR)及輔助受體之細胞質序列的胞內信號傳導。在一些實施例中，抗PSMA CAR包括包含T細胞受體(TCR)及輔助受體之衍生物或變異體及/或具有相同功能能力之任何合成序列的胞內信號傳導結構域。

【0168】 已知經由單獨TCR產生之信號不足以完全活化T細胞且亦需要二級或共刺激信號。因此，可稱T細胞活化係由兩種不同類別之胞內信號傳導序列介導：經由TCR起始抗原依賴性初級活化之序列(初級信號傳導序列或初級免疫細胞信號傳導序列)及以非抗原依賴性方式起作用以提供次級或共刺激信號之序列(共刺激信號傳導序列)。

【0169】 初級信號傳導序列或初級免疫細胞信號傳導序列以刺激方

式或以抑制方式調控TCR複合物之初級活化。以刺激方式起作用之初級信號傳導序列可含有信號傳導基元，其稱為基於免疫受體酪胺酸之活化基元(或ITAM)。因此，在一些實施例中，抗PSMA CAR包含一或多個ITAM。在一些實施例中，抗PSMA CAR包含來源於(不限於) TCRζ、FcRγ、FcRβ、CD3γ、CD3δ、CD3ε、CD5、CD22、CD79a、CD79b及CD66d之初級免疫細胞信號傳導序列。在一些實施例中，抗PSMA CAR進一步包含共刺激信號傳導序列。在一些實施例中，共刺激信號傳導序列為包括(例如) CD27、CD28、4-1BB (CD137)、OX40、CD30、CD40、PD-1、ICOS、淋巴細胞功能相關抗原-1 (LFA-1)、CD2、CD7、LIGHT、NKG2C、B7-H3、特異性結合CD83之配位體或其類似物之共刺激分子之胞內結構域的一部分。在一些實施例中，抗PSMA CAR包含超過一個共刺激信號傳導序列。

【0170】在一些實施例中，抗PSMA CAR包含來源於CD3ζ之初級免疫細胞信號傳導序列。在一些實施例中，抗PSMA CAR包含單獨或與可用於本文提供之抗PSMA CAR之情況下的任何其他所需胞內信號傳導序列組合的來源於CD3ζ之初級免疫細胞信號傳導序列。舉例而言，在一些實施例中，抗PSMA CAR包括包含來源於CD3ζ之初級免疫細胞信號傳導序列及共刺激信號傳導序列的胞內結構域。在一些實施例中，共刺激信號傳導序列為包括(例如) CD27、CD28、4-1BB (CD137)、OX40、CD30、CD40、PD-1、ICOS、淋巴細胞功能相關抗原-1 (LFA-1)、CD2、CD7、LIGHT、NKG2C、B7-H3、特異性結合CD83之配位體或其類似物之共刺激分子之胞內結構域的一部分。在一些實施例中，共刺激信號傳導序列來源於例如CD27、CD28、4-1BB (CD137)、OX40、CD30、

CD40、PD-1、ICOS、淋巴細胞功能相關抗原-1 (LFA-1)、CD2、CD7、LIGHT、NKG2C、B7-H3、特異性結合CD83之配位體或其類似物。在一些實施例中，抗PSMA CAR包含超過一個共刺激信號傳導序列。

【0171】 在一些實施例中，抗PSMA CAR包括包含來源於CD3ζ之初級免疫細胞信號傳導序列及來源於CD28之共刺激信號傳導序列的胞內信號傳導結構域。在一些實施例中，抗PSMA CAR包括包含來源於CD3ζ之初級免疫細胞信號傳導序列及來源於4-1BB之共刺激信號傳導序列的胞內信號傳導結構域。在一些實施例中，抗PSMA CAR之胞內信號傳導結構域包含來源於CD3ζ之初級免疫細胞信號傳導序列及來源於CD28及4-1BB之共刺激信號傳導序列。

【0172】 在一些實施例中，抗PSMA CAR包含a)包含特異性結合於PSMA (例如細胞表面結合之PSMA)之抗PSMA抗體部分(諸如本文所述)之胞外結構域、b)跨膜結構域及c)能夠活化免疫細胞之胞內信號傳導結構域。在一些實施例中，胞內信號傳導結構域包含初級免疫細胞信號傳導序列及共刺激信號傳導序列。在一些實施例中，初級免疫細胞信號傳導序列包含CD3ζ胞內信號傳導序列。在一些實施例中，共刺激信號傳導序列包含CD28或4-1BB胞內信號傳導序列。在一些實施例中，胞內結構域包含CD3ζ胞內信號傳導序列及CD28或4-1BB胞內信號傳導序列。在一些實施例中，抗PSMA CAR包含與包含CD3ζ胞內信號傳導序列及CD28胞內信號傳導序列之SEQ ID NO: 22之胺基酸序列(參見以下)融合的抗PSMA抗體部分(諸如本文所述)。在一些實施例中，抗PSMA CAR包含與包含CD3ζ胞內信號傳導序列及4-1BB胞內信號傳導序列之SEQ ID NO: 23之胺基酸序列(參見以下)融合的抗PSMA抗體部分(諸如本文所述)。

AAAIEVMYPP PYLDNEKSNG TIIHVKGKHL CPSPLFPGPS KPFWVLVVVG GVLACYSLLV TVAFIIFWVR
SKRSRLLHSD YMNMTPRRPG PTRKHYQPYA PPRDFAAYRS RVKFSRSADA PAYQQGQNQL YNELNLGRRE
EYDVLDKRRG RDPEMGGKPR RKNPQEGLYN ELQKDKMAEA YSEIGMKGER RRGKGHDGLY QGLSTATKDT
YDALHMQALP PR **(SEQ ID NO: 22)**

TGTTTPAPRP PTPAPTIASQ PLSLRPEACR PAAGGAVHTR GLDFACDIYI WAPLAGTCGV LLLSLVITLY
CKRGRKKLLY IFKQPFMRPV QTTQEEDGCS CRFPEEEEGG CELRVKFSRS ADAPAYQQGQ NQLYNELNLG
RREEYDVLDK RRGRDPEMGG KPRRKNPQEG LYNELQKDKM AEAYSEIGMK GERRRGKGHD GLYQGLSTAT
KDTYDALHMQ ALPPR **(SED ID NO: 23)**

【0173】 在一些實施例中，抗PSMA抗體部分為scFv (諸如多特異性抗PSMA scFv，例如抗PSMA串聯雙scFv)。在一些實施例中，scFv包含藉由肽連接子連接之重鏈及輕鏈可變區，該肽連接子包括(但不限於)包含SRGGGGSGGGGSGGGGSLEMA (SEQ ID NO: 24)之胺基酸序列的肽連接子。

【0174】 下***表9***提供示例性抗PSMA CAR之胺基酸序列。各CAR包含(依序自N端至C端)抗PSMA scFv (純文字，亦即不加下劃線)、myc標籤(粗體加下劃線)、連接子(粗斜體字)、來源於CD28之序列(加下劃線)及來源於CD3ζ之序列(粗體字及加下劃線)。

表9

純系A抗PSMA CAR： QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNSNRPSGVPDRFSGSKSGTSASL AITGLQAEDEADYYCQSYDSSLSGYVFGTGTKVTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEVKKP GESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKAS DTAMYYCARSMGSSLYASSDVWGQGTLVTVSSEQKLISEEDL***AAA***IEVMYPPPYLDNEKSNGTIIHVKGKHLCP SPLFPGPSKPFWVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFA AYRS**RVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQK DKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR (SEQ ID NO: 29)**
純系B抗PSMA CAR： QAVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLMYSNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAI SGLQSEDEADYYCAAWDDSLNGYVFGTGTKVTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEMKKPG ESLKISCKGSGYNFASYWVGWVRQMPGKGLEWMGTIYPDDSDTRYGPAFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKA SDTAMYYCARDSYYGIDVWGQGTLVTVSSEQKLISEEDL***AAA***IEVMYPPPYLDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPLF PGPSKPFWVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRS **RVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKM AEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR (SEQ ID NO: 30)**

【0175】 雖然***表9***中之序列包含特定肽連接子及肽標籤，但可使用任何連接子或標籤(參見例如***表6A***及***6B***)。

【0176】 在一些實施例中，抗PSMA CAR包含與SEQ ID NO: 29或30具有至少約85% (例如至少約85%、86%、87%、88%、89%、90%、

91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%中之任一者)序列一致性的胺基酸序列。

抗PSMA嵌合抗體-T細胞受體(TCR)構築體(caTCR)

【0177】 在一些實施例中，抗PSMA構築體為包含抗PSMA抗體部分(諸如本文所述之抗PSMA抗體部分)之嵌合抗體-T細胞受體構築體(caTCR)。此類構築體在本文中亦稱為「抗PSMA caTCR」。示例性caTCR論述於PCT/US2016/058305 (現以WO 2017/070608公開)中，其內容以全文引用之方式併入本文中。在一些實施例中，抗PSMA caTCR特異性結合PSMA (諸如在例如癌細胞之細胞之表面上表現的PSMA)且能夠募集至少一種TCR相關信號傳導分子(諸如CD3δε、CD3γε及/或CD3ζζ)。

【0178】 如在下文更詳細地描述，本發明亦提供一種包含、表現抗PSMA-caTCR或與其相關聯之效應細胞(例如T細胞)。此類效應細胞在本文中亦稱為「抗PSMA caTCR效應細胞」，例如「抗PSMA caTCRT細胞」。

【0179】 在一些實施例中，抗PSMA caTCR包含a)抗原結合模組，該抗原結合模組包含特異性識別PSMA (例如細胞表面結合之人類PSMA)之抗PSMA抗體部分(諸如本文所述)；及b) T細胞受體模組(TCRM)，該T細胞受體模組包括包含來源於天然存在之TCR (諸如αβTCR或γδTCR)之跨膜結構域中之一者的第一TCR跨膜結構域(TCR-TM)的第一TCR結構域(TCRD)及包含來源於天然存在之TCR (諸如αβTCR或γδTCR)之其他跨膜結構域的第二TCR-TM的第二TCRD，其中該TCRM促進至少一種TCR相關信號傳導分子(諸如CD3δε、CD3γε及/或CD3ζζ)之募集且其中該抗體部分連接於第一及/或第二TCRD。在一些實施例中，第一TCR-TM及第二

TCR-TM來源於γ/δ TCR。在一些實施例中，第一TCR-TM來源於TCR γ鏈且第二TCR-TM來源於TCR δ鏈。在一些實施例中，第一TCR-TM來源於TCR δ鏈且第二TCR-TM來源於TCR γ鏈。在一些實施例中，第一TCR-TM及第二TCR-TM來源於α/β TCR。在一些實施例中，第一TCR-TM來源於TCR α鏈且第二TCR-TM來源於TCR β鏈。在一些實施例中，第一TCR-TM來源於TCR β鏈且第二TCR-TM來源於TCR α鏈。在一些實施例中，抗PSMA caTCR包含天然存在之TCR結構域。在一些實施例中，抗PSMA caTCR包含至少一個非天然存在之TCR結構域。舉例而言，γ/δ TCR、α/β TCR、TCR γ鏈、TCR δ鏈、TCR α鏈及/或TCR β鏈可為天然存在或非天然存在的。抗PSMA caTCR之抗原結合模組提供抗原特異性且TCRM允許CD3募集及信號傳導。在一些實施例中，抗原結合模組不為天然存在之T細胞受體抗原結合部分。在一些實施例中，抗原結合模組連接於TCRM中之多肽鏈之N端。在一些實施例中，抗原結合模組為選自由Fab、Fab'、F(ab')2、Fv或scFv組成之群的抗PSMA抗體部分。TCRM包含來源於一或多個TCR、諸如αβ及/或γδ TCR之跨膜結構域的跨膜模組(TCR-TM)，且視情況進一步包含TCR之連接肽或其片段及/或一或多個TCR胞內結構域或其片段中的一者或兩者。在一些實施例中，TCRM包含兩條多肽鏈，各多肽鏈自N端至C端包含連接肽、跨膜結構域及視情況存在之TCR胞內結構域。在一些實施例中，TCRM包含一或多個非天然存在之TCR結構域。舉例而言，在一些實施例中，TCRM包含一或兩個非天然存在之TCR跨膜結構域。非天然存在之TCR結構域可為天然存在之TCR之對應結構域，其藉由一或多個胺基酸之取代及/或藉由用來自另一TCR之類似結構域的一部分置換對應結構域之一部分而經修飾。在一些實施例中，抗PSMA

caTCR包含第一多肽鏈及第二多肽鏈，其中第一多肽鏈及第二多肽鏈一起形成抗原結合模組及TCRM。在一些實施例中，第一多肽鏈及第二多肽鏈為單獨之多肽鏈，且caTCR為多聚體，諸如二聚體。在一些實施例中，第一多肽鏈與第二多肽鏈共價連接，諸如藉由肽鍵或藉由另一種化學鍵(諸如二硫鍵)連接。在一些實施例中，第一多肽鏈及第二多肽鏈藉由至少一個二硫鍵連接。在一些實施例中，抗PSMA caTCR進一步包含一或多個T細胞共刺激信號傳導序列。一或多個共刺激信號傳導序列可個別地為共刺激分子之胞內結構域的全部或一部分，包括例如CD27、CD28、4-1BB(CD137)、OX40、CD30、CD40、ICOS、淋巴細胞功能相關抗原-1(LFA-1)、CD2、CD7、LIGHT、NKG2C、B7-H3、特異性結合CD83之配位體及其類似物。在一些實施例中，一或多個共刺激信號傳導序列處於第一TCR-TM與第一TCR胞內結構域之間及/或第二TCR-TM與第二TCR胞內結構域之間。在一些實施例中，一或多個共刺激信號傳導序列位於第一TCRD及/或第二TCRD之C端。在一些實施例中，抗PSMA caTCR缺乏T細胞共刺激信號傳導序列。在一些實施例中，caTCR缺乏功能性初級免疫細胞信號傳導結構域。在一些實施例中，caTCR缺乏任何初級免疫細胞信號傳導序列。在一些實施例中，抗PSMA caTCR進一步包含穩定化模組，該穩定化模組包含第一穩定化結構域及第二穩定化結構域，其中該第一穩定化結構域及該第二穩定化結構域對彼此具有使該抗PSMA caTCR穩定的結合親和力。在一些實施例中，穩定化模組位於抗原結合模組與TCRM之間。在一些實施例中，抗PSMA caTCR進一步包含位於任兩個caTCR模組或結構域之間的間隔模組。在一些實施例中，間隔模組包含連接兩個caTCR模組或結構域之一或多個肽連接子。

【0180】 在一些實施例中，抗PSMA caTCR包含：a)第一多肽鏈，該第一多肽鏈包括包含V_H及C_H1抗體結構域之第一抗原結合域及包含第一TCR次單元之第一跨膜結構域的第一T細胞受體結構域(TCRD)；及b)第二多肽鏈，該第二多肽鏈包括包含V_L及C_L抗體結構域之第二抗原結合域及包含第二TCR次單元之第二跨膜結構域的第二TCRD，其中第一抗原結合域之V_H及C_H1結構域與第二抗原結合域之V_L及C_L結構域形成特異性結合PSMA之抗原結合模組，且其中第一TCRD與第二TCRD形成能夠募集至少一個TCR相關信號傳導模組之T細胞受體模組(TCRM)。在一些實施例中，抗原結合模組在C_H1結構域中之殘基與C_L結構域中之殘基之間包含二硫鍵。

【0181】 在一些實施例中，抗PSMA caTCR包含：a)第一多肽鏈，該第一多肽鏈包括包含V_H抗體結構域之第一抗原結合域及包含第一TCR次單元之第一跨膜結構域的第一TCRD；及b)第二多肽鏈，該第二多肽鏈包括包含V_L抗體結構域之第二抗原結合域及包含第二TCR次單元之第二跨膜結構域的第二TCRD，其中第一抗原結合域之V_H結構域與第二抗原結合域之V_L結構域形成特異性結合PSMA之抗原結合模組，其中第一TCRD與第二TCRD形成能夠募集至少一個TCR相關信號傳導模組之T細胞受體模組(TCRM)。

【0182】 在一些實施例中，抗PSMA caTCR包含如下TCRM，其包含a)包含第一TCR跨膜結構域(TCR-TM)之第一T細胞受體結構域(TCRD)及包含第二TCR-TM之第二TCRD，其中該TCRM有助於募集至少一種TCR相關信號傳導分子。在一些實施例中，兩個TCR-TM均為天然存在的。在一些實施例中，該等TCR-TM中之至少一者為非天然存在的。在一

些實施例中，兩個TCR-TM均為非天然存在的。在一些實施例中，第一TCR-TM來源於T細胞受體(諸如αβ TCR或γδ TCR)之跨膜結構域中之一者，且第二TCR-TM來源於T細胞受體之另一跨膜結構域。在一些實施例中，該TCRM相較於包含T細胞受體跨膜結構域之TCRM，增強至少一種TCR相關信號傳導分子之募集。TCR相關信號傳導分子之募集可藉由此項技術中已知之方法測定，該等方法諸如針對TCR-CD3複合物表面表現之FACS分析或CD3次單元與caTCR共免疫沈澱。

【0183】 在一些實施例中，抗PSMA caTCR包含如下抗原結合模組，其包括包含V_H抗體結構域(例如本文所述之V_H抗體結構域)之第一抗原結合域及包含V_L抗體結構域(例如本文所述之V_L抗體結構域)之第二抗原結合域。在一些實施例中，V_H抗體結構域及V_L抗體結構域CDR來源於相同抗PSMA抗體部分。在一些實施例中，V_H抗體結構域及V_L抗體結構域CDR中之一些來源於不同抗PSMA抗體部分。在一些實施例中，V_H抗體結構域及/或V_L抗體結構域為人類、人類化、嵌合、半合成或全合成的。

【0184】 在一些實施例中，抗PSMA caTCR包含連接於本文所述之TCRM的本文所述之抗原結合模組，視情況包括穩定化模組。舉例而言，在一些實施例中，抗PSMA caTCR包含連接於TCRD中之一者或兩者之N端的抗原結合模組。在一些實施例中，抗PSMA caTCR包含位於TCRM與抗原結合模組之間的穩定化模組。在一些實施例中，抗PSMA caTCR進一步包含位於任兩個抗PSMA caTCR模組或結構域之間的間隔模組。在一些實施例中，間隔模組包含長度在約5至約70 (諸如約5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65或70中之任一者，包括此等值之間的任何範圍)個胺基酸之間的一或多個肽連接子。在一些實施例中，抗

PSMA caTCR進一步包含一或多個輔助胞內結構域。在一些實施例中，一或多個輔助胞內結構域位於第一TCRD及/或第二TCRD之羧基端。在一些實施例中，一或多個輔助胞內結構域位於第一TCR-TM與第一TCR胞內結構域之間及/或第二TCR-TM與第二TCR胞內結構域之間。在一些實施例中，一或多個輔助胞內結構域個別地包含TCR共刺激結構域。在一些實施例中，TCR共刺激結構域包含免疫共刺激分子(諸如CD27、CD28、4-1BB (CD137)、OX40、CD30、CD40、ICOS、淋巴細胞功能相關抗原-1 (LFA-1)、CD2、CD7、LIGHT、NKG2C、B7-H3、特異性結合CD83之配位體及其類似物)之胞內結構域的全部或一部分。

【0185】 在一些實施例中，抗PSMA caTCR包含a)抗原結合模組，該抗原結合模組包含識別細胞表面結合之PSMA之抗體部分(諸如本文所述)；及b) T細胞受體模組(TCRM)，該T細胞受體模組包括包含來源於天然存在之TCR (諸如αβTCR或γδTCR)之跨膜結構域中之一者的第一TCR跨膜結構域(TCR-TM)的第一TCR結構域(TCRD)、及包含來源於天然存在之TCR (諸如αβTCR或γδTCR)之其他跨膜結構域的第二TCR-TM的第二TCRD，其中該TCRM促進至少一種TCR相關信號傳導分子(諸如CD3δε、CD3γε及/或CD3ζζ)之募集且其中該抗體部分連接於第一及/或第二TCRD。

【0186】 在一些實施例中，抗PSMA caTCR包含：a)第一多肽鏈，該第一多肽鏈包括包含V_H及C_H1抗體結構域之第一抗原結合域及包含第一TCR次單元之第一跨膜結構域的第一T細胞受體結構域(TCRD)；及b)第二多肽鏈，該第二多肽鏈包括包含V_L及C_L抗體結構域之第二抗原結合域及包含第二TCR次單元之第二跨膜結構域的第二TCRD，其中第一抗原結合

域之V_H及C_H1結構域與第二抗原結合域之V_L及C_L結構域形成特異性結合PSMA (例如細胞表面結合之PSMA)之抗原結合模組，且其中第一TCRD與第二TCRD形成能夠募集至少一個TCR相關信號傳導模組之T細胞受體模組(TCRM)。在一些實施例中，抗PSMA caTCR包含如下抗原結合模組，其在C_H1結構域中之殘基與C_L結構域中之殘基之間包含二硫鍵。

【0187】 在一些實施例中，抗PSMA caTCR包含：a)第一多肽鏈，該第一多肽鏈包括包含V_H抗體結構域之第一抗原結合域及包含第一TCR次單元之第一跨膜結構域的第一TCRD；及b)第二多肽鏈，該第二多肽鏈包括包含V_L抗體結構域之第二抗原結合域及包含第二TCR次單元之第二跨膜結構域的第二TCRD，其中第一抗原結合域之V_H結構域與第二抗原結合域之V_L結構域形成特異性結合PSMA (例如細胞表面結合之PSMA)的抗原結合模組，其中第一TCRD與第二TCRD形成能夠募集至少一個TCR相關信號傳導模組之T細胞受體模組(TCRM)。

【0188】 示例性抗PSMA caTCR之胺基酸序列提供於下***表10A***中。各鏈1中之抗PSMA V_H/C_H序列呈純文字(亦即，不加下劃線)。各鏈1中之TCR δ鏈序列加下劃線。各鏈2中之抗PSMA V_L/C_L序列為粗體加下劃線。各鏈2中之TCR γ鏈序列呈斜體字。

表10A

純系A抗PSMA caTCR純系A **鏈1：** EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARSMGSSLYASSDVWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCEVKTDSTDHVKPKETENTKQPSKSCHKPKAIVHTEKVNMMSLTVLGLRMLFAKTVAVNFLLTAKLFFL (SEQ ID NO: 31) **鏈2：** **QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNSNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDSSLSGYVFGTGTKVTVLGQPKANPTVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADGSPVKAGVETTKPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS***PIKTDVITMDPKDNCSKDANDTLLLQLTNTSAYYMYLLLLLKSVVYFAIITCCLLRRTAFCCNGEKS*** (SEQ ID NO: 32)
純系B抗PSMA caTCR

鏈1：
EVQLVQSGAEMKKPGESLKISCKGSGYNFASYWVGWVRQMPGKGLEWMGTIYPDDSDTRYGPAFQGQVTISA
DKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARDSYYGIDVWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV
KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCE
VKTDSTDHVKPKETENTKQPSKSCHKPKAIVHTEKVNMMSLTVLGLRMLFAKTVAVNFLLTAKLFFL (SEQ ID NO: 34)
鏈2：
QAVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLMYSNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLA
ISGLQSEDEADYYCAAWDDSLNGYVFGTGTKVTVLGQPKANPTVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVT
VAWKADGSPVKAGVETTKPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS*PIKTDVI
TMDPKDNCSKDANDTLLLQLTNTSAYYMYLLLLLKSVVYFAIITCCLLRRTAFCCNGEKS* (SEQ ID NO: 35)

【0189】在一些實施例中，抗PSMA caTCR包含與SEQ ID NO: 31具有至少約85% (例如至少約85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%)序列一致性的鏈1及與SEQ ID NO: 32具有至少約85% (例如至少約85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%)序列一致性的鏈2。在一些實施例中，抗PSMA caTCR包含與SEQ ID NO: 34具有至少約85% (例如至少約85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%)序列一致性的鏈1及與SEQ ID NO: 35具有至少約85% (例如至少約85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%)序列一致性的鏈2。

【0190】在一些實施例中，編碼示例性抗PSMA caTCR純系A之核酸表現包含如下胺基酸序列之多肽(具有與***表9***中所示之標記對應的標記)：

METDTLLLWVLLLWVPGSTGEVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRYSPS
FQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARSMGSSLYASSDVWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL
GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCEVKTD
STDHVKPKETENTKQPSKSCHKPKAIVHTEKVNMMSLTVLGLRMLFAKTVAVNFLLTAKLFFL**RAKRSGSGAPVKQTLNFDLL**
KLAGDVESNPGPMETDTLLLWVLLLWVPGSTGQSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIY
GNSNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDSSLSGYVFGTGTKVTVLGQPKANPTVTLFPPSSEELQANK
ATLVCLISDFYPGAVTVAWKADGSPVKAGVETTKPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
PIKTDVITMDPKDNCSKDANDTLLLQLTNTSAYYMYLLLLLKSVVYFAIITCCLLRRTAFCCNGEKS **(SEQ ID NO: 33)**

在一些實施例中，編碼示例性抗PSMA caTCR純系B之核酸表現包含如下胺基酸序列之多肽(具有與***表9***中所示之標記對應的標記)：

METDTLLLWVLLLWVPGSTGEVQLVQSGAEMKKPGESLKISCKGSGYNFASYWVGWVRQMPGKGLEWMGTIYPDDSDTRYGPA
FQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARDSYYGIDVWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV
KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCEVKTDSTDH
VKPKETENTKQPSKSCHKPKAIVHTEKVNMMSLTVLGLRMLFAKTVAVNFLLTAKLFFL**RAKRSGSGAPVKQTLNFDLLKLAG**
DVESNPGPMETDTLLLWVLLLWVPGSTGQAVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLMYSNNQR
PSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDDSLNGYVFGTGTKVTVLGQPKANPTVTLFPPSSEELQANKATLVC
LISDFYPGAVTVAWKADGSPVKAGVETTKPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS*PIKTD*
VITMDPKDNCSKDANDTLLLQLTNTSAYYMYLLLLLKSVVYFAIITCCLLRRTAFCCNGEKS **(SEQ ID NO: 36)**

SEQ ID NO: 33及36中呈粗體字之序列對應於信號肽及/或自我裂解肽。雖然SEQ ID NO: 33及36包含特定肽連接子，但可使用任何可裂解連接子(參見例如***表6A***)。

【0191】 在一些實施例中，編碼抗PSMA caTCR之核酸表現與SEQ ID NO: 33或SEQ ID NO: 36具有至少約85% (例如至少約85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%)序列一致性之多肽。

【0192】 在一些實施例中，抗PSMA caTCR為二價caTCR。在一些實施例中，二價抗PSMA caTCR為包含兩個包含一致V_H序列及一致V_L序列之抗PSMA抗體部分的同二價抗PSMA caTCR。示例性同二價抗PSMA caTCR之胺基酸序列提供於下***表10B***中。SEQ ID NO:165包含純系A scFv及純系A V_H-CH1，且SEQ ID NO:166包含純系A V_L-CL。SEQ ID NO: 167包含純系A V_H及純系A V_H-CH1，且SEQ ID NO: 168包含純系A V_L及純系A V_L-CL。SEQ ID NO: 169包含純系B scFv V_H及純系B V_H-CH1，且SEQ ID NO: 170包含純系A V_L-CL。SEQ ID NO: 171包含純系B V_H及純系B V_H-CH1，且SEQ ID NO: 168包含純系B V_L及純系B V_L-CL。

表10B.

示例性同二價純系A抗PSMA caTCR #1

鏈1：

QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNSNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLA
ITGLQAEDEADYYCQSYDSSLSGYVFGTGTKVTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEVKKPGE
SLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDT
AMYYCARSMGSSLYASSDVWGQGTLVTVSS*GGGGS*EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVR
QMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARSMGSSLYASSDVWG
QGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS
VVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCEVKTDSTDHVKPKETENTKQPSKSCHKPKAIVHTEKVN
MMSLTVLGLRMLFAKTVAVNFLLTAKLFFL **(SEQ ID NO: 165)**

鏈2：

QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNSNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLA
ITGLQAEDEADYYCQSYDSSLSGYVFGTGTKVTVLGQPKANPTVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTV
AWKADGSPVKAGVETTKPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECSPIKTDVIT
MDPKDNCSKDANDTLLLQLTNTSAYYMYLLLLLKSVVYFAIITCCLLRRTAFCCNGEKS **(SEQ ID NO: 166)**

示例性同二價純系A抗PSMA caTCR #2

鏈1：

EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRYSPSFQGQVTISADKS
ISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARSMGSSLYASSDVWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSEVQLVQSGAEVKKPGES
LKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTA
MYYCARSMGSSLYASSDVWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA
LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCEVKTDSTDHVKPKETEN
TKQPSKSCHKPKAIVHTEKVNMMSLTVLGLRMLFAKTVAVNFLLTAKLFFL **(SEQ ID NO: 167)**

鏈2：

QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNSNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLA
ITGLQAEDEADYYCQSYDSSLSGYVFGTGTKVTVLGGGGGSGGGGSQSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNI
GAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNSNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDSSLSGYVFG
TGTKVTVLGQPKANPTVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADGSPVKAGVETTKPSKQSNNKY
AASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECSPIKTDVITMDPKDNCSKDANDTLLLQLTNTSAYY
MYLLLLLKSVVYFAIITCCLLRRTAFCCNGEKS **(SEQ ID NO: 168)**

示例性同二價純系B抗PSMA caTCR #1

鏈1：

QAVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLMYSNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAI
SGLQSEDEADYYCAAWDDSLNGYVFGTGTKVTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEMKKPG
ESLKISCKGSGYNFASYWVGWVRQMPGKGLEWMGTIYPDDSDTRYGPAFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKA
SDTAMYYCARDSYYGIDVWGQGTLVTVSSGGGGSEVQLVQSGAEMKKPGESLKISCKGSGYNFASYWVGWVR
QMPGKGLEWMGTIYPDDSDTRYGPAFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARDSYYGIDVWGQGT
LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT
VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCEVKTDSTDHVKPKETENTKQPSKSCHKPKAIVHTEKVNMMS
LTVLGLRMLFAKTVAVNFLLTAKLFFL **(SEQ ID NO: 169)**

鏈2：

QAVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLMYSNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAI
SGLQSEDEADYYCAAWDDSLNGYVFGTGTKVTVLGQPKANPTVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTV
AWKADGSPVKAGVETTKPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECSPIKTDVIT
MDPKDNCSKDANDTLLLQLTNTSAYYMYLLLLLKSVVYFAIITCCLLRRTAFCCNGEKS **(SEQ ID NO: 170)**

示例性同二價純系B抗PSMA caTCR #2

鏈1：

EVQLVQSGAEMKKPGESLKISCKGSGYNFASYWVGWVRQMPGKGLEWMGTIYPDDSDTRYGPAFQGQVTISA
DKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARDSYYGIDVWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSEVQLVQSGAEMKKPGESL
KISCKGSGYNFASYWVGWVRQMPGKGLEWMGTIYPDDSDTRYGPAFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDT
AMYYCARDSYYGIDVWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS
GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCEVKTDSTDHVKPKETENTKQ
PSKSCHKPKAIVHTEKVNMMSLTVLGLRMLFAKTVAVNFLLTAKLFFL **(SEQ ID NO: 171)**

鏈2：

QAVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLMYSNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAI
SGLQSEDEADYYCAAWDDSLNGYVFGTGTKVTVLGGGGGSGGGGSQAVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNI

GSNTVNWYQQLPGTAPKLLMYSNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDDSLNGYVFG
TGTKVTVLGQPKANPTVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADGSPVKAGVETTKPSKQSNNKY
AASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECSPIKTDVITMDPKDNCSKDANDTLLLQLTNTSAYY
MYLLLLLKSVVYFAIITCCLLRRTAFCCNGEKS (**SEQ ID NO: 172**)

【0193】在一些實施例中，抗PSMA caTCR包含與SEQ ID NO: 165具有至少約85% (例如至少約85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%)序列一致性的鏈1及與SEQ ID NO: 166具有至少約85% (例如至少約85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%)序列一致性的鏈2。在一些實施例中，抗PSMA caTCR包含與SEQ ID NO: 167具有至少約85% (例如至少約85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%)序列一致性的鏈1及與SEQ ID NO: 168具有至少約85% (例如至少約85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%)序列一致性的鏈2。在一些實施例中，抗PSMA caTCR包含與SEQ ID NO: 169具有至少約85% (例如至少約85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%)序列一致性的鏈1及與SEQ ID NO: 170具有至少約85% (例如至少約85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%)序列一致性的鏈2。在一些實施例中，抗PSMA caTCR包含與SEQ ID NO: 171具有至少約85% (例如至少約85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%)序列一致性的鏈1及與SEQ ID NO: 172具有至少約85% (例如至少約85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%)序列一致性的鏈2。

【0194】在一些實施例中，編碼示例性同二價純系A抗PSMA

caTCR #1之核酸表現包含SEQ ID NO: 47之多肽。

METDTLLLWVLLLWVPGSTGQSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNSNRPSGVPDR
FSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDSSLSGYVFGTGTKVTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEVKK
PGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYC
ARSMGSSLYASSDVWGQGTLVTVSSGGGGSEVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYP
GDSDTRYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARSMGSSLYASSDVWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSS
KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRV
EPKSCEVKTDSTDHVKPKETENTKQPSKSCHKPKAIVHTEKVNMMSLTVLGLRMLFAKTVAVNFLLTAKLFFLRAKRSGSGAP
VKQTLNFDLLKLAGDVESNPGPMETDTLLLWVLLLWVPGSTGQSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQL
PGTAPKLLIYGNSNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDSSLSGYVFGTGTKVTVLGQPKANPTVTLFP
PSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADGSPVKAGVETTKPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTV
EKTVAPTECSPIKTDVITMDPKDNCSKDANDTLLLQLTNTSAYYMYLLLLLKSVVYFAIITCCLLRRTAFCCNGEKS **(SEQ**

ID NO: 47)

【0195】在一些實施例中，編碼示例性同二價純系A抗PSMA

caTCR #2之核酸表現包含SEQ ID NO: 48之多肽。

METDTLLLWVLLLWVPGSTGEVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRYSPS
FQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARSMGSSLYASSDVWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSEVQLVQSGAEVKKPG
ESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCAR
SMGSSLYASSDVWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS
GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCEVKTDSTDHVKPKETENTKQPSKSCHKPKAIVHTEKVNMM
SLTVLGLRMLFAKTVAVNFLLTAKLFFLRAKRSGSGAPVKQTLNFDLLKLAGDVESNPGPMETDTLLLWVLLLWVPGSTGQSV
LTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNSNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEA
DYYCQSYDSSLSGYVFGTGTKVTVLGGGGGSGGGGSQSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPK
LLIYGNSNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDSSLSGYVFGTGTKVTVLGQPKANPTVTLFPPSSEEL
QANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADGSPVKAGVETTKPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAP
TECSPIKTDVITMDPKDNCSKDANDTLLLQLTNTSAYYMYLLLLLKSVVYFAIITCCLLRRTAFCCNGEKS **(SEQ ID NO:**
48)

【0196】在一些實施例中，編碼示例性同二價純系B抗PSMA

caTCR #1之核酸表現包含SEQ ID NO: 49之多肽。

METDTLLLWVLLLWVPGSTGQAVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLMYSNNQRPSGVPDRF
SGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDDSLNGYVFGTGTKVTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEMKKP
GESLKISCKGSGYNFASYWVGWVRQMPGKGLEWMGIIYPDDSDTRYGPAFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCA
RDSYYGIDVWGQGTLVTVSSGGGGSEVQLVQSGAEMKKPGESLKISCKGSGYNFASYWVGWVRQMPGKGLEWMGIIYPDDSDT
RYGPAFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARDSYYGIDVWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA
LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCEVKT
DSTDHVKPKETENTKQPSKSCHKPKAIVHTEKVNMMSLTVLGLRMLFAKTVAVNFLLTAKLFFLRAKRSGSGAPVKQTLNFDL
LKLAGDVESNPGPMETDTLLLWVLLLWVPGSTGQAVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLMY
SNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDDSLNGYVFGTGTKVTVLGQPKANPTVTLFPPSSEELQANK
ATLVCLISDFYPGAVTVAWKADGSPVKAGVETTKPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
PIKTDVITMDPKDNCSKDANDTLLLQLTNTSAYYMYLLLLLKSVVYFAIITCCLLRRTAFCCNGEKS **(SEQ ID NO: 49)**

【0197】在一些實施例中，編碼示例性同二價純系B抗PSMA

caTCR #1之核酸表現包含SEQ ID NO: 50之多肽。

METDTLLLWVLLLWVPGSTGEVQLVQSGAEMKKPGESLKISCKGSGYNFASYWVGWVRQMPGKGLEWMGIIYPDDSDTRYGPA
FQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARDSYYGIDVWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSEVQLVQSGAEMKKPGESLK
ISCKGSGYNFASYWVGWVRQMPGKGLEWMGIIYPDDSDTRYGPAFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARDSYY
GIDVWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV
VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCEVKTDSTDHVKPKETENTKQPSKSCHKPKAIVHTEKVNMMSLTVLGLR
MLFAKTVAVNFLLTAKLFFLRAKRSGSGAPVKQTLNFDLLKLAGDVESNPGPMETDTLLLWVLLLWVPGSTGQAVLTQPPSAS
GTPGQRVTISCSGSSSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLMYSNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDD
SLNGYVFGTGTKVTVLGGGGGSGGGGSQAVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLMYSNNQRP
SGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDDSLNGYVFGTGTKVTVLGQPKANPTVTLFPPSSEELQANKATLVCL
ISDFYPGAVTVAWKADGSPVKAGVETTKPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECSPIKTDV
ITMDPKDNCSKDANDTLLLQLTNTSAYYMYLLLLLKSVVYFAIITCCLLRRTAFCCNGEKS **(SEQ ID NO: 50)**

【0198】 雖然SEQ ID NO: 47-50包含特定肽連接子，但可使用任何連接子(參見例如***表6A***)。

【0199】 在一些實施例中，編碼同二價抗PSMA caTCR之核酸表現與SEQ ID NO: 47-50中之任一者具有至少約85% (例如至少約85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%)序列一致性的多肽。

【0200】 在一些實施例中，二價抗PSMA caTCR為包含兩個抗PSMA抗體部分之異二價抗PSMA caTCR，其中各抗PSMA抗體部分包含不同VH序列及/或不同VL序列。示例性異二價抗PSMA caTCR之胺基酸序列提供於下***表10C***中。SEQ ID NO 173包含純系A scFv及純系B V_H-CH1，且SEQ ID NO: 174包含純系B V_L-CL。SEQ ID NO: 175包含純系B V_L-CL，且SEQ ID NO: 176包含純系A scFv及B V_H-CH1。SEQ ID NO 177包含純系A V_H及純系B V_H-CH1，且SEQ ID NO: 178包含純系A V_L及純系B V_L-CL。SEQ ID NO 179包含純系A V_L及純系B V_L-CL，且SEQ ID NO: 178包含純系A V_H及純系B V_H-CH1。

表10C

示例性異二價純系A/純系B抗PSMA caTCR #1 **鏈1：** QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNSNRPSGVPDRFSGSKSGTSASL AITGLQAEDEADYYCQSYDSSLSGYVFGTGTKVTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEVKKP GESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKAS DTAMYYCARSMGSSLYASSDVWGQGTLVTVSSGGGGSEVQLVQSGAEMKKPGESLKISCKGSGYNFASYWV GWVRQMPGKGLEWMGTIYPDDSDTRYGPAFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARDSYYGIDV WGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY SLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCEVKTDSTDHVKPKETENTKQPSKSCHKPKAIVHTE KVNMMSLTVLGLRMLFAKTVAVNFLLTAKLFFL **(SEQ ID NO: 173)** **鏈2：** QAVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLMYSNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLA ISGLQSEDEADYYCAAWDDSLNGYVFGTGTKVTVLGQPKANPTVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVT VAWKADGSPVKAGVETTKPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECSPIKTDVI TMDPKDNCSKDANDTLLLQLTNTSAYYMYLLLLLKSVVYFAIITCCLLRRTAFCCNGEKS **(SEQ ID NO: 174)**
示例性異二價純系B/純系A抗PSMA caTCR #1 **鏈1：** QAVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLMYSNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLA ISGLQSEDEADYYCAAWDDSLNGYVFGTGTKVTVLGQPKANPTVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVT

VAWKADGSPVKAGVETTKPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECSEVKTDS
TDHVKPKETENTKQPSKSCHKPKAIVHTEKVNMMSLTVLGLRMLFAKTVAVNFLLTAKLFFL **(SEQ ID NO: 175)**

鏈2：

QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNSNRPSGVPDRFSGSKSGTSASL
AITGLQAEDEADYYCQSYDSSLSGYVFGTGTKVTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEVKKP
GESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKAS
DTAMYYCARSMGSSLYASSDVWGQGTLVTVSSGGGGSEVQLVQSGAEMKKPGESLKISCKGSGYNFASYWV
GWVRQMPGKGLEWMGTIYPDDSDTRYGPAFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARDSYYGIDV
WGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY
SLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCPIKTDVITMDPKDNCSKDANDTLLLQLTNTSAYY
MYLLLLLKSVVYFAIITCCLLRRTAFCCNGEKS **(SEQ ID NO: 176)**

示例性異二價純系A/純系B抗PSMA caTCR #2

鏈1：

EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRYSPSFQGQVTISADK
SISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARSMGSSLYASSDVWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSEVQLVQSGAEMKKPG
ESLKISCKGSGYNFASYWVGWVRQMPGKGLEWMGTIYPDDSDTRYGPAFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKA
SDTAMYYCARDSYYGIDVWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG
ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCEVKTDSTDHVKPKETE
NTKQPSKSCHKPKAIVHTEKVNMMSLTVLGLRMLFAKTVAVNFLLTAKLFFL **(SEQ ID NO: 177)**

鏈2：

QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNSNRPSGVPDRFSGSKSGTSASL
AITGLQAEDEADYYCQSYDSSLSGYVFGTGTKVTVLGGGGGSGGGGSQAVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSS
NIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLMYSNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDDSLNGYV
FGTGTKVTVLGQPKANPTVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADGSPVKAGVETTKPSKQSNN
KYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECSPIKTDVITMDPKDNCSKDANDTLLLQLTNTSA
YYMYLLLLLKSVVYFAIITCCLLRRTAFCCNGEKS **(SEQ ID NO: 178)**

示例性異二價純系B/純系A抗PSMA caTCR #2

鏈1：

QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNSNRPSGVPDRFSGSKSGTSASL
AITGLQAEDEADYYCQSYDSSLSGYVFGTGTKVTVLGGGGGSGGGGSQAVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSS
NIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLMYSNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDDSLNGYV
FGTGTKVTVLGQPKANPTVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADGSPVKAGVETTKPSKQSNN
KYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECSEVKTDSTDHVKPKETENTKQPSKSCHKPKAIV
HTEKVNMMSLTVLGLRMLFAKTVAVNFLLTAKLFFL **(SEQ ID NO: 179)**

鏈2：

EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRYSPSFQGQVTISADK
SISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARSMGSSLYASSDVWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSEVQLVQSGAEMKKPG
ESLKISCKGSGYNFASYWVGWVRQMPGKGLEWMGTIYPDDSDTRYGPAFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKA
SDTAMYYCARDSYYGIDVWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG
ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCPIKTDVITMDPKDNCS
KDANDTLLLQLTNTSAYYMYLLLLLKSVVYFAIITCCLLRRTAFCCNGEKS **(SEQ ID NO: 180)**

【0201】在一些實施例中，抗PSMA caTCR包含與SEQ ID NO: 173具有至少約85% (例如至少約85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%)序列一致性的鏈1及與SEQ ID NO: 174具有至少約85% (例如至少約85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%)序列一致性的鏈2。在一些實施例中，抗PSMA caTCR包含與SEQ ID NO: 175具有至少約85% (例如至少約85%、86%、87%、88%、

89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%)序列一致性的鏈1及與SEQ ID NO: 176具有至少約85% (例如至少約85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%)序列一致性的鏈2。在一些實施例中，抗PSMA caTCR包含與SEQ ID NO: 177具有至少約85% (例如至少約85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%)序列一致性的鏈1及與SEQ ID NO: 178具有至少約85% (例如至少約85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%)序列一致性的鏈2。在一些實施例中，抗PSMA caTCR包含與SEQ ID NO: 179具有至少約85% (例如至少約85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%)序列一致性的鏈1及與SEQ ID NO: 180具有至少約85% (例如至少約85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%)序列一致性的鏈2。

【0202】在一些實施例中，編碼示例性異二價純系A/純系B抗PSMA caTCR #1之核酸表現包含SEQ ID NO: 91之多肽。

METDTLLWVLLLWVPGSTGQSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNSNRPSGVPDR
FSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDSSLSGYVFGTGTKVTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEVKK
PGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYC
ARSMGSSLYASSDVWGQGTLVTVSSGGGGSEVQLVQSGAEMKKPGESLKISCKGSGYNFASYWVGWVRQMPGKGLEWMGTIYP
DDSDTRYGPAFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARDSYYGIDVWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTS
GGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKS
CEVKTDSTDHVKPKETENTKQPSKSCHKPKAIVHTEKVNMMSLTVLGLRMLFAKTVAVNFLLTAKLFFLRAKRSGSGAPVKQT
LNFDLLKLAGDVESNPGPMETDTLLLWVLLLWVPGSTGQAVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNTVNWYQQLPGTAP
KLLMYSNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDDSLNGYVFGTGTKVTVLGQPKANPTVTLFPPSSEE
LQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADGSPVKAGVETTKPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVA
PTECSPIKTDVITMDPKDNCSKDANDTLLLQLTNTSAYYMYLLLLKSVVYFAIITCCLLRRTAFCCNGEKS **(SEQ ID NO: 91)**

【0203】在一些實施例中，編碼示例性異二價純系B/純系A抗PSMA caTCR #1之核酸表現包含SEQ ID NO: 181之多肽。

METDTLLLWVLLLWVPGSTGQAVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLMYSNNQRPSGVPDRF
SGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDDSLNGYVFGTGTKVTVLGQPKANPTVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPG
AVTVAWKADGSPVKAGVETTKPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECSPIKTDVITMDPKD
NCSKDANDTLLLQLTNTSAYYMYLLLLLKSVVYFAIITCCLLRRTAFCCNGEKSRAKRSGSGAPVKQTLNFDLLKLAGDVESN
PGPMETDTLLLWVLLLWVPGSTGQSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNSNRPSGV
PDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDSSLSGYVFGTGTKVTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAE
VKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAM
YYCARSMGSSLYASSDVWGQGTLVTVSSGGGGSEVQLVQSGAEMKKPGESLKISCKGSGYNFASYWVGWVRQMPGKGLEWMGT
IYPGDSDTRYGPAFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARDSYYGIDVWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSK
STSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVE
PKSCEVKTDSTDHVKPKETENTKQPSKSCHKPKAIVHTEKVNMMSLTVLGLRMLFAKTVAVNFLLTAKLFFL **(SEQ ID NO: 181)**

【0204】在一些實施例中，編碼示例性異二價純系A/純系B抗PSMA caTCR #2之核酸表現包含胺基酸序列SEQ ID NO: 92之多肽。

METDTLLLWVLLLWVPGSTGEVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRYSPS
FQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARSMGSSLYASSDVWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSEVQLVQSGAEMKKPG
ESLKISCKGSGYNFASYWVGWVRQMPGKGLEWMGTIYPDDSDTRYGPAFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCAR
DSYYGIDVWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS
LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCEVKTDSTDHVKPKETENTKQPSKSCHKPKAIVHTEKVNMMSLTV
LGLRMLFAKTVAVNFLLTAKLFFLRAKRSGSGAPVKQTLNFDLLKLAGDVESNPGPMETDTLLLWVLLLWVPGSTGQSVLTQP
PSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNSNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYC
QSYDSSLSGYVFGTGTKVTVLGGGGGSGGGGSQAVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLMYS
NNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDDSLNGYVFGTGTKVTVLGQPKANPTVTLFPPSSEELQANKA
TLVCLISDFYPGAVTVAWKADGSPVKAGVETTKPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECSP
IKTDVITMDPKDNCSKDANDTLLLQLTNTSAYYMYLLLLKSVVYFAIITCCLLRRTAFCCNGEKS **(SED ID NO: 92)**

【0205】在一些實施例中，編碼示例性異二價純系B/純系A抗PSMA caTCR #2之核酸表現包含胺基酸序列SEQ ID NO: 182之多肽。

METDTLLLWVLLLWVPGSTGQSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNSNRPSGVPDR
FSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDSSLSGYVFGTGTKVTVLGGGGGSGGGGSQAVLTQPPSASGTPGQRVTISCSG
SSSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLMYSNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDDSLNGYVFGTGTKV
TVLGQPKANPTVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADGSPVKAGVETTKPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWK
SHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECSPIKTDVITMDPKDNCSKDANDTLLLQLTNTSAYYMYLLLLLKSVVYFAIITCCLLRR
TAFCCNGEKSRAKRSGSGAPVKQTLNFDLLKLAGDVESNPGPMETDTLLLWVLLLWVPGSTGEVQLVQSGAEVKKPGESLKIS
CKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARSMGSSL
YASSDVWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSEVQLVQSGAEMKKPGESLKISCKGSGYNFASYWVGWVRQMPGKGLEWMGTIYPDDS
DTRYGPAFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARDSYYGIDVWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT
AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCEV
KTDSTDHVKPKETENTKQPSKSCHKPKAIVHTEKVNMMSLTVLGLRMLFAKTVAVNFLLTAKLFFL **(SED ID NO: 182)**

【0206】雖然SEQ ID NO: 91-92及181-182包含特定肽連接子，但可使用任何連接子(參見例如***表6A***)。

【0207】在一些實施例中，編碼異二價抗PSMA caTCR之核酸表現與SEQ ID NO: 91-92及181-182中之任一者具有至少約85% (例如至少約85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%)序列一致性的多肽。

【0208】雖然上文所論述之包含CH1序列之示例性caTCR包含

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK RVEPKSC **(SEQ ID NO: 122)**中闡述之CH1序列，但可使用替代CH1序列。例如，可使用包含S64E及S66V突變(EU編號)之 ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYELVSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK RVEPKSC **(SEQ ID NO 123)**。雖然上文所論述之包含CL序列之示例性caTCR包含 GQPKANPTVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADGSP VKAGVETTKPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGST VEKTVAPTECS **(SEQ ID NO: 124)**中闡述之CL序列，亦即λ輕鏈之恆定區，但可使用替代CL序列。例如，可使用 TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLS SPVTKSFNRGEC **(SEQ ID NO: 125)**，亦即κ輕鏈之恆定區，或包含S69L及T71S突變(EU編號)之 TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKDSTYSLLSSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLS SPVTKSFNRGEC **(SEQ ID NO: 126)**，κ輕鏈之恆定區。

抗PSMA嵌合共刺激受體構築體(CSR)

【0209】本文亦提供PSMA特異性嵌合共刺激受體構築體，其在本文中可替代地稱為嵌合信號傳導受體構築體(亦即，「抗PSMA CSR」)。示例性CSRs論述於PCT/US2018/029218 (現以WO 2018/200583公開)

中，其內容以全文引用之方式併入本文中。在一些實施例中，抗PSMA CSR在免疫細胞(諸如T細胞)之表面上表現。抗PSMA CSR結合於在細胞(諸如癌細胞)之表面上表現或與其表面相關聯之PSMA，且在結合於PSMA時，能夠刺激上面表現抗PSMA CSR之免疫細胞。抗PSMA CSR包含PSMA結合模組(例如包含本文所述之抗PSMA抗體部分)、跨膜(TM)模組及允許刺激其中或上面表現抗PSMA CSR之免疫細胞的共刺激免疫細胞信號傳導模組。在一些實施例中，抗PSMA CSR缺乏功能性初級免疫細胞信號傳導序列。在一些實施例中，抗PSMA CSR缺乏初級免疫細胞信號傳導序列。在一些實施例中，抗PSMA CSR包括包含PSMA結合模組(例如包含本文所述之抗PSMA抗體部分)、跨膜模組及共刺激信號傳導模組的單一多肽鏈。在一些實施例中，抗PSMA CSR包含第一多肽鏈及第二多肽鏈，其中該第一多肽鏈與該第二多肽鏈一起形成PSMA結合模組(例如包含本文所述之抗PSMA抗體部分)、跨膜模組及共刺激信號傳導模組。在一些實施例中，第一多肽鏈及第二多肽鏈為單獨之多肽鏈，且抗PSMA CSR為多聚體，諸如二聚體。在一些實施例中，第一多肽鏈與第二多肽鏈共價連接，諸如藉由肽鍵或藉由另一種化學鍵(諸如二硫鍵)連接。在一些實施例中，第一多肽鏈及第二多肽鏈藉由至少一個二硫鍵連接。

【0210】 亦提供表現本發明之抗PSMA CSR之效應細胞(諸如T細胞)。此類效應細胞(諸如T細胞)藉由將編碼本文所述之抗PSMA CSR之核酸(或包含此類核酸之載體核酸引入(例如轉導或轉染)至效應細胞(例如T細胞)中而產生。

【0211】 用於抗PSMA CSR之共刺激免疫細胞信號傳導結構域之實例包括(但不限於)可在caTCR嚙合後與caTCR共同用以起始信號轉導之T

細胞受體(TCR)之輔助受體之細胞質序列，以及此等序列之任何衍生物或變異體及具有相同功能能力之任何合成序列。因此，在一些實施例中，提供一種表現caTCR及抗PSMA CSR之效應細胞(諸如T細胞)。表現caTCR及抗PSMA CSR之效應細胞(諸如T細胞)(亦即，「caTCR加抗PSMA CSR效應細胞」)進一步詳細描述於下文中。

【0212】 已知經由單獨TCR產生之信號不足以完全活化T細胞且亦需要二級或共刺激信號。因此，可稱T細胞活化係由兩種不同類別之胞內(IC)信號傳導序列介導：經由TCR起始抗原依賴性初級活化之序列(本文中稱為「初級T細胞信號傳導序列」)及以非抗原依賴性方式起作用以提供次級或共刺激信號之序列(本文中稱為「共刺激T細胞信號傳導序列」)。

【0213】 以刺激方式起作用之初級免疫細胞信號傳導序列可含有信號傳導基元，其稱為基於免疫受體酪胺酸之活化基元或ITAM。含ITAM之初級免疫細胞信號傳導序列之實例包括來源於CD3ζ、TCRζ、FcRγ、FcRβ、CD3γ、CD3δ、CD3ε、CD5、CD22、CD79a、CD79b及CD66d之彼等序列。「功能性」初級免疫細胞信號傳導序列為在與適當受體可操作地偶合時能夠轉導免疫細胞活化信號之序列。可包含初級免疫細胞信號傳導序列之片段或變異體之「非功能性」初級免疫細胞信號傳導序列不能轉導免疫細胞活化信號。因此，在一些實施例中，本文所述之抗PSMA CSR缺乏功能性初級免疫細胞信號傳導序列，諸如包含ITAM之功能性信號傳導序列。在一些實施例中，本文所述之抗PSMA CSR缺乏任何初級免疫細胞信號傳導序列。

【0214】 在一些實施例中，抗PSMA CSR包含如下共刺激信號傳導模組，該共刺激信號傳導模組包含(諸如由以下各者組成或基本上由以下

各者組成)包括例如CD27、CD28、4-1BB (CD137)、OX40、CD30、CD40、ICOS、淋巴細胞功能相關抗原-1 (LFA-1)、CD2、CD7、LIGHT、NKG2C、B7-H3、特異性結合CD83之配位體及其類似物的免疫細胞共刺激分子之胞內(IC)結構域的全部或一部分。在一些實施例中，CSR包含免疫細胞共刺激分子之片段(fCSM)，其中fCSM包含CSR跨膜(TM)結構域及CSR胞內(IC)共刺激信號傳導結構域。下文提供示例性IC共刺激免疫細胞信號傳導模組序列：

4-1BB IC信號傳導序列： KRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCEL **(SEQ ID NO: 100)**

CD27 IC信號傳導序列： QRRKYRSNKGESPVEPAEPCRYSCPREEEGSTIPIQEDYRKPEPACSP **(SEQ ID NO: 101)**

CD28 IC信號傳導序列： RSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRS **(SEQ ID NO: 102)**

CD30 IC信號傳導序列：

HRRACRKRIRQKLHLCYPVQTSQPKLELVDSRPRRSSTQLRSGASVTEPVAEERGLMSQPLMETCHSVGAAYLESLPLQDASP
AGGPSSPRDLPEPRVSTEHTNNKIEKIYIMKADTVIVGTVKAELPEGRGLAGPAEPELEEELEADHTPHYPEQETEPPLGSCS
DVMLSVEEEGKEDPLPTAASGK **(SEQ ID NO: 183)**

OX40 IC信號傳導序列： ALYLLRRDQRLPPDAHKPPGGGSFRTPIQEEQADAHSTLAKI **(SEQ ID NO: 103)**

<u>myc標籤</u> + 截短CD28序列：

<u>EQKLISEEDL</u>AAAIEVMYPPPYLDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPLFPGPSKPFWVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKR
SRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRS **(SEQ ID NO: 104)**

截短CD28序列：

IEVMYPPPYLDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPLFPGPSKPFWVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRLLHSDYMNMTP
RRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRS **(SEQ ID NO: 105)**

<u>myc標籤</u> + 截短4-1BB序列：

<u>EQKLISEEDL</u>AAATGPADLSPGASSVTPPAPAREPGHSPQIISFFLALTSTALLFLLFFLTLRFSVVKRGRKKLLYIFKQPFM
RPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCEL **(SEQ ID NO: 106)**

截短4-1BB序列：

AAATGPADLSPGASSVTPPAPAREPGHSPQIISFFLALTSTALLFLLFFLTLRFSVVKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCEL **(SEQ ID NO: 107)**

myc標籤 + 截短CD27序列：

EQKLISEEDLAAATGPTHLPYVSEMLEARTAGHMQTLADFRQLPARTLSTHWPPQRSLCSSDFIRILVIFSGMFLVFTLAGALFLHQRRKYRSNKGESPVEPAEPCRYSCPREEEGSTIPIQEDYRKPEPACSP **(SEQ ID NO: 108)**

截短CD27序列：

AAATGPTHLPYVSEMLEARTAGHMQTLADFRQLPARTLSTHWPPQRSLCSSDFIRILVIFSGMFLVFTLAGALFLHQRRKYRSNKGESPVEPAEPCRYSCPREEEGSTIPIQEDYRKPEPACSP **(SEQ ID NO: 109)**

myc標籤 + 截短CD30序列：

EQKLISEEDLAAATGAPPLGTQPDCNPTPENGEAPASTSPTQSLLVDSQASKTLPIPTSAPVALSSTGKPVLDAGPVLFWVILVLVVVVGSSAFLLCHRRACRKRIRQKLHLCYPVQTSQPKLELVDSRPRRSSTQLRSGASVTEPVAEERGLMSQPLMETCHSVGAAYLESLPLQDASPAGGPSSPRDLPEPRVSTEHTNNKIEKIYIMKADTVIVGTVKAELPEGRGLAGPAEPELEEELEADHTPHYPEQETEPPLGSCSDVMLSVEEEGKEDPLPTAASGK **(SEQ ID NO: 110)**

截短CD30序列：

AAATGAPPLGTQPDCNPTPENGEAPASTSPTQSLLVDSQASKTLPIPTSAPVALSSTGKPVLDAGPVLFWVILVLVVVVGSSAFLLCHRRACRKRIRQKLHLCYPVQTSQPKLELVDSRPRRSSTQLRSGASVTEPVAEERGLMSQPLMETCHSVGAAYLESLPLQDASPAGGPSSPRDLPEPRVSTEHTNNKIEKIYIMKADTVIVGTVKAELPEGRGLAGPAEPELEEELEADHTPHYPEQETEPPLGSCSDVMLSVEEEGKEDPLPTAASGK **(SEQ ID NO: 111)**

myc標籤 + 截短OX40序列：

EQKLISEEDLAAATGDRDPPATQPQETQGPPARPITVQPTEAWPRTSQGPSTRPVEVPGGRAVAAILGLGLVLGLLGPLAILLALYLLRRDQRLPPDAHKPPGGGSFRTPIQEEQADAHSTLAKI **(SEQ ID NO: 112)**

截短OX40序列：

AAATGDRDPPATQPQETQGPPARPITVQPTEAWPRTSQGPSTRPVEVPGGRAVAAILGLGLVLGLLGPLAILLALYLLRRDQRLPPDAHKPPGGGSFRTPIQEEQADAHSTLAKI **(SEQ ID NO: 113)**

myc標籤 + CD8 TM序列及CD27 IC信號傳導序列：

EQKLISEEDLAAATGTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCQRRKYRSNKGESPVEPAEPCRYSCPREEEGSTIPIQEDYRKPEPACSP **(SEQ ID NO: 114)**

CD8 TM序列及CD27 IC信號傳導序列：

AAATGTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCQRRKYRSNKGESPVEPAEPCRYSCPREEEGSTIPIQEDYRKPEPACSP **(SEQ ID NO: 115)**

myc標籤 + CD8 TM序列及CD30 IC信號傳導序列：

EQKLISEEDLAAATGTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCHRRACRKRIRQKLHLCYPVQTSQPKLELVDSRPRRSSTQLRSGASVTEPVAEERGLMSQPLMETCHSVGAAYLESLPLQDASPAGGPSSPRDLPEPRVSTEHTNNKIEKIYIMKADTVIVGTVKAELPEGRGLAGPAEPELEEELEADHTPHYPEQETEPPLGSCSDVMLSVEEEGKEDPLPTAASGK **(SEQ ID NO: 116)**

CD8 TM序列及CD30 IC信號傳導序列：

AAATGTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCHRRACRKRIRQKLHLCYPVQTSQPKLELVDSRPRRSSTQLRSGASVTEPVAEERGLMSQPLMETCHSVGAAYLESLPLQDASPAGGPSSPRDLPEPRVSTEHTNNKIEKIYIMKADTVIVGTVKAELPEGRGLAGPAEPELEEELEADHTPHYPEQETEPPLGSCSDVMLSVEEEGKEDPLPTAASGK **(SEQ ID NO: 117)**

myc標籤 + CD8 TM序列及OX40 IC信號傳導序列：

EQKLISEEDLAAATGTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLY
CALYLLRRDQRLPPDAHKPPGGGSFRTPIQEEQADAHSTLAKI **(SEQ ID NO: 118)**

CD8 TM序列及OX40 IC信號傳導序列：

AAATGTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCALYLLRRDQ
RLPPDAHKPPGGGSFRTPIQEEQADAHSTLAKI **(SEQ ID NO: 119)**

myc標籤 + CD8 TM序列及4-1BB IC信號傳導序列：

EQKLISEEDLAAATGTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLY
CKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCEL **(SEQ ID NO: 120)**

CD8 TM序列及4-1BB IC信號傳導序列：

AAATGTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLY
IFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCEL **(SEQ ID NO: 121)**

【0215】在一些實施例中，本發明之抗PSMA CSR的PSMA結合模組為抗PSMA抗體部分。在一些實施例中，抗PSMA抗體部分為Fab、Fab'、(Fab')2、Fv或單鏈Fv (scFv)。在一些實施例中，抗PSMA抗體部分包含對PSMA (例如在例如癌細胞之細胞之表面上表現或與其表面相關聯的PSMA)具有特異性之抗體部分之CDR或可變域(V_H及/或V_L結構域)，諸如本文中其他地方描述之抗PSMA抗體部分中之任一者。

【0216】在一些實施例中，本發明之抗PSMA CSR之跨膜模組包含來源於例如CD28、CD3ε、CD3ζ、CD45、CD4、CD5、CD8、CD9、CD16、CD22、CD33、CD37、CD64、CD80、CD86、CD134、CD137或CD154之一或多個跨膜結構域。在一些實施例中，CSR包含跨膜蛋白之片段(fTMP)，其中fTMP包含CSR跨膜結構域。下文提供示例性跨膜結構域(TM)序列：

CD8 TM序列： IYIWAPLAGTCGVLLLSLVIT **(SEQ ID NO: 94)**

4-1BB TM序列： IISFFLALTSTALLFLLFFLTLRFSVV **(SEQ ID NO: 95)**

CD27 TM序列： ILVIFSGMFLVFTLAGALFLH **(SEQ ID NO: 96)**

CD28 TM序列： FWVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWV **(SEQ ID NO: 97)**

CD30 TM序列： PVLDAGPVLFWVILVLVVVVGSSAFLLC **(SEQ ID NO: 98)**

OX40 TM序列： VAAILGLGLVLGLLGPLAILL **(SEQ ID NO: 99)**

【0217】在一些實施例中，抗PSMA CSR進一步包含位於配位體結合模組、跨膜模組及共刺激信號傳導模組中之任一者之間的間隔模組。在一些實施例中，間隔模組包含連接兩個CSR模組之一或多個肽連接子。在一些實施例中，間隔模組包含長度在約5至約70 (諸如約5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65或70中之任一者，包括此等值之間的任何範圍)個胺基酸之間的一或多個肽連接子。

【0218】示例性抗PSMA CSR之胺基酸序列提供於下***表11***中。抗PSMA序列呈純文字(亦即，不加下劃線)，且來源於CD28 (參見SEQ ID NO: 37-38、51-55及70)、4-1BB (參見SEQ ID NO: 56、57、71及72)、CD27 (參見SEQ ID NO: 58、59、73及74)、CD30 (參見SEQ ID NO: 60、61、75及76)、OX40 (參見SEQ ID NO: 62、63、77及78)、CD8及CD27 (參見SEQ ID NO: 64、65、79及80)、CD8及CD30 (參見SEQ ID NO: 66、67、81及82)、CD8及OX40 (參見SEQ ID NO: 68、69、83及84)之序列加下劃線。

表11

QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNSNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLA ITGLQAEDEADYYCQSYDSSLSGYVFGTGTKVTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEVKKPGE SLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDT AMYYCARSMGSSLYASSDVWGQGTLVTVSSAAAIEVMYPPPYLDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPLFPGPSKPFW VLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRS **(SEQ ID NO: 37)**
QAVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLMYSNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAI SGLQSEDEADYYCAAWDDSLNGYVFGTGTKVTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEMKKPG ESLKISCKGSGYNFASYWVGWVRQMPGKGLEWMGTIYPDDSDTRYGPAFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKA SDTAMYYCARDSYYGIDVWGQGTLVTVSSAAAIEVMYPPPYLDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPLFPGPSKPFWV LVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRS **(SEQ ID NO: 38)**
METDTLLLWVLLLWVPGSTGQSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNS NRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDSSLSGYVFGTGTKVTVLGSRGGGGSGGGGSGGGG SLEMAEVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRYSPSFQGQVT ISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARSMGSSLYASSDVWGQGTLVTVSS**EQKLISEEDL**AAAIEVMYPPPY LDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPLFPGPSKPFWVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRLLHSDYMNMTPR RPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRS **(SEQ ID NO: 51)**
METDTLLLWVLLLWVPGSTGQSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNS NRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDSSLSGYVFGTGTKVTVLGSRGGGGSGGGGSGGGG SLEMAEVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRYSPSFQGQVT ISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARSMGSSLYASSDVWGQGTLVTVSSAAAIEVMYPPPYLDNEKSNGTII HVKGKHLCPSPLFPGPSKPFWVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQ PYAPPRDFAAYRS **(SEQ ID NO: 52)**
METDTLLLWVLLLWVPGSTGQAVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLMYSNNQ RPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDDSLNGYVFGTGTKVTVLGSRGGGGSGGGGSGGGG SLEMAEVQLVQSGAEMKKPGESLKISCKGSGYNFASYWVGWVRQMPGKGLEWMGTIYPDDSDTRYGPAFQG QVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARDSYYGIDVWGQGTLVTVSS**EQKLISEEDL**AAAIEVMYPPPYL DNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPLFPGPSKPFWVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRLLHSDYMNMTPRR PGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRS **(SEQ ID NO: 53)**
METDTLLLWVLLLWVPGSTGQAVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLMYSNNQ RPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDDSLNGYVFGTGTKVTVLGSRGGGGSGGGGSGGGG SLEMAEVQLVQSGAEMKKPGESLKISCKGSGYNFASYWVGWVRQMPGKGLEWMGTIYPDDSDTRYGPAFQG QVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARDSYYGIDVWGQGTLVTVSSAAAIEVMYPPPYLDNEKSNGTII HVKGKHLCPSPLFPGPSKPFWVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQ PYAPPRDFAAYRS **(SEQ ID NO: 54)**
QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNSNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLA ITGLQAEDEADYYCQSYDSSLSGYVFGTGTKVTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEVKKPGE SLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDT AMYYCARSMGSSLYASSDVWGQGTLVTVSS**EQKLISEEDL**AAAIEVMYPPPYLDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSP LFPGPSKPFWVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAY RS **(SEQ ID NO: 55)**
QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNSNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLA ITGLQAEDEADYYCQSYDSSLSGYVFGTGTKVTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEVKKPGE SLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDT AMYYCARSMGSSLYASSDVWGQGTLVTVSS**EQKLISEEDL**AAATGPADLSPGASSVTPPAPAREPGHSPQIISFF LALTSTALLFLLFFLTLRFSVVKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCEL **(SEQ ID NO: 56)**

QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNSNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLA ITGLQAEDEADYYCQSYDSSLSGYVFGTGTKVTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEVKKPGE SLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDT AMYYCARSMGSSLYASSDVWGQGTLVTVSSAAATGPADLSPGASSVTPPAPAREPGHSPQIISFFLALTSTALLF LLFFLTLRFSVVKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCEL **(SEQ ID NO: 57)**
QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNSNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLA ITGLQAEDEADYYCQSYDSSLSGYVFGTGTKVTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEVKKPGE SLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDT AMYYCARSMGSSLYASSDVWGQGTLVTVSS**EQKLISEEDL**AAATGPTHLPYVSEMLEARTAGHMQTLADFRQ LPARTLSTHWPPQRSLCSSDFIRILVIFSGMFLVFTLAGALFLHQRRKYRSNKGESPVEPAEPCRYSCPREEEGSTIP IQEDYRKPEPACSP **(SEQ ID NO: 58)**
QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNSNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLA ITGLQAEDEADYYCQSYDSSLSGYVFGTGTKVTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEVKKPGE SLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDT AMYYCARSMGSSLYASSDVWGQGTLVTVSSAAATGPTHLPYVSEMLEARTAGHMQTLADFRQLPARTLSTHW PPQRSLCSSDFIRILVIFSGMFLVFTLAGALFLHQRRKYRSNKGESPVEPAEPCRYSCPREEEGSTIPIQEDYRKPEP ACSP **(SEQ ID NO: 59)**
QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNSNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLA ITGLQAEDEADYYCQSYDSSLSGYVFGTGTKVTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEVKKPGE SLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDT AMYYCARSMGSSLYASSDVWGQGTLVTVSS**EQKLISEEDL**AAATGAPPLGTQPDCNPTPENGEAPASTSPTQSL LVDSQASKTLPIPTSAPVALSSTGKPVLDAGPVLFWVILVLVVVVGSSAFLLCHRRACRKRIRQKLHLCYPVQTS QPKLELVDSRPRRSSTQLRSGASVTEPVAEERGLMSQPLMETCHSVGAAYLESLPLQDASPAGGPSSPRDLPEPR VSTEHTNNKIEKIYIMKADTVIVGTVKAELPEGRGLAGPAEPELEEELEADHTPHYPEQETEPPLGSCSDVMLSVE EEGKEDPLPTAASGK **(SEQ ID NO: 60)**
QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNSNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLA ITGLQAEDEADYYCQSYDSSLSGYVFGTGTKVTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEVKKPGE SLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDT AMYYCARSMGSSLYASSDVWGQGTLVTVSSAAATGAPPLGTQPDCNPTPENGEAPASTSPTQSLLVDSQASKTL PIPTSAPVALSSTGKPVLDAGPVLFWVILVLVVVVGSSAFLLCHRRACRKRIRQKLHLCYPVQTSQPKLELVDSRP RRSSTQLRSGASVTEPVAEERGLMSQPLMETCHSVGAAYLESLPLQDASPAGGPSSPRDLPEPRVSTEHTNNKIE KIYIMKADTVIVGTVKAELPEGRGLAGPAEPELEEELEADHTPHYPEQETEPPLGSCSDVMLSVEEEGKEDPLPTA ASGK **(SEQ ID NO: 61)**
QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNSNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLA ITGLQAEDEADYYCQSYDSSLSGYVFGTGTKVTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEVKKPGE SLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDT AMYYCARSMGSSLYASSDVWGQGTLVTVSS**EQKLISEEDL**AAATGDRDPPATQPQETQGPPARPITVQPTEAW PRTSQGPSTRPVEVPGGRAVAAILGLGLVLGLLGPLAILLALYLLRRDQRLPPDAHKPPGGGSFRTPIQEEQADAH STLAKI **(SEQ ID NO: 62)**
QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNSNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLA ITGLQAEDEADYYCQSYDSSLSGYVFGTGTKVTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEVKKPGE SLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDT AMYYCARSMGSSLYASSDVWGQGTLVTVSSAAATGDRDPPATQPQETQGPPARPITVQPTEAWPRTSQGPSTRP VEVPGGRAVAAILGLGLVLGLLGPLAILLALYLLRRDQRLPPDAHKPPGGGSFRTPIQEEQADAHSTLAKI **(SEQ ID NO: 63)**
QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNSNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLA ITGLQAEDEADYYCQSYDSSLSGYVFGTGTKVTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEVKKPGE SLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDT AMYYCARSMGSSLYASSDVWGQGTLVTVSS**EQKLISEEDL**AAATGTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPA AGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCQRRKYRSNKGESPVEPAEPCRYSCPREEEGSTIPIQE DYRKPEPACSP **(SEQ ID NO: 64)**

QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNSNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLA ITGLQAEDEADYYCQSYDSSLSGYVFGTGTKVTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEVKKPGE SLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDT AMYYCARSMGSSLYASSDVWGQGTLVTVSSAAATGTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRG LDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCQRRKYRSNKGESPVEPAEPCRYSCPREEEGSTIPIQEDYRKPEPACS P **(SEQ ID NO: 65)**
QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNSNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLA ITGLQAEDEADYYCQSYDSSLSGYVFGTGTKVTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEVKKPGE SLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDT AMYYCARSMGSSLYASSDVWGQGTLVTVSS**EQKLISEEDL**AAATGTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPA AGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCHRRACRKRIRQKLHLCYPVQTSQPKLELVDSRPRRS STQLRSGASVTEPVAEERGLMSQPLMETCHSVGAAYLESLPLQDASPAGGPSSPRDLPEPRVSTEHTNNKIEKIYI MKADTVIVGTVKAELPEGRGLAGPAEPELEEELEADHTPHYPEQETEPPLGSCSDVMLSVEEEGKEDPLPTAASG K **(SEQ ID NO: 66)**
QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNSNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLA ITGLQAEDEADYYCQSYDSSLSGYVFGTGTKVTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEVKKPGE SLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDT AMYYCARSMGSSLYASSDVWGQGTLVTVSSAAATGTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRG LDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCHRRACRKRIRQKLHLCYPVQTSQPKLELVDSRPRRSSTQLRSGASV TEPVAEERGLMSQPLMETCHSVGAAYLESLPLQDASPAGGPSSPRDLPEPRVSTEHTNNKIEKIYIMKADTVIVGT VKAELPEGRGLAGPAEPELEEELEADHTPHYPEQETEPPLGSCSDVMLSVEEEGKEDPLPTAASGK **(SEQ ID NO: 67)**
QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNSNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLA ITGLQAEDEADYYCQSYDSSLSGYVFGTGTKVTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEVKKPGE SLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDT AMYYCARSMGSSLYASSDVWGQGTLVTVSS**EQKLISEEDL**AAATGTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPA AGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCALYLLRRDQRLPPDAHKPPGGGSFRTPIQEEQADAH STLAKI **(SEQ ID NO: 68)**
QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNSNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLA ITGLQAEDEADYYCQSYDSSLSGYVFGTGTKVTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEVKKPGE SLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDT AMYYCARSMGSSLYASSDVWGQGTLVTVSSAAATGTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRG LDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCALYLLRRDQRLPPDAHKPPGGGSFRTPIQEEQADAHSTLAKI **(SEQ ID NO: 69)**
QAVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLMYSNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAI SGLQSEDEADYYCAAWDDSLNGYVFGTGTKVTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEMKKPG ESLKISCKGSGYNFASYWVGWVRQMPGKGLEWMGTIYPDDSDTRYGPAFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKA SDTAMYYCARDSYYGIDVWGQGTLVTVSS**EQKLISEEDL**AAAIEVMYPPPYLDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPL FPGPSKPFWVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYR S **(SEQ ID NO: 70)**
QAVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLMYSNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAI SGLQSEDEADYYCAAWDDSLNGYVFGTGTKVTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEMKKPG ESLKISCKGSGYNFASYWVGWVRQMPGKGLEWMGTIYPDDSDTRYGPAFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKA SDTAMYYCARDSYYGIDVWGQGTLVTVSS**EQKLISEEDL**AAATGPADLSPGASSVTPPAPAREPGHSPQIISFFL ALTSTALLFLLFFLTLRFSVVKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCEL **(SEQ ID NO: 71)**
QAVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLMYSNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAI SGLQSEDEADYYCAAWDDSLNGYVFGTGTKVTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEMKKPG ESLKISCKGSGYNFASYWVGWVRQMPGKGLEWMGTIYPDDSDTRYGPAFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKA SDTAMYYCARDSYYGIDVWGQGTLVTVSSAAATGPADLSPGASSVTPPAPAREPGHSPQIISFFLALTSTALLFLL FFLTLRFSVVKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCEL **(SEQ ID NO: 72)**

QAVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLMYSNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAI SGLQSEDEADYYCAAWDDSLNGYVFGTGTKVTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEMKKPG ESLKISCKGSGYNFASYWVGWVRQMPGKGLEWMGTIYPDDSDTRYGPAFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKA SDTAMYYCARDSYYGIDVWGQGTLVTVSS**EQKLISEEDL**AAATGPTHLPYVSEMLEARTAGHMQTLADFRQL PARTLSTHWPPQRSLCSSDFIRILVIFSGMFLVFTLAGALFLHQRRKYRSNKGESPVEPAEPCRYSCPREEEGSTIPI QEDYRKPEPACSP **(SEQ ID NO: 73)**
QAVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLMYSNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAI SGLQSEDEADYYCAAWDDSLNGYVFGTGTKVTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEMKKPG ESLKISCKGSGYNFASYWVGWVRQMPGKGLEWMGTIYPDDSDTRYGPAFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKA SDTAMYYCARDSYYGIDVWGQGTLVTVSSAAATGPTHLPYVSEMLEARTAGHMQTLADFRQLPARTLSTHWP PQRSLCSSDFIRILVIFSGMFLVFTLAGALFLHQRRKYRSNKGESPVEPAEPCRYSCPREEEGSTIPIQEDYRKPEPA CSP **(SEQ ID NO: 74)**
YYCAAWDDSLNGYVFGTGTKVTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEMKKPGESLKISCKGSG YNFASYWVGWVRQMPGKGLEWMGTIYPDDSDTRYGPAFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCAR DSYYGIDVWGQGTLVTVSS**EQKLISEEDL**AAATGAPPLGTQPDCNPTPENGEAPASTSPTQSLLVDSQASKTLPI PTSAPVALSSTGKPVLDAGPVLFWVILVLVVVVGSSAFLLCHRRACRKRIRQKLHLCYPVQTSQPKLELVDSRPR RSSTQLRSGASVTEPVAEERGLMSQPLMETCHSVGAAYLESLPLQDASPAGGPSSPRDLPEPRVSTEHTNNKIEKI YIMKADTVIVGTVKAELPEGRGLAGPAEPELEEELEADHTPHYPEQETEPPLGSCSDVMLSVEEEGKEDPLPTAA SGK **(SEQ ID NO: 75)**
QAVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLMYSNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAI SGLQSEDEADYYCAAWDDSLNGYVFGTGTKVTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEMKKPG ESLKISCKGSGYNFASYWVGWVRQMPGKGLEWMGTIYPDDSDTRYGPAFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKA SDTAMYYCARDSYYGIDVWGQGTLVTVSSAAATGAPPLGTQPDCNPTPENGEAPASTSPTQSLLVDSQASKTLP IPTSAPVALSSTGKPVLDAGPVLFWVILVLVVVVGSSAFLLCHRRACRKRIRQKLHLCYPVQTSQPKLELVDSRP RRSSTQLRSGASVTEPVAEERGLMSQPLMETCHSVGAAYLESLPLQDASPAGGPSSPRDLPEPRVSTEHTNNKIE KIYIMKADTVIVGTVKAELPEGRGLAGPAEPELEEELEADHTPHYPEQETEPPLGSCSDVMLSVEEEGKEDPLPTA ASGK **(SEQ ID NO: 76)**
QAVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLMYSNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAI SGLQSEDEADYYCAAWDDSLNGYVFGTGTKVTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEMKKPG ESLKISCKGSGYNFASYWVGWVRQMPGKGLEWMGTIYPDDSDTRYGPAFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKA SDTAMYYCARDSYYGIDVWGQGTLVTVSS**EQKLISEEDL**AAATGDRDPPATQPQETQGPPARPITVQPTEAWP RTSQGPSTRPVEVPGGRAVAAILGLGLVLGLLGPLAILLALYLLRRDQRLPPDAHKPPGGGSFRTPIQEEQADAHS TLAKI **(SEQ ID NO: 77)**
QAVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLMYSNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAI SGLQSEDEADYYCAAWDDSLNGYVFGTGTKVTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEMKKPG ESLKISCKGSGYNFASYWVGWVRQMPGKGLEWMGTIYPDDSDTRYGPAFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKA SDTAMYYCARDSYYGIDVWGQGTLVTVSSAAATGDRDPPATQPQETQGPPARPITVQPTEAWPRTSQGPSTRPV EVPGGRAVAAILGLGLVLGLLGPLAILLALYLLRRDQRLPPDAHKPPGGGSFRTPIQEEQADAHSTLAKI **(SEQ ID NO: 78)**
QAVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLMYSNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAI SGLQSEDEADYYCAAWDDSLNGYVFGTGTKVTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEMKKPG ESLKISCKGSGYNFASYWVGWVRQMPGKGLEWMGTIYPDDSDTRYGPAFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKA SDTAMYYCARDSYYGIDVWGQGTLVTVSS**EQKLISEEDL**AAATGTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAA GGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCQRRKYRSNKGESPVEPAEPCRYSCPREEEGSTIPIQED YRKPEPACSP **(SEQ ID NO: 79)**
QAVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLMYSNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAI SGLQSEDEADYYCAAWDDSLNGYVFGTGTKVTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEMKKPG ESLKISCKGSGYNFASYWVGWVRQMPGKGLEWMGTIYPDDSDTRYGPAFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKA SDTAMYYCARDSYYGIDVWGQGTLVTVSSAAATGTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGL DFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCQRRKYRSNKGESPVEPAEPCRYSCPREEEGSTIPIQEDYRKPEPACSP **(SEQ ID NO: 80)**

QAVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLMYSNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAI SGLQSEDEADYYCAAWDDSLNGYVFGTGTKVTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEMKKPG ESLKISCKGSGYNFASYWVGWVRQMPGKGLEWMGTIYPDDSDTRYGPAFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKA SDTAMYYCARDSYYGIDVWGQGTLVTVSS**EQKLISEEDL**AAATGTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAA GGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCHRRACRKRIRQKLHLCYPVQTSQPKLELVDSRPRRSS TQLRSGASVTEPVAEERGLMSQPLMETCHSVGAAYLESLPLQDASPAGGPSSPRDLPEPRVSTEHTNNKIEKIYIM KADTVIVGTVKAELPEGRGLAGPAEPELEEELEADHTPHYPEQETEPPLGSCSDVMLSVEEEGKEDPLPTAASGK **(SEQ ID NO: 81)**
QAVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLMYSNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAI SGLQSEDEADYYCAAWDDSLNGYVFGTGTKVTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEMKKPG ESLKISCKGSGYNFASYWVGWVRQMPGKGLEWMGTIYPDDSDTRYGPAFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKA SDTAMYYCARDSYYGIDVWGQGTLVTVSSAAATGTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGL DFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCHRRACRKRIRQKLHLCYPVQTSQPKLELVDSRPRRSSTQLRSGASVT EPVAEERGLMSQPLMETCHSVGAAYLESLPLQDASPAGGPSSPRDLPEPRVSTEHTNNKIEKIYIMKADTVIVGT VKAELPEGRGLAGPAEPELEEELEADHTPHYPEQETEPPLGSCSDVMLSVEEEGKEDPLPTAASGK **(SEQ ID NO: 82)**
QAVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLMYSNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAI SGLQSEDEADYYCAAWDDSLNGYVFGTGTKVTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEMKKPG ESLKISCKGSGYNFASYWVGWVRQMPGKGLEWMGTIYPDDSDTRYGPAFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKA SDTAMYYCARDSYYGIDVWGQGTLVTVSS**EQKLISEEDL**AAATGTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAA GGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCALYLLRRDQRLPPDAHKPPGGGSFRTPIQEEQADAHS TLAKI **(SEQ ID NO: 83)**
QAVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLMYSNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAI SGLQSEDEADYYCAAWDDSLNGYVFGTGTKVTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEMKKPG ESLKISCKGSGYNFASYWVGWVRQMPGKGLEWMGTIYPDDSDTRYGPAFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKA SDTAMYYCARDSYYGIDVWGQGTLVTVSSAAATGTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGL DFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCALYLLRRDQRLPPDAHKPPGGGSFRTPIQEEQADAHSTLAKI **(SEQ ID NO: 84)**

【0219】*表11*中呈粗體字之序列對應於myc標籤EQKLISEEDL (SEQ ID NO:136)。*表11*中呈粗斜體字之序列對應於信號肽 METDTLLLWVLLLWVPGSTG (SEQ ID NO:128)。

【0220】在一些實施例中，CSR為包含兩個抗PSMA抗體部分之二價抗PSMA CSR。在一些實施例中，二價抗PSMA CSR為同二價，例如包含兩個包含一致V_H序列及一致V_L序列之抗PSMA抗體部分。在一些實施例中，二價抗PSMA CSR為異二價，例如包含兩個抗PSMA抗體部分，其中各抗PSMA抗體部分包含不同VH序列及不同VL序列。四個示例性異二價抗PSMA CSR之胺基酸序列展示如下(亦即，SEQ ID NO:93及SEQ ID NO: 183-185)。純系A抗PSMA scFv序列呈純文字(亦即，不加下劃線)，純系B抗PSMA scFv加下劃線，連接序列呈粗體文本，myc標籤序列(當存

在時)呈粗體文本且加下劃線，且來源於CD28之序列為斜體。

QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNSNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAE
DEADYYCQSYDSSLSGYVFGTGTKVTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYW
IGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARSMGSSLYASSDVWGQGTL
VTVSS**GGGGSGGGGS**QAVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLMYSNNQRPSGVPDRFSGSKS
GTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDDSLNGYVFGTGTKVTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEMKKPGESLK
ISCKGSGYNFASYWVGWVRQMPGKGLEWMGTIYPDDSDTRYGPAFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARDSYY
GIDVWGQGTLVTVSS**EQKLISEEDL***AAAIEVMYPPPYLDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPLFPGPSKPFWVLVVVGGVLACYSL*
LVTVAFIIFWVRSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRS **(SEQ ID NO: 93)**

QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNSNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAE
DEADYYCQSYDSSLSGYVFGTGTKVTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYW
IGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARSMGSSLYASSDVWGQGTL
VTVSS**GGGGSGGGGS**QAVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLMYSNNQRPSGVPDRFSGSKS
GTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDDSLNGYVFGTGTKVTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEMKKPGESLK
ISCKGSGYNFASYWVGWVRQMPGKGLEWMGTIYPDDSDTRYGPAFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARDSYY
GIDVWGQGTLVTVSS*AAAIEVMYPPPYLDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPLFPGPSKPFWVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFW*
VRSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRS **(SEQ ID NO: 185)**

QAVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLMYSNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSED
EADYYCAAWDDSLNGYVFGTGTKVTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEMKKPGESLKISCKGSGYNFASYWV
GWVRQMPGKGLEWMGTIYPDDSDTRYGPAFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARDSYYGIDVWGQGTLVTVSS
GGGGSGGGGSQSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNSNRPSGVPDRFSGSKSGTSA
SLAITGLQAEDEADYYCQSYDSSLSGYVFGTGTKVTVLGSRGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEVKKPGESLKISCK
GSGYSFTSYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARSMGSSLYA
SSDVWGQGTLVTVSS**EQKLISEEDL***AAAIEVMYPPPYLDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPLFPGPSKPFWVLVVVGGVLACYSL*
LVTVAFIIFWVRSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRS **(SEQ ID NO: 184)**

QAVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLMYSNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSED
EADYYCAAWDDSLNGYVFGTGTKVTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEMKKPGESLKISCKGSGYNFASYWV
GWVRQMPGKGLEWMGTIYPDDSDTRYGPAFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARDSYYGIDVWGQGTLVTVSS
GGGGSGGGGSQSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNSNRPSGVPDRFSGSKSGTSA
SLAITGLQAEDEADYYCQSYDSSLSGYVFGTGTKVTVLGSRGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEVKKPGESLKISCK
GSGYSFTSYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARSMGSSLYA
SSDVWGQGTLVTVSS*AAAIEVMYPPPYLDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPLFPGPSKPFWVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFW*
VRSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRS **(SEQ ID NO: 186)**

【0221】 在一些實施例中，SEQ ID NO: 37-38、55-84及93中之任一者進一步包含N端信號肽，例如SEQ ID NO: 128之信號肽。在一些實施例中，SEQ ID NO: 37-38、51-84及93中之任一者進一步包含肽連接子及/或肽標籤(參見例如***表6A及6B***)。在一些實施例中，抗PSMA CSR包含與SEQ ID NO: 37-38、51-84及93中之任一者具有至少約85% (例如至少約85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%中之任一者)序列一致性之胺基酸序列。

【0222】 本發明亦提供表現caTCR或CAR及抗PSMA CSR(諸如本文所述之抗PSMA CSR)的效應細胞(諸如T細胞)。此類效應細胞在本文中

亦稱為「caTCR加抗PSMA CSR效應細胞」。在一些實施例中，caTCR加抗PSMA CSR效應細胞(諸如T細胞)包含編碼可操作地連接於誘導型啟動子，包括本文所述之任一誘導型啟動子之抗PSMA CSR的核酸序列。在一些實施例中，抗PSMA CSR在caTCR加抗PSMA CSR效應細胞(諸如T細胞)中之表現在經由caTCR傳導信號時為誘導性的。在一些此等實施例中，caTCR加抗PSMA CSR效應細胞(諸如T細胞)包含編碼可操作地連接於啟動子或對經由caTCR傳導信號起反應之調控元件的抗PSMA CSR的核酸序列。在一些實施例中，編碼抗PSMA CSR之核酸序列可操作地連接於經活化之T細胞(NFAT)衍生之啟動子的核因子。在一些實施例中，NFAT衍生之啟動子為NFAT衍生之最小啟動子(參見例如Durand, D.等人，*Molec. Cell. Biol.* 8, 1715-1724 (1988)；Clipstone, NA, Crabtree, GR. *Nature.* 1992 357(6380): 695-7；Chmielewski, M.等人，*Cancer research* 71.17 (2011): 5697-5706；及Zhang, L.等人，*Molecular therapy* 19.4 (2011): 751-759)。在一些實施例中，由caTCR加抗PSMA CSR效應細胞(諸如T細胞)表現之caTCR為抗PSMA caTCR。在一些實施例中，由caTCR加抗PSMA CSR效應細胞(諸如T細胞)表現之caTCR不為抗PSMA caTCR且靶向不同抗原。CSR之進一步描述可見於2017年4月26日申請之美國申請案第62/490,578號中，其以全文引用之方式併入本文中。

構築體組合

【0223】亦提供包含至少兩種本文所述之不同抗PSMA構築體的構築體組合。在一些實施例中，該至少兩種不同抗PSMA構築體為相同格式，例如至少兩種不同抗體(例如兩種不同全長IgG抗體或兩種不同雙特異

性抗體)、至少兩種不同CAR、至少兩種不同caTCR或至少兩種不同CSR。在一些實施例中，至少兩種不同抗PSMA構築體為不同格式，例如抗體及CAR；抗體及caTCR；CAR及CSR；caTCR及CSR等。

【0224】在一些實施例中，構築體組合包含抗PSMA caTCR及抗PSMA CSR (亦即，「抗PSMA caTCR+抗PSMA CSR構築體組合」)，其中抗PSMA caTCR包含：

【0225】包含與SEQ ID NO: 31具有至少85% (例如至少約85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%中之任一者)序列一致性之胺基酸序列的鏈1及包含與SEQ ID NO: 32具有至少85% (例如至少約85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%中之任一者)序列一致性之胺基酸序列的鏈2；

【0226】包含與SEQ ID NO: 34具有至少85% (例如至少約85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%中之任一者)序列一致性之胺基酸序列的鏈1及包含與SEQ ID NO: 35具有至少85% (例如至少約85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%中之任一者)序列一致性之胺基酸序列的鏈2；

【0227】包含與SEQ ID NO: 165具有至少85% (例如至少約85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%中之任一者)序列一致性之胺基酸序列的鏈1及包含與SEQ ID NO: 166具有至少85% (例如至少約85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、

99%或100%中之任一者)序列一致性之胺基酸序列的鏈2；

【0228】 包含與SEQ ID NO: 167具有至少85% (例如至少約85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%中之任一者)序列一致性之胺基酸序列的鏈1及包含與SEQ ID NO: 168具有至少85% (例如至少約85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%中之任一者)序列一致性之胺基酸序列的鏈2；

【0229】 包含與SEQ ID NO: 169具有至少85% (例如至少約85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%中之任一者)序列一致性之胺基酸序列的鏈1及包含與SEQ ID NO: 170具有至少85% (例如至少約85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%中之任一者)序列一致性之胺基酸序列的鏈2；

【0230】 包含與SEQ ID NO: 171具有至少85% (例如至少約85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%中之任一者)序列一致性之胺基酸序列的鏈1及包含與SEQ ID NO: 172具有至少85% (例如至少約85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%中之任一者)序列一致性之胺基酸序列的鏈2；

【0231】 包含與SEQ ID NO: 173具有至少85% (例如至少約85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%中之任一者)序列一致性之胺基酸序列的鏈1及包含與SEQ ID NO: 174具有至少85% (例如至少約85%、86%、87%、

88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%中之任一者)序列一致性之胺基酸序列的鏈2；

【0232】 包含與SEQ ID NO: 175具有至少85% (例如至少約85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%中之任一者)序列一致性之胺基酸序列的鏈1及包含與SEQ ID NO: 176具有至少85% (例如至少約85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%中之任一者)序列一致性之胺基酸序列的鏈2；

【0233】 包含與SEQ ID NO: 177具有至少85% (例如至少約85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%中之任一者)序列一致性之胺基酸序列的鏈1及包含與SEQ ID NO: 178具有至少85% (例如至少約85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%中之任一者)序列一致性之胺基酸序列的鏈2；

【0234】 包含與SEQ ID NO: 179具有至少85% (例如至少約85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%中之任一者)序列一致性之胺基酸序列的鏈1及包含與SEQ ID NO: 180具有至少85% (例如至少約85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%中之任一者)序列一致性之胺基酸序列的鏈2；

【0235】 且其中該抗PSMA CSR包含與SEQ ID NO: 37-38、55-84及93中之任一者具有至少85% (例如至少約85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或

100%中之任一者)序列一致性之胺基酸序列。

【0236】在一些實施例中，抗PSMA caTCR包含：包含與SEQ ID NO: 31具有至少85% (例如至少約85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%中之任一者)序列一致性之胺基酸序列的鏈1及包含與SEQ ID NO: 32具有至少85% (例如至少約85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%中之任一者)序列一致性之胺基酸序列的鏈2，且抗PSMA CSR 包含與SEQ ID NO: 55具有至少85% (例如至少約85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%中之任一者)序列一致性之胺基酸序列。在一些實施例中，抗PSMA caTCR包括包含SEQ ID NO: 31之鏈1及包含SEQ ID NO: 32之鏈2，且抗PSMA CSR包含SEQ ID NO: 55之胺基酸序列。

【0237】在一些實施例中，抗PSMA caTCR包含：包含與SEQ ID NO: 31具有至少85% (例如至少約85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%中之任一者)序列一致性之胺基酸序列的鏈1及包含與SEQ ID NO: 32具有至少85% (例如至少約85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%中之任一者)序列一致性之胺基酸序列的鏈2，且抗PSMA CSR包含與SEQ ID NO: 70具有至少85% (例如至少約85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%中之任一者)序列一致性之胺基酸序列。在一些實施例中，抗PSMA caTCR包括包含SEQ

ID NO: 31之鏈1及包含SEQ ID NO: 32之鏈2，且抗PSMA CSR包含SEQ ID NO: 70之胺基酸序列。

【0238】在一些實施例中，抗PSMA caTCR包含：包含與SEQ ID NO: 34具有至少85% (例如至少約85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%中之任一者)序列一致性之胺基酸序列的鏈1及包含與SEQ ID NO: 35具有至少85% (例如至少約85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%中之任一者)序列一致性之胺基酸序列的鏈2，且抗PSMA CSR包含與SEQ ID NO: 55具有至少85% (例如至少約85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%中之任一者)序列一致性之胺基酸序列。在一些實施例中，抗PSMA caTCR包括包含SEQ ID NO: 34之鏈1及包含SEQ ID NO: 35之鏈2，且抗PSMA CSR包含SEQ ID NO: 55之胺基酸序列。

【0239】在一些實施例中，抗PSMA caTCR包含：包含與SEQ ID NO: 34具有至少85% (例如至少約85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%中之任一者)序列一致性之胺基酸序列的鏈1及包含與SEQ ID NO: 35具有至少85% (例如至少約85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%中之任一者)序列一致性之胺基酸序列的鏈2，且抗PSMA CSR包含與SEQ ID NO: 70具有至少85% (例如至少約85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%中之任一者)序

列一致性之胺基酸序列。在一些實施例中，抗PSMA caTCR包括包含SEQ ID NO: 34之鏈1及包含SEQ ID NO: 35之鏈2，且抗PSMA CSR包含SEQ ID NO: 70之胺基酸序列。

【0240】在一些實施例中，抗PSMA caTCR為同二價抗PSMA caTCR，其包含：包含與SEQ ID NO: 165具有至少85% (例如至少約85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%中之任一者)序列一致性之胺基酸序列的鏈1及包含與SEQ ID NO: 166具有至少85% (例如至少約85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%中之任一者)序列一致性之胺基酸序列的鏈2，且抗PSMA CSR 包含與SEQ ID NO: 70具有至少85% (例如至少約85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%中之任一者)序列一致性之胺基酸序列。在一些實施例中，抗PSMA caTCR包括包含SEQ ID NO: 165之鏈1及包含SEQ ID NO: 166之鏈2，且抗PSMA CSR包含SEQ ID NO: 70之胺基酸序列。

【0241】在一些實施例中，抗PSMA caTCR為同二價抗PSMA caTCR，其包含：包含與SEQ ID NO: 165具有至少85% (例如至少約85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%中之任一者)序列一致性之胺基酸序列的鏈1及包含與SEQ ID NO: 166具有至少85% (例如至少約85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%中之任一者)序列一致性之胺基酸序列的鏈2，且抗PSMA CSR包含與SEQ ID NO: 38及70-84中之任一者具有至少85% (例如

至少約85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%中之任一者)序列一致性之胺基酸序列。在一些實施例中，抗PSMA caTCR包括包含SEQ ID NO: 165之鏈1及包含SEQ ID NO: 166之鏈2，且抗PSMA CSR包含SEQ ID NO: 38及70-84中之任一者之胺基酸序列。

【0242】在一些實施例中，抗PSMA caTCR為同二價抗PSMA caTCR，其包含：包含與SEQ ID NO: 169具有至少85% (例如至少約85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%中之任一者)序列一致性之胺基酸序列的鏈1及包含與SEQ ID NO: 170具有至少85% (例如至少約85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%中之任一者)序列一致性之胺基酸序列的鏈2，且抗PSMA CSR包含與SEQ ID NO: 55具有至少85% (例如至少約85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%中之任一者)序列一致性之胺基酸序列。在一些實施例中，抗PSMA caTCR包括包含SEQ ID NO: 169之鏈1及包含SEQ ID NO: 170之鏈2，且抗PSMA CSR包含SEQ ID NO: 55之胺基酸序列。

【0243】在一些實施例中，抗PSMA caTCR為同二價抗PSMA caTCR，其包含：包含與SEQ ID NO: 169具有至少85% (例如至少約85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%中之任一者)序列一致性之胺基酸序列的鏈1及包含與SEQ ID NO: 170具有至少85% (例如至少約85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、

98%、99%或100%中之任一者)序列一致性之胺基酸序列的鏈2，且抗PSMA CSR包含與SEQ ID NO: 37及55-69中之任一者具有至少85% (例如至少約85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%中之任一者)序列一致性之胺基酸序列。在一些實施例中，抗PSMA caTCR包括包含SEQ ID NO: 169之鏈1及包含SEQ ID NO: 170之鏈2，且抗PSMA CSR包含SEQ ID NO: 37及55-69中之任一者之胺基酸序列。

【0244】在一些實施例中，抗PSMA caTCR為同二價抗PSMA caTCR，其包含：包含與SEQ ID NO: 167具有至少85% (例如至少約85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%中之任一者)序列一致性之胺基酸序列的鏈1及包含與SEQ ID NO: 168具有至少85% (例如至少約85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%中之任一者)序列一致性之胺基酸序列的鏈2，且抗PSMA CSR包含與SEQ ID NO: 38及70-84中之任一者具有至少85% (例如至少約85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%中之任一者)序列一致性之胺基酸序列。在一些實施例中，抗PSMA caTCR包括包含SEQ ID NO: 167之鏈1及包含SEQ ID NO: 168之鏈2，且抗PSMA CSR包含SEQ ID NO: 38及70-84中之任一者之胺基酸序列。

【0245】在一些實施例中，抗PSMA caTCR為同二價抗PSMA caTCR，其包括包含與SEQ ID NO: 171具有至少85% (例如至少約85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、

97%、98%、99%或100%中之任一者)序列一致性之胺基酸序列的鏈1及包含與SEQ ID NO: 172具有至少85% (例如至少約85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%中之任一者)序列一致性之胺基酸序列的鏈2，且抗PSMA CSR包含與SEQ ID NO: 37及55-69中之任一者具有至少85% (例如至少約85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%中之任一者)序列一致性之胺基酸序列。在一些實施例中，抗PSMA caTCR包括包含SEQ ID NO: 171之鏈1及包含SEQ ID NO: 172之鏈2，且抗PSMA CSR包含SEQ ID NO: 37及55-69中之任一者之胺基酸序列。

【0246】在一些實施例中，本文提供之構築體組合之抗PSMA caTCR及抗PSMA CSR在單獨之核酸上編碼。在一些實施例中，單獨之核酸各自在細胞(諸如抗PSMA效應細胞，在本文中其他地方進一步詳細描述)中表現(例如分別)及轉譯(例如分別)。在一些實施例中，本文提供之構築體組合之抗PSMA caTCR及抗PSMA CSR在相同核酸(例如單一核酸)上編碼。在一些實施例中，編碼抗PSMA caTCR及抗PSMA CSR構築體組合之單一核酸經表現及轉譯，產生單一多肽，隨後經加工(例如諸如在轉譯期間或之後裂解)成單獨之多肽，例如抗PSMA caTCR多肽及抗PSMA CSR多肽。

【0247】在一些實施例中，編碼抗PSMA caTCR+抗PSMA CSR構築體組合之單一核酸表現包含SEQ ID NO: 85-90中之任一者之多肽，其胺基酸序列在下文提供：

METDTLLLWVLLLWVPGSTGEVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRYSPS
FQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARSMGSSLYASSDVWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL
GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCEVKTD

STDHVKPKETENTKQPSKSCHKPKAIVHTEKVNMMSLTVLGLRMLFAKTVAVNFLLTAKLFFLRAKRSGSGAPVKQTLNFDLL
KLAGDVESNPGPMETDTLLLWVLLLWVPGSTGQSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIY
GNSNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDSSLSGYVFGTGTKVTVLGQPKANPTVTLFPPSSEELQANK
ATLVCLISDFYPGAVTVAWKADGSPVKAGVETTKPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
PIKTDVITMDPKDNCSKDANDTLLLQLTNTSAYYMYLLLLLKSVVYFAIITCCLLRRTAFCCNGEKSGSGATNFSLLKQAGDV
EENPGPMETDTLLLWVLLLWVPGSTGQSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNSNRP
SGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDSSLSGYVFGTGTKVTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQS
GAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASD
TAMYYCARSMGSSLYASSDVWGQGTLVTVSSEQKLISEEDLAAAIEVMYPPPYLDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPLFPGPSKP
FWVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRS **(SEQ ID NO: 85)**

METDTLLLWVLLLWVPGSTGEVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRYSPS
FQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARSMGSSLYASSDVWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL
GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCEVKTD
STDHVKPKETENTKQPSKSCHKPKAIVHTEKVNMMSLTVLGLRMLFAKTVAVNFLLTAKLFFLRAKRSGSGAPVKQTLNFDLL
KLAGDVESNPGPMETDTLLLWVLLLWVPGSTGQSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIY
GNSNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDSSLSGYVFGTGTKVTVLGQPKANPTVTLFPPSSEELQANK
ATLVCLISDFYPGAVTVAWKADGSPVKAGVETTKPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
PIKTDVITMDPKDNCSKDANDTLLLQLTNTSAYYMYLLLLLKSVVYFAIITCCLLRRTAFCCNGEKSGSGATNFSLLKQAGDV
EENPGPMETDTLLLWVLLLWVPGSTGQAVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLMYSNNQRPS
GVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDDSLNGYVFGTGTKVTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSG
AEMKKPGESLKISCKGSGYNFASYWVGWVRQMPGKGLEWMGTIYPDDSDTRYGPAFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDT
AMYYCARDSYYGIDVWGQGTLVTVSSEQKLISEEDLAAAIEVMYPPPYLDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPLFPGPSKPFWVLV
VVGGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRS **(SEQ ID NO: 86)**

METDTLLLWVLLLWVPGSTGEVQLVQSGAEMKKPGESLKISCKGSGYNFASYWVGWVRQMPGKGLEWMGTIYPDDSDTRYGPA
FQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARDSYYGIDVWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV
KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCEVKTDSTDH
VKPKETENTKQPSKSCHKPKAIVHTEKVNMMSLTVLGLRMLFAKTVAVNFLLTAKLFFLRAKRSGSGAPVKQTLNFDLLKLAG
DVESNPGPMETDTLLLWVLLLWVPGSTGQAVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLMYSNNQR
PSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDDSLNGYVFGTGTKVTVLGQPKANPTVTLFPPSSEELQANKATLVC
LISDFYPGAVTVAWKADGSPVKAGVETTKPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS*PIKTD*
*VITMDPKDNCSKDANDTLLLQLTNTSAYYMYLLLLLKSVVYFAIITCCLLRRTAFCCNGEKS*GSGATNFSLLKQAGDVEENPG
PMETDTLLLWVLLLWVPGSTGQSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNSNRPSGVPD
RFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDSSLSGYVFGTGTKVTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEVK
KPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYY
CARSMGSSLYASSDVWGQGTLVTVSSEQKLISEEDLAAAIEVMYPPPYLDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPLFPGPSKPFWVLV
VVGGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRS **(SEQ ID NO: 87)**

METDTLLLWVLLLWVPGSTGEVQLVQSGAEMKKPGESLKISCKGSGYNFASYWVGWVRQMPGKGLEWMGTIYPDDSDTRYGPA
FQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARDSYYGIDVWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV
KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCEVKTDSTDH
VKPKETENTKQPSKSCHKPKAIVHTEKVNMMSLTVLGLRMLFAKTVAVNFLLTAKLFFLRAKRSGSGAPVKQTLNFDLLKLAG
DVESNPGPMETDTLLLWVLLLWVPGSTGQAVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLMYSNNQR
PSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDDSLNGYVFGTGTKVTVLGQPKANPTVTLFPPSSEELQANKATLVC
LISDFYPGAVTVAWKADGSPVKAGVETTKPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS*PIKTD*
*VITMDPKDNCSKDANDTLLLQLTNTSAYYMYLLLLLKSVVYFAIITCCLLRRTAFCCNGEKS*GSGATNFSLLKQAGDVEENPG
PMETDTLLLWVLLLWVPGSTGQAVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLMYSNNQRPSGVPDR
FSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDDSLNGYVFGTGTKVTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEMKK
PGESLKISCKGSGYNFASYWVGWVRQMPGKGLEWMGTIYPDDSDTRYGPAFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYC
ARDSYYGIDVWGQGTLVTVSSEQKLISEEDLAAAIEVMYPPPYLDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPLFPGPSKPFWVLVVVGGV
LACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRS **(SEQ ID NO: 88)**

METDTLLLWVLLLWVPGSTGQSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNSNRPSGVPDR
FSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDSSLSGYVFGTGTKVTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEVKK
PGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYC
ARSMGSSLYASSDVWGQGTLVTVSSGGGGSEVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYP
GDSDTRYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARSMGSSLYASSDVWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSS
KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRV
EPKSCEVKTDSTDHVKPKETENTKQPSKSCHKPKAIVHTEKVNMMSLTVLGLRMLFAKTVAVNFLLTAKLFFLRAKRSGSGAP
VKQTLNFDLLKLAGDVESNPGPMETDTLLLWVLLLWVPGSTGQSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQL
PGTAPKLLIYGNSNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDSSLSGYVFGTGTKVTVLGQPKANPTVTLFP
PSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADGSPVKAGVETTKPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTV

EKTVAPTECSPIKTDVITMDPKDNCSKDANDTLLLQLTNTSAYYMYLLLLLKSVVYFAIITCCLLRRTAFCCNGEKSGSGATN
FSLLKQAGDVEENPGPMETDTLLLWVLLLWVPGSTGQAVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKL
LMYSNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDDSLNGYVFGTGTKVTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLE
MAEVQLVQSGAEMKKPGESLKISCKGSGYNFASYWVGWVRQMPGKGLEWMGTIYPDDSDTRYGPAFQGQVTISADKSISTAYL
QWSSLKASDTAMYYCARDSYYGIDVWGQGTLVTVSSEQKLISEEDLAAAIEVMYPPPYLDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPLFP
GPSKPFWVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRS **(SEQ ID NO: 89)**

METDTLLLWVLLLWVPGSTGQAVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLMYSNNQRPSGVPDRF
SGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDDSLNGYVFGTGTKVTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEMKKP
GESLKISCKGSGYNFASYWVGWVRQMPGKGLEWMGTIYPDDSDTRYGPAFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCA
RDSYYGIDVWGQGTLVTVSSGGGGSEVQLVQSGAEMKKPGESLKISCKGSGYNFASYWVGWVRQMPGKGLEWMGTIYPDDSDT
RYGPAFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARDSYYGIDVWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA
LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCEVKT
DSTDHVKPKETENTKQPSKSCHKPKAIVHTEKVNMMSLTVLGLRMLFAKTVAVNFLLTAKLFFLRAKRSGSGAPVKQTLNFDL
LKLAGDVESNPGPMETDTLLLWVLLLWVPGSTGQAVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLMY
SNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDDSLNGYVFGTGTKVTVLGQPKANPTVTLFPPSSEELQANK
ATLVCLISDFYPGAVTVAWKADGSPVKAGVETTKPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
PIKTDVITMDPKDNCSKDANDTLLLQLTNTSAYYMYLLLLLKSVVYFAIITCCLLRRTAFCCNGEKSGSGATNFSLLKQAGDV
EENPGPMETDTLLLWVLLLWVPGSTGQSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNSNRP
SGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDSSLSGYVFGTGTKVTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQS
GAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASD
TAMYYCARSMGSSLYASSDVWGQGTLVTVSSEQKLISEEDLAAAIEVMYPPPYLDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPLFPGPSKP
FWVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRS **(SEQ ID NO: 90)**

【0248】在一些實施例中，編碼抗PSMA caTCR+抗PSMA CSR構築體組合之單一核酸表現與SEQ ID NO: 91-92及181-182中之任一者具有至少約85% (例如至少約85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%中之任一者)序列一致性之多肽。

【0249】在一些實施例中，編碼抗PSMA caTCR+抗PSMA CSR構築體組合之單一核酸表現包含(自N端至C端)抗PSMA caTCR構築體之胺基酸序列、肽連接子及抗PSMA CSR構築體之胺基酸序列的多肽。在一些實施例中，編碼抗PSMA caTCR+抗PSMA CSR構築體組合之單一核酸表現包含(自N端至C端)抗PSMA CSR構築體之胺基酸序列、肽連接子及抗PSMA caTCR構築體之胺基酸序列的多肽。在一些實施例中，核酸進一步編碼例如一或多個肽連接子、肽間隔子、肽標籤、信號肽及/或其他胺基酸序列(示例性連接序列及標籤序列參見例如***表6A及6B***)。

【0250】在一些實施例中，編碼抗PSMA caTCR+抗PSMA CSR構築體組合之單一核酸表現包含下***表12***中第1-128行中之每一者中所列序列

的多肽。

表12

由核酸編碼之 caTCR + CSR組合		由核酸編碼之多肽中的組件次序 (自N端至C端)	示例性抗 PSMA caTCR	示例性抗 PSMA CSR	示例性連接子
1	**Ax2-caTCR-1 + B-CSR-1A**	caTCR-連接子-CSR **(參見例如 SEQ ID NO: 89)**	Ax2-caTCR-1 **(SEQ ID NO: 47)**	B-CSR-1A **(SEQ ID NO: 70)**	P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 132)**
2	**B-CSR-1A + Ax2-caTCR-1**	CSR-連接子-caTCR **(參見例如段落 [0441])**	Ax2-caTCR-1 **(SEQ ID NO: 47)**	B-CSR-1A **(SEQ ID NO: 70)**	弗林蛋白酶裂解位點 + P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 133)**
3	**Ax2-caTCR-1 + B-CSR-1B**	caTCR-連接子-CSR **(參見例如段落 [0442])**	Ax2-caTCR-1 **(SEQ ID NO: 47)**	B-CSR-1B **(SEQ ID NO: 38)**	P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 132)**
4	**B-CSR-1B + Ax2-caTCR-1**	CSR-連接子-caTCR **(參見例如段落 [0443])**	Ax2-caTCR-1 **(SEQ ID NO: 47)**	B-CSR-1B **(SEQ ID NO: 38)**	弗林蛋白酶裂解位點 + P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 133)**
5	**Ax2-caTCR-1 + B-CSR-2A**	caTCR-連接子-CSR	Ax2-caTCR-1 **(SEQ ID NO: 47)**	B-CSR-2A **(SEQ ID NO: 71)**	P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 132)**
6	**B-CSR-2A + Ax2-caTCR-1**	CSR-連接子-caTCR	Ax2-caTCR-1 **(SEQ ID NO: 47)**	B-CSR-2A **(SEQ ID NO: 71)**	弗林蛋白酶裂解位點 + P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 133)**
7	**Ax2-caTCR-1 + B-CSR-2B**	caTCR-連接子-CSR	Ax2-caTCR-1 **(SEQ ID NO: 47)**	B-CSR-2B **(SEQ ID NO: 72)**	P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 132)**
8	**B-CSR-2B + Ax2-caTCR-1**	CSR-連接子-caTCR	Ax2-caTCR-1 **(SEQ ID NO: 47)**	B-CSR-2B **(SEQ ID NO: 72)**	弗林蛋白酶裂解位點 + P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 133)**
9	**Ax2-caTCR-1 + B-CSR-3A**	caTCR-連接子-CSR	Ax2-caTCR-1 **(SEQ ID NO: 47)**	B-CSR-3A **(SEQ ID NO: 73)**	P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 132)**
10	**B-CSR-3A + Ax2-caTCR-1**	CSR-連接子-caTCR	Ax2-caTCR-1 **(SEQ ID NO: 47)**	B-CSR-3A **(SEQ ID NO: 73)**	弗林蛋白酶裂解位點 + P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 133)**
11	**Ax2-caTCR-1 + B-CSR-3B**	caTCR-連接子-CSR	Ax2-caTCR-1 **(SEQ ID NO: 47)**	B-CSR-3B **(SEQ ID NO: 74)**	P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 132)**

由核酸編碼之 caTCR + CSR組合		由核酸編碼之多肽中的組件次序 (自N端至C端)	示例性抗 PSMA caTCR	示例性抗 PSMA CSR	示例性連接子
12	**B-CSR-3B + Ax2-caTCR-1**	CSR-連接子-caTCR	Ax2-caTCR-1 **(SEQ ID NO: 47)**	B-CSR-3B **(SEQ ID NO: 74)**	弗林蛋白酶裂解位點 + P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 133)**
13	**Ax2-caTCR-1 + B-CSR-4A**	caTCR-連接子-CSR	Ax2-caTCR-1 **(SEQ ID NO: 47)**	B-CSR-4A **(SEQ ID NO: 75)**	P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 132)**
14	**B-CSR-4A + Ax2-caTCR-1**	CSR-連接子-caTCR	Ax2-caTCR-1 **(SEQ ID NO: 47)**	B-CSR-4A **(SEQ ID NO: 75)**	弗林蛋白酶裂解位點 + P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 133)**
15	**Ax2-caTCR-1 + B-CSR-4B**	caTCR-連接子-CSR	Ax2-caTCR-1 **(SEQ ID NO: 47)**	B-CSR-4B **(SEQ ID NO: 76)**	P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 132)**
16	**B-CSR-4B + Ax2-caTCR-1**	CSR-連接子-caTCR	Ax2-caTCR-1 **(SEQ ID NO: 47)**	B-CSR-4B **(SEQ ID NO: 76)**	弗林蛋白酶裂解位點 + P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 133)**
17	**Ax2-caTCR-1 + B-CSR-5A**	caTCR-連接子-CSR	Ax2-caTCR-1 **(SEQ ID NO: 47)**	B-CSR-5A **(SEQ ID NO: 77)**	P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 132)**
18	**B-CSR-5A + Ax2-caTCR-1**	CSR-連接子-caTCR	Ax2-caTCR-1 **(SEQ ID NO: 47)**	B-CSR-5A **(SEQ ID NO: 77)**	弗林蛋白酶裂解位點 + P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 133)**
19	**Ax2-caTCR-1 + B-CSR-5B**	caTCR-連接子-CSR	Ax2-caTCR-1 **(SEQ ID NO: 47)**	B-CSR-5B **(SEQ ID NO: 78)**	P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 132)**
20	**B-CSR-5B + Ax2-caTCR-1**	CSR-連接子-caTCR	Ax2-caTCR-1 **(SEQ ID NO: 47)**	B-CSR-5B **(SEQ ID NO: 78)**	弗林蛋白酶裂解位點 + P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 133)**
21	**Ax2-caTCR-1 + B-CSR-6A**	caTCR-連接子-CSR	Ax2-caTCR-1 **(SEQ ID NO: 47)**	B-CSR-6A **(SEQ ID NO: 79)**	P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 132)**
22	**B-CSR-6A + Ax2-caTCR-1**	CSR-連接子-caTCR	Ax2-caTCR-1 **(SEQ ID NO: 47)**	B-CSR-6A **(SEQ ID NO: 79)**	弗林蛋白酶裂解位點 + P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 133)**
23	**Ax2-caTCR-1 + B-CSR-6B**	caTCR-連接子-CSR	Ax2-caTCR-1 **(SEQ ID NO: 47)**	B-CSR-6B **(SEQ ID NO: 80)**	P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 132)**
24	**B-CSR-6B + Ax2-caTCR-1**	CSR-連接子-caTCR	Ax2-caTCR-1 **(SEQ ID NO: 47)**	B-CSR-6B **(SEQ ID NO: 80)**	弗林蛋白酶裂解位點 + P2A自我裂解肽

由核酸編碼之 caTCR + CSR組合		由核酸編碼之多肽中的組件次序 (自N端至C端)	示例性抗 PSMA caTCR	示例性抗 PSMA CSR	示例性連接子
					(SEQ ID NO: 133)
25	**Ax2-caTCR-1 + B-CSR-7A**	caTCR-連接子-CSR	Ax2-caTCR-1 **(SEQ ID NO: 47)**	B-CSR-7A **(SEQ ID NO: 81)**	P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 132)**
26	**B-CSR-7A + Ax2-caTCR-1**	CSR-連接子-caTCR	Ax2-caTCR-1 **(SEQ ID NO: 47)**	B-CSR-7A **(SEQ ID NO: 81)**	弗林蛋白酶裂解位點 + P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 133)**
27	**Ax2-caTCR-1 + B-CSR-7B**	caTCR-連接子-CSR	Ax2-caTCR-1 **(SEQ ID NO: 47)**	B-CSR-7B **(SEQ ID NO: 82)**	P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 132)**
28	**B-CSR-7B + Ax2-caTCR-1**	CSR-連接子-caTCR	Ax2-caTCR-1 **(SEQ ID NO: 47)**	B-CSR-7B **(SEQ ID NO: 82)**	弗林蛋白酶裂解位點 + P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 133)**
29	**Ax2-caTCR-1 + B-CSR-8A**	caTCR-連接子-CSR	Ax2-caTCR-1 **(SEQ ID NO: 47)**	B-CSR-8A **(SEQ ID NO: 83)**	P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 132)**
30	**B-CSR-8A + Ax2-caTCR-1**	CSR-連接子-caTCR	Ax2-caTCR-1 **(SEQ ID NO: 47)**	B-CSR-8A **(SEQ ID NO: 83)**	弗林蛋白酶裂解位點 + P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 133)**
31	**Ax2-caTCR-1 + B-CSR-8B**	caTCR-連接子-CSR	Ax2-caTCR-1 **(SEQ ID NO: 47)**	B-CSR-8B **(SEQ ID NO: 84)**	P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 132)**
32	**B-CSR-8B + Ax2-caTCR-1**	CSR-連接子-caTCR	Ax2-caTCR-1 **(SEQ ID NO: 47)**	B-CSR-8B **(SEQ ID NO: 84)**	弗林蛋白酶裂解位點 + P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 133)**
33	**Bx2-caTCR-1 + A-CSR-1A**	caTCR-連接子-CSR **(例如SEQ ID NO:90)**	Bx2-caTCR-1 **(SEQ ID NO: 49)**	A-CSR-1A **(SEQ ID NO: 55)**	P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 132)**
34	**A-CSR-1A + Bx2-caTCR-1**	CSR-連接子-caTCR	Bx2-caTCR-1 **(SEQ ID NO: 49)**	A-CSR-1A **(SEQ ID NO: 55)**	弗林蛋白酶裂解位點 + P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 133)**
35	**Bx2-caTCR-1 + A-CSR-1B**	caTCR-連接子-CSR	Bx2-caTCR-1 **(SEQ ID NO: 49)**	A-CSR-1B **(SEQ ID NO: 37)**	P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 132)**
36	**A-CSR-1B + Bx2-caTCR-1**	CSR-連接子-caTCR	Bx2-caTCR-1 **(SEQ ID NO: 49)**	A-CSR-1B **(SEQ ID NO: 37)**	弗林蛋白酶裂解位點 + P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 133)**
37	**Bx2-caTCR-1**	caTCR-連接子-	Bx2-caTCR-1	A-CSR-2A	P2A自我裂解肽

由核酸編碼之 caTCR + CSR組合		由核酸編碼之多肽中的組件次序(自N端至C端)	示例性抗 PSMA caTCR	示例性抗 PSMA CSR	示例性連接子
	+ A-CSR-2A	CSR	**(SEQ ID NO: 49)**	**(SEQ ID NO: 56)**	**(SEQ ID NO: 132)**
38	**A-CSR-2A + Bx2-caTCR-1**	CSR-連接子-caTCR	Bx2-caTCR-1 **(SEQ ID NO: 49)**	A-CSR-2A **(SEQ ID NO: 56)**	弗林蛋白酶裂解位點 + P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 133)**
39	**Bx2-caTCR-1 + A-CSR-2B**	caTCR-連接子-CSR	Bx2-caTCR-1 **(SEQ ID NO: 49)**	A-CSR-2B **(SEQ ID NO: 57)**	P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 132)**
40	**A-CSR-2B + Bx2-caTCR-1**	CSR-連接子-caTCR	Bx2-caTCR-1 **(SEQ ID NO: 49)**	A-CSR-2B **(SEQ ID NO: 57)**	弗林蛋白酶裂解位點 + P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 133)**
41	**Bx2-caTCR-1 + A-CSR-3A**	caTCR-連接子-CSR	Bx2-caTCR-1 **(SEQ ID NO: 49)**	A-CSR-3A **(SEQ ID NO: 58)**	P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 132)**
42	**A-CSR-3A + Bx2-caTCR-1**	CSR-連接子-caTCR	Bx2-caTCR-1 **(SEQ ID NO: 49)**	A-CSR-3A **(SEQ ID NO:58)**	弗林蛋白酶裂解位點 + P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 133)**
43	**Bx2-caTCR-1 + A-CSR-3B**	caTCR-連接子-CSR	Bx2-caTCR-1 **(SEQ ID NO: 49)**	A-CSR-3B **(SEQ ID NO: 59)**	P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 132)**
44	**A-CSR-3B + Bx2-caTCR-1**	CSR-連接子-caTCR	Bx2-caTCR-1 **(SEQ ID NO: 49)**	A-CSR-3B **(SEQ ID NO: 59)**	弗林蛋白酶裂解位點 + P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 133)**
45	**Bx2-caTCR-1 + A-CSR-4A**	caTCR-連接子-CSR	Bx2-caTCR-1 **(SEQ ID NO: 49)**	A-CSR-4A **(SEQ ID NO: 60)**	P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 132)**
46	**A-CSR-4A + Bx2-caTCR-1**	CSR-連接子-caTCR	Bx2-caTCR-1 **(SEQ ID NO: 49)**	A-CSR-4A **(SEQ ID NO: 60)**	弗林蛋白酶裂解位點 + P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 133)**
47	**Bx2-caTCR-1 + A-CSR-4B**	caTCR-連接子-CSR	Bx2-caTCR-1 **(SEQ ID NO: 49)**	A-CSR-4B **(SEQ ID NO: 61)**	P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 132)**
48	**A-CSR-4B + Bx2-caTCR-1**	CSR-連接子-caTCR	Bx2-caTCR-1 **(SEQ ID NO: 49)**	A-CSR-4B **(SEQ ID NO: 61)**	弗林蛋白酶裂解位點 + P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 133)**
49	**Bx2-caTCR-1 + A-CSR-5A**	caTCR-連接子-CSR	Bx2-caTCR-1 **(SEQ ID NO: 49)**	A-CSR-5A **(SEQ ID NO: 62)**	P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 132)**
50	**A-CSR-5A +**	CSR-連接子-	Bx2-caTCR-1	A-CSR-5A	弗林蛋白酶裂解

由核酸編碼之 caTCR + CSR組合		由核酸編碼之多肽中的組件次序 (自N端至C端)	示例性抗 PSMA caTCR	示例性抗 PSMA CSR	示例性連接子
	Bx2-caTCR-1	caTCR	**(SEQ ID NO: 49)**	**(SEQ ID NO:62)**	位點 + P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 133)**
51	**Bx2-caTCR-1 + A-CSR-5B**	caTCR-連接子-CSR	Bx2-caTCR-1 **(SEQ ID NO: 49)**	A-CSR-5B **(SEQ ID NO: 63)**	P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 132)**
52	**A-CSR-5B + Bx2-caTCR-1**	CSR-連接子-caTCR	Bx2-caTCR-1 **(SEQ ID NO: 49)**	A-CSR-5B **(SEQ ID NO: 63)**	弗林蛋白酶裂解位點 + P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 133)**
53	**Bx2-caTCR-1 + A-CSR-6A**	caTCR-連接子-CSR	Bx2-caTCR-1 **(SEQ ID NO: 49)**	A-CSR-6A **(SEQ ID NO:64)**	P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 132)**
54	**A-CSR-6A + Bx2-caTCR-1**	CSR-連接子-caTCR	Bx2-caTCR-1 **(SEQ ID NO: 49)**	A-CSR-6A **(SEQ ID NO: 64)**	弗林蛋白酶裂解位點 + P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 133)**
55	**Bx2-caTCR-1 + A-CSR-6B**	caTCR-連接子-CSR	Bx2-caTCR-1 **(SEQ ID NO: 49)**	A-CSR-6B **(SEQ ID NO: 65)**	P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 132)**
56	**A-CSR-6B + Bx2-caTCR-1**	CSR-連接子-caTCR	Bx2-caTCR-1 **(SEQ ID NO: 49)**	A-CSR-6B **(SEQ ID NO: 65)**	弗林蛋白酶裂解位點 + P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 133)**
57	**Bx2-caTCR-1 + A-CSR-7A**	caTCR-連接子-CSR	Bx2-caTCR-1 **(SEQ ID NO: 49)**	A-CSR-7A **(SEQ ID NO: 66)**	P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 132)**
58	**A-CSR-7A + Bx2-caTCR-1**	CSR-連接子-caTCR	Bx2-caTCR-1 **(SEQ ID NO: 49)**	A-CSR-7A **(SEQ ID NO: 66)**	弗林蛋白酶裂解位點 + P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 133)**
59	**Bx2-caTCR-1 + A-CSR-7B**	caTCR-連接子-CSR	Bx2-caTCR-1 **(SEQ ID NO: 49)**	A-CSR-7B **(SEQ ID NO: 67)**	P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 132)**
60	**A-CSR-7B + Bx2-caTCR-1**	CSR-連接子-caTCR	Bx2-caTCR-1 **(SEQ ID NO: 49)**	A-CSR-7B **(SEQ ID NO: 67)**	弗林蛋白酶裂解位點 + P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 133)**
61	**Bx2-caTCR-1 + A-CSR-8A**	caTCR-連接子-CSR	Bx2-caTCR-1 **(SEQ ID NO: 49)**	A-CSR-8A **(SEQ ID NO: 68)**	P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 132)**
62	**A-CSR-8A + Bx2-caTCR-1**	CSR-連接子-caTCR	Bx2-caTCR-1 **(SEQ ID NO: 49)**	A-CSR-8A **(SEQ ID NO: 68)**	弗林蛋白酶裂解位點 + P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 133)**

由核酸編碼之 caTCR + CSR組合		由核酸編碼之多肽中的組件次序 (自N端至C端)	示例性抗 PSMA caTCR	示例性抗 PSMA CSR	示例性連接子
63	**Bx2-caTCR-1 + A-CSR-8B**	caTCR-連接子-CSR	Bx2-caTCR-1 **(SEQ ID NO: 49)**	A-CSR-8B **(SEQ ID NO: 69)**	P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 132)**
64	**A-CSR-8B + Bx2-caTCR-1**	CSR-連接子-caTCR	Bx2-caTCR-1 **(SEQ ID NO: 49)**	A-CSR-8B **(SEQ ID NO: 69)**	弗林蛋白酶裂解位點 + P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 133)**
65	**Ax2-caTCR-2 + B-CSR-1A**	caTCR-連接子-CSR	Ax2-caTCR-2 **(SEQ ID NO: 48)**	B-CSR-1A **(SEQ ID NO: 70)**	P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 132)**
66	**B-CSR-1A + Ax2-caTCR-2**	CSR-連接子-caTCR	Ax2-caTCR-2 **(SEQ ID NO: 48)**	B-CSR-1A **(SEQ ID NO: 70)**	弗林蛋白酶裂解位點 + P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 133)**
67	**Ax2-caTCR-2 + B-CSR-1B**	caTCR-連接子-CSR	Ax2-caTCR-2 **(SEQ ID NO: 48)**	B-CSR-1B **(SEQ ID NO: 38)**	P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 132)**
68	**B-CSR-1B + Ax2-caTCR-2**	CSR-連接子-caTCR	Ax2-caTCR-2 **(SEQ ID NO: 48)**	B-CSR-1B **(SEQ ID NO: 38)**	弗林蛋白酶裂解位點 + P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 133)**
69	**Ax2-caTCR-2 + B-CSR-2A**	caTCR-連接子-CSR	Ax2-caTCR-2 **(SEQ ID NO: 48)**	B-CSR-2A **(SEQ ID NO: 71)**	P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 132)**
70	**B-CSR-2A + Ax2-caTCR-2**	CSR-連接子-caTCR	Ax2-caTCR-2 **(SEQ ID NO: 48)**	B-CSR-2A **(SEQ ID NO: 71)**	弗林蛋白酶裂解位點 + P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 133)**
71	**Ax2-caTCR-2 + B-CSR-2B**	caTCR-連接子-CSR	Ax2-caTCR-2 **(SEQ ID NO: 48)**	B-CSR-2B **(SEQ ID NO: 72)**	P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 132)**
72	**B-CSR-2B + Ax2-caTCR-2**	CSR-連接子-caTCR	Ax2-caTCR-2 **(SEQ ID NO: 48)**	B-CSR-2B **(SEQ ID NO: 72)**	弗林蛋白酶裂解位點 + P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 133)**
73	**Ax2-caTCR-2 + B-CSR-3A**	caTCR-連接子-CSR	Ax2-caTCR-2 **(SEQ ID NO: 48)**	B-CSR-3A **(SEQ ID NO: 73)**	P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 132)**
74	**B-CSR-3A + Ax2-caTCR-2**	CSR-連接子-caTCR	Ax2-caTCR-2 **(SEQ ID NO: 48)**	B-CSR-3A **(SEQ ID NO: 73)**	弗林蛋白酶裂解位點 + P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 133)**
75	**Ax2-caTCR-2 + B-CSR-3B**	caTCR-連接子-CSR	Ax2-caTCR-2 **(SEQ ID NO: 48)**	B-CSR-3B **(SEQ ID NO: 74)**	P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 132)**

由核酸編碼之 caTCR + CSR組合		由核酸編碼之多肽中的組件次序 (自N端至C端)	示例性抗 PSMA caTCR	示例性抗 PSMA CSR	示例性連接子
76	**B-CSR-3B + Ax2-caTCR-2**	CSR-連接子-caTCR	Ax2-caTCR-2 **(SEQ ID NO: 48)**	B-CSR-3B **(SEQ ID NO: 74)**	弗林蛋白酶裂解位點 + P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 133)**
77	**Ax2-caTCR-2 + B-CSR-4A**	caTCR-連接子-CSR	Ax2-caTCR-2 **(SEQ ID NO: 48)**	B-CSR-4A **(SEQ ID NO: 75)**	P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 132)**
78	**B-CSR-4A + Ax2-caTCR-2**	CSR-連接子-caTCR	Ax2-caTCR-2 **(SEQ ID NO: 48)**	B-CSR-4A **(SEQ ID NO: 75)**	弗林蛋白酶裂解位點 + P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 133)**
79	**Ax2-caTCR-2 + B-CSR-4B**	caTCR-連接子-CSR	Ax2-caTCR-2 **(SEQ ID NO: 48)**	B-CSR-4B **(SEQ ID NO: 76)**	P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 132)**
80	**B-CSR-4B + Ax2-caTCR-2**	CSR-連接子-caTCR	Ax2-caTCR-2 **(SEQ ID NO: 48)**	B-CSR-4B **(SEQ ID NO: 76)**	弗林蛋白酶裂解位點 + P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 133)**
81	**Ax2-caTCR-2 + B-CSR-5A**	caTCR-連接子-CSR	Ax2-caTCR-2 **(SEQ ID NO: 48)**	B-CSR-5A **(SEQ ID NO: 77)**	P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 132)**
82	**B-CSR-5A + Ax2-caTCR-2**	CSR-連接子-caTCR	Ax2-caTCR-2 **(SEQ ID NO: 48)**	B-CSR-5A **(SEQ ID NO: 77)**	弗林蛋白酶裂解位點 + P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 133)**
83	**Ax2-caTCR-2 + B-CSR-5B**	caTCR-連接子-CSR	Ax2-caTCR-2 **(SEQ ID NO: 48)**	B-CSR-5B **(SEQ ID NO: 78)**	P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 132)**
84	**B-CSR-5B + Ax2-caTCR-2**	CSR-連接子-caTCR	Ax2-caTCR-2 **(SEQ ID NO: 48)**	B-CSR-5B **(SEQ ID NO: 78)**	弗林蛋白酶裂解位點 + P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 133)**
85	**Ax2-caTCR-2 + B-CSR-6A**	caTCR-連接子-CSR	Ax2-caTCR-2 **(SEQ ID NO: 48)**	B-CSR-6A **(SEQ ID NO: 79)**	P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 132)**
86	**B-CSR-6A + Ax2-caTCR-2**	CSR-連接子-caTCR	Ax2-caTCR-2 **(SEQ ID NO: 48)**	B-CSR-6A **(SEQ ID NO: 79)**	弗林蛋白酶裂解位點 + P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 133)**
87	**Ax2-caTCR-2 + B-CSR-6B**	caTCR-連接子-CSR	Ax2-caTCR-2 **(SEQ ID NO: 48)**	B-CSR-6B **(SEQ ID NO: 80)**	P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 132)**
88	**B-CSR-6B + Ax2-caTCR-2**	CSR-連接子-caTCR	Ax2-caTCR-2 **(SEQ ID NO: 48)**	B-CSR-6B **(SEQ ID NO: 80)**	弗林蛋白酶裂解位點 + P2A自我裂解肽

由核酸編碼之 caTCR + CSR組合		由核酸編碼之多肽中的組件次序 (自N端至C端)	示例性抗 PSMA caTCR	示例性抗 PSMA CSR	示例性連接子
					(SEQ ID NO: 133)
89	**Ax2-caTCR-2 + B-CSR-7A**	caTCR-連接子-CSR	Ax2-caTCR-2 **(SEQ ID NO: 48)**	B-CSR-7A **(SEQ ID NO: 81)**	P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 132)**
90	**B-CSR-7A + Ax2-caTCR-2**	CSR-連接子-caTCR	Ax2-caTCR-2 **(SEQ ID NO: 48)**	B-CSR-7A **(SEQ ID NO: 81)**	弗林蛋白酶裂解位點 + P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 133)**
91	**Ax2-caTCR-2 + B-CSR-7B**	caTCR-連接子-CSR	Ax2-caTCR-2 **(SEQ ID NO: 48)**	B-CSR-7B **(SEQ ID NO: 82)**	P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 132)**
92	**B-CSR-7B + Ax2-caTCR-2**	CSR-連接子-caTCR	Ax2-caTCR-2 **(SEQ ID NO: 48)**	B-CSR-7B **(SEQ ID NO: 82)**	弗林蛋白酶裂解位點 + P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 133)**
93	**Ax2-caTCR-2 + B-CSR-8A**	caTCR-連接子-CSR	Ax2-caTCR-2 **(SEQ ID NO: 48)**	B-CSR-8A **(SEQ ID NO: 83)**	P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 132)**
94	**B-CSR-8A + Ax2-caTCR-2**	CSR-連接子-caTCR	Ax2-caTCR-2 **(SEQ ID NO: 48)**	B-CSR-8A **(SEQ ID NO: 83)**	弗林蛋白酶裂解位點 + P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 133)**
95	**Ax2-caTCR-2 + B-CSR-8B**	caTCR-連接子-CSR	Ax2-caTCR-2 **(SEQ ID NO: 48)**	B-CSR-8B **(SEQ ID NO: 84)**	P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 132)**
96	**B-CSR-8B + Ax2-caTCR-2**	CSR-連接子-caTCR	Ax2-caTCR-2 **(SEQ ID NO: 48)**	B-CSR-8B **(SEQ ID NO: 84)**	弗林蛋白酶裂解位點 + P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 133)**
97	**Bx2-caTCR-2 + A-CSR-1A**	caTCR-連接子-CSR	Bx2-caTCR-2 **(SEQ ID NO: 50)**	A-CSR-1A **(SEQ ID NO: 55)**	P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 132)**
98	**A-CSR-1A + Bx2-caTCR-2**	CSR-連接子-caTCR	Bx2-caTCR-2 **(SEQ ID NO: 50)**	A-CSR-1A **(SEQ ID NO: 55)**	弗林蛋白酶裂解位點 + P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 133)**
99	**Bx2-caTCR-2 + A-CSR-1B**	caTCR-連接子-CSR	Bx2-caTCR-2 **(SEQ ID NO: 50)**	A-CSR-1B **(SEQ ID NO: 37)**	P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 132)**
100	**A-CSR-1B + Bx2-caTCR-2**	CSR-連接子-caTCR	Bx2-caTCR-2 **(SEQ ID NO: 50)**	A-CSR-1B **(SEQ ID NO: 37)**	弗林蛋白酶裂解位點 + P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 133)**
101	**Bx2-caTCR-2 + A-CSR-2A**	caTCR-連接子-CSR	Bx2-caTCR-2 **(SEQ ID**	A-CSR-2A **(SEQ ID NO:**	P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 132)**

由核酸編碼之 caTCR + CSR組合		由核酸編碼之多肽中的組件次序 (自N端至C端)	示例性抗 PSMA caTCR	示例性抗 PSMA CSR	示例性連接子
			NO: 50)	**56)**	
102	**A-CSR-2A + Bx2-caTCR-2**	CSR-連接子-caTCR	Bx2-caTCR-2 **(SEQ ID NO: 50)**	A-CSR-2A **(SEQ ID NO: 56)**	弗林蛋白酶裂解位點 + P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 133)**
103	**Bx2-caTCR-2 + A-CSR-2B**	caTCR-連接子-CSR	Bx2-caTCR-2 **(SEQ ID NO: 50)**	A-CSR-2B **(SEQ ID NO: 57)**	P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 132)**
104	**A-CSR-2B + Bx2-caTCR-2**	CSR-連接子-caTCR	Bx2-caTCR-2 **(SEQ ID NO: 50)**	A-CSR-2B **(SEQ ID NO: 57)**	弗林蛋白酶裂解位點 + P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 133)**
105	**Bx2-caTCR-2 + A-CSR-3A**	caTCR-連接子-CSR	Bx2-caTCR-2 **(SEQ ID NO: 50)**	A-CSR-3A **(SEQ ID NO: 58)**	P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 132)**
106	**A-CSR-3A + Bx2-caTCR-2**	CSR-連接子-caTCR	Bx2-caTCR-2 **(SEQ ID NO: 50)**	A-CSR-3A **(SEQ ID NO:58)**	弗林蛋白酶裂解位點 + P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 133)**
107	**Bx2-caTCR-2 + A-CSR-3B**	caTCR-連接子-CSR	Bx2-caTCR-2 **(SEQ ID NO: 50)**	A-CSR-3B **(SEQ ID NO: 59)**	P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 132)**
108	**A-CSR-3B + Bx2-caTCR-2**	CSR-連接子-caTCR	Bx2-caTCR-2 **(SEQ ID NO: 50)**	A-CSR-3B **(SEQ ID NO: 59)**	弗林蛋白酶裂解位點 + P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 133)**
109	**Bx2-caTCR-2 + A-CSR-4A**	caTCR-連接子-CSR	Bx2-caTCR-2 **(SEQ ID NO: 50)**	A-CSR-4A **(SEQ ID NO: 60)**	P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 132)**
110	**A-CSR-4A + Bx2-caTCR-2**	CSR-連接子-caTCR	Bx2-caTCR-2 **(SEQ ID NO: 50)**	A-CSR-4A **(SEQ ID NO: 60)**	弗林蛋白酶裂解位點 + P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 133)**
111	**Bx2-caTCR-2 + A-CSR-4B**	caTCR-連接子-CSR	Bx2-caTCR-2 **(SEQ ID NO: 50)**	A-CSR-4B **(SEQ ID NO: 61)**	P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 132)**
112	**A-CSR-4B + Bx2-caTCR-2**	CSR-連接子-caTCR	Bx2-caTCR-2 **(SEQ ID NO: 50)**	A-CSR-4B **(SEQ ID NO: 61)**	弗林蛋白酶裂解位點 + P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 133)**
113	**Bx2-caTCR-2 + A-CSR-5A**	caTCR-連接子-CSR	Bx2-caTCR-2 **(SEQ ID NO: 50)**	A-CSR-5A **(SEQ ID NO: 62)**	P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 132)**
114	**A-CSR-5A + Bx2-caTCR-2**	CSR-連接子-caTCR	Bx2-caTCR-2 **(SEQ ID**	A-CSR-5A **(SEQ ID**	弗林蛋白酶裂解位點 + P2A自我裂

由核酸編碼之 caTCR + CSR組合		由核酸編碼之多肽中的組件次序 (自N端至C端)	示例性抗 PSMA caTCR	示例性抗 PSMA CSR	示例性連接子
			NO: 50)	**NO:62)**	解肽 **(SEQ ID NO: 133)**
115	**Bx2-caTCR-2 + A-CSR-5B**	caTCR-連接子-CSR	Bx2-caTCR-2 **(SEQ ID NO: 50)**	A-CSR-5B **(SEQ ID NO: 63)**	P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 132)**
116	**A-CSR-5B + Bx2-caTCR-2**	CSR-連接子-caTCR	Bx2-caTCR-2 **(SEQ ID NO: 50)**	A-CSR-5B **(SEQ ID NO: 63)**	弗林蛋白酶裂解位點 + P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 133)**
117	**Bx2-caTCR-2 + A-CSR-6A**	caTCR-連接子-CSR	Bx2-caTCR-2 **(SEQ ID NO: 50)**	A-CSR-6A **(SEQ ID NO:64)**	P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 132)**
118	**A-CSR-6A + Bx2-caTCR-2**	CSR-連接子-caTCR	Bx2-caTCR-2 **(SEQ ID NO: 50)**	A-CSR-6A **(SEQ ID NO: 64)**	弗林蛋白酶裂解位點 + P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 133)**
119	**Bx2-caTCR-2 + A-CSR-6B**	caTCR-連接子-CSR	Bx2-caTCR-2 **(SEQ ID NO: 50)**	A-CSR-6B **(SEQ ID NO: 65)**	P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 132)**
120	**A-CSR-6B + Bx2-caTCR-2**	CSR-連接子-caTCR	Bx2-caTCR-2 **(SEQ ID NO: 50)**	A-CSR-6B **(SEQ ID NO: 65)**	弗林蛋白酶裂解位點 + P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 133)**
121	**Bx2-caTCR-2 + A-CSR-7A**	caTCR-連接子-CSR	Bx2-caTCR-2 **(SEQ ID NO: 50)**	A-CSR-7A **(SEQ ID NO: 66)**	P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 132)**
122	**A-CSR-7A + Bx2-caTCR-2**	CSR-連接子-caTCR	Bx2-caTCR-2 **(SEQ ID NO: 50)**	A-CSR-7A **(SEQ ID NO: 66)**	弗林蛋白酶裂解位點 + P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 133)**
123	**Bx2-caTCR-2 + A-CSR-7B**	caTCR-連接子-CSR	Bx2-caTCR-2 **(SEQ ID NO: 50)**	A-CSR-7B **(SEQ ID NO: 67)**	P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 132)**
124	**A-CSR-7B + Bx2-caTCR-2**	CSR-連接子-caTCR	Bx2-caTCR-2 **(SEQ ID NO: 50)**	A-CSR-7B **(SEQ ID NO: 67)**	弗林蛋白酶裂解位點 + P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 133)**
125	**Bx2-caTCR-2 + A-CSR-8A**	caTCR-連接子-CSR	Bx2-caTCR-2 **(SEQ ID NO: 50)**	A-CSR-8A **(SEQ ID NO: 68)**	P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 132)**
126	**A-CSR-8A + Bx2-caTCR-2**	CSR-連接子-caTCR	Bx2-caTCR-2 **(SEQ ID NO: 50)**	A-CSR-8A **(SEQ ID NO: 68)**	弗林蛋白酶裂解位點 + P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 133)**
127	**Bx2-caTCR-2**	caTCR-連接子-	Bx2-caTCR-2	A-CSR-8B	P2A自我裂解肽

由核酸編碼之 caTCR + CSR組合		由核酸編碼之多肽中的組件次序 (自N端至C端)	示例性抗 PSMA caTCR	示例性抗 PSMA CSR	示例性連接子
	+ A-CSR-8B	CSR	**(SEQ ID NO: 50)**	**(SEQ ID NO: 69)**	**(SEQ ID NO: 132)**
128	**A-CSR-8B + Bx2-caTCR-2**	CSR-連接子-caTCR	Bx2-caTCR-2 **(SEQ ID NO: 50)**	A-CSR-8B **(SEQ ID NO: 69)**	弗林蛋白酶裂解位點 + P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 133)**

【0251】 在一些實施例中，編碼***表12***中第1-128行中之任一者之抗PSMA caTCR+抗PSMA CSR的單一核酸進一步編碼信號肽(例如位於編碼caTCR之鏈1及/或鏈2之序列上游及/或編碼抗PSMA CSR之序列上游)。在一些實施例中，信號肽包含SEQ ID NO: 128之胺基酸序列。雖然特定連接子在***表12***中之第1-128行中列出，但可使用替代連接子(參見例如***表6A***)。在一些實施例中，編碼***表12***中第1-128行中之任一者之抗PSMA caTCR+抗PSMA CSR的單一核酸進一步編碼一或多個肽連接子(例如可裂解連接子)及/或肽標籤(參見例如***表6A及6B***)。

抗PSMA效應細胞

【0252】 本文提供一種效應細胞(例如免疫細胞，諸如T細胞，例如αβ T細胞、γδ T細胞、細胞毒性T細胞、輔助T細胞或自然殺手T細胞)，其包含、表現抗PSMA CAR、抗PSMA caTCR、抗PSMA多特異性構築體(例如串聯scFv，諸如串聯雙scFv)、抗PSMA CSR或本文所述之抗PSMA構築體組合或與之相關聯。此類細胞亦稱為「抗PSMA效應細胞」。

【0253】 在一些實施例中，本發明之抗PSMA效應細胞(在本文中亦稱為「抗PSMA免疫細胞」或「抗PSMA T細胞」)能夠在活體內複製，具有長期持久性，因此可持續控制與PSMA相關之疾病(諸如癌症，例如前列腺癌(諸如激素難治性或轉移性前列腺癌)、腎細胞癌細胞(諸如透明細胞腎細胞癌)、子宮癌或肝癌)。

【0254】在一些實施例中，抗PSMA效應細胞(諸如淋巴細胞，例如T細胞)包含(諸如表現)為包含、表現本文所述之抗PSMA CAR或與其相關聯之抗PSMA CAR效應細胞。在一些實施例中，抗PSMA CAR效應細胞進一步包含(諸如表現)多特異性構築體。此類效應細胞在本文中稱為「抗PSMA CAR加多特異性構築體效應細胞」。在一些實施例中，多特異性構築體之表現為誘導性的。在一些實施例中，在藉由抗PSMA CAR傳導信號後，多特異性構築體之表現為誘導性的。在一些實施例中，多特異性構築體係選自由以下組成之群：串聯scFv、雙價抗體(Db)、單鏈雙價抗體(scDb)、雙親和力再靶向(DART)抗體及雙可變域(DVD)抗體。在一些實施例中，多特異性構築體為串聯scFv。此類效應細胞在本文中亦稱為「抗PSMA CAR加串聯scFv效應細胞」。在一些實施例中，串聯scFv為串聯雙scFv，例如包含視情況由肽連接子連接之第一scFv及第二scFv之串聯雙scFv。在一些實施例中，第一scFv靶向T細胞表面抗原(例如CD3或CD16a)、可溶性免疫抑制劑(例如TGF-β 1至4、IL-4或IL-10)或免疫檢查點抑制劑。在一些實施例中，第二scFv靶向疾病相關抗原。在一些實施例中，疾病相關抗原為除PSMA外之抗原。在一些實施例中，疾病相關抗原為PSMA。在一些實施例中，串聯雙scFv為包含特異性結合PSMA (諸如在例如癌細胞之細胞之表面上表現的PSMA)之抗體部分(諸如本文所述)及特異性結合CD3之第二結合部分的抗PSMA抗CD3串聯雙scFv。在一些實施例中，抗PSMA抗CD3串聯雙scFv包含SEQ ID NO: 25-28中之任一者中所闡述之胺基酸序列。在一些實施例中，抗PSMA抗CD3串聯雙scFv由可操作地連接於NFAT來源啟動子之核酸編碼。在一些實施例中，NFAT來源啟動子為NFAT來源最小啟動子。在一些實施例中，抗PSMA抗CD3串聯

雙scFv由可操作地連接於IL-2啟動子之核酸編碼。

【0255】 在一些實施例中，抗PSMA CAR效應細胞進一步包含(諸如表現) CSR (參見例如2017年4月26日申請之美國申請案第62/490,578號，其以全文引用之方式併入本文中)。此類效應細胞稱為「抗PSMA CAR加CSR效應細胞」。在一些實施例中，CSR為抗PSMA CSR (亦即，包含PSMA結合模組之CSR)，例如諸如本文所述。在一些實施例中，CSR結合於除PSMA外之目標配位體。

【0256】 在一些實施例中，抗PSMA效應細胞(諸如淋巴細胞，例如T細胞)包含(諸如表現)為包含、表現本文所述之抗PSMA caTCR或與其相關聯的抗PSMA caTCR效應細胞。在一些實施例中，抗PSMA caTCR效應細胞包含(諸如表現)多特異性構築體。此類效應細胞在本文中稱為「抗PSMA caTCR加多特異性構築體效應細胞」。在一些實施例中，多特異性構築體之表現為誘導性的。在一些實施例中，在藉由抗PSMA caTCR傳導信號後，多特異性構築體之表現為誘導性的。在一些實施例中，多特異性構築體係選自由以下組成之群：串聯scFv、雙價抗體(Db)、單鏈雙價抗體(scDb)、雙親和力再靶向(DART)抗體及雙可變域(DVD)抗體。在一些實施例中，多特異性構築體為串聯scFv。此類效應細胞在本文中亦稱為「抗PSMA caTCR加串聯scFv效應細胞」。在一些實施例中，串聯scFv為串聯雙scFv，例如包含視情況由肽連接子連接之第一scFv及第二scFv之串聯雙scFv。在一些實施例中，第一scFv靶向T細胞表面抗原(例如CD3或CD16a)、可溶性免疫抑制劑(例如TGF-β 1至4、IL-4或IL-10)或免疫檢查點抑制劑。在一些實施例中，第二scFv靶向疾病相關抗原。在一些實施例中，疾病相關抗原為除PSMA外之抗原。在一些實施例中，疾病相關抗原

為PSMA。在一些實施例中，串聯雙scFv為包含特異性結合PSMA (諸如在例如癌細胞之細胞之表面上表現的PSMA)之抗體部分(諸如本文所述)及特異性結合CD3之第二結合部分的抗PSMA抗CD3串聯雙scFv。在一些實施例中，抗PSMA抗CD3串聯雙scFv包含SEQ ID NO: 25-28中之任一者中所闡述之胺基酸序列。在一些實施例中，抗PSMA抗CD3串聯雙scFv由可操作地連接於NFAT來源啟動子之核酸編碼。在一些實施例中，NFAT來源啟動子為NFAT來源最小啟動子。在一些實施例中，抗PSMA抗CD3串聯雙scFv由可操作地連接於IL-2啟動子之核酸編碼。

【0257】 在一些實施例中，抗PSMA caTCR效應細胞包含(諸如表現) CSR (參見例如2017年4月26日申請之美國申請案第62/490,578號，其以全文引用之方式併入本文中)。此類效應細胞稱為「抗PSMA caTCR加CSR效應細胞」。在一些實施例中，CSR為抗PSMA CSR (亦即，包含PSMA結合模組之CSR)，例如諸如本文所述。在一些實施例中，CSR結合於除PSMA外之目標配位體。在一些實施例中，抗PSMA caTCR加CSR效應細胞包含(諸如表現)本文中其他地方所述之抗PSMA caTCR加抗PSMA CSR構築體組合中之任一者。

【0258】 在一些實施例中，效應細胞(諸如淋巴細胞，例如T細胞)包含不靶向PSMA之CAR或caTCR及例如本文所述之抗PSMA多特異性構築體(亦即，抗PSMA串聯scFv，例如抗PSMA串聯雙scFv)。在一些實施例中，效應細胞稱為「CAR加抗PSMA串聯scFv效應細胞」或「caTCR加抗PSMA串聯scFv效應細胞」。

【0259】 一些實施例中，效應細胞(諸如淋巴細胞，例如T細胞)包含不靶向PSMA之CAR或caTCR及例如本文所述之抗PSMA CSR (亦即，包

含PSMA結合模組之CSR)。在一些實施例中，效應細胞稱為「CAR加抗PSMA CSR效應細胞」或「caTCR加抗PSMA CSR效應細胞」。

【0260】 本文亦提供產生本文所述之效應細胞之方法。

【0261】 舉例而言，提供一種產生抗PSMA CAR效應細胞、例如抗PSMA CAR免疫細胞或抗PSMA CAR T細胞之方法，其包含用編碼抗PSMA CAR之核酸、核酸集合、載體或載體集合對細胞(例如T細胞，諸如αβ T細胞、γδ T細胞、細胞毒性T細胞、輔助T細胞或自然殺手T細胞)進行基因修飾(亦即，轉導或轉染)。

【0262】 在一些實施例中，該方法包含用編碼多特異性構築體之另一核酸、核酸集合、載體或載體集合對抗PSMA CAR效應細胞進行基因修飾。在一些實施例中，產生抗PSMA CAR加多特異性構築體效應細胞(諸如「抗PSMA CAR加串聯scFv效應細胞」)之方法包含用編碼抗PSMA caTCR及多特異性構築體之核酸、核酸集合、載體或載體集合對細胞(例如T細胞，諸如αβ T細胞、γδ T細胞、細胞毒性T細胞、輔助T細胞或自然殺手T細胞)進行基因修飾(亦即，轉導或轉染)。在一些實施例中，多特異性構築體之表現為誘導性的。在一些實施例中，在藉由抗PSMA CAR傳導信號後，多特異性構築體之表現為誘導性的。在一些實施例中，多特異性構築體係選自由以下組成之群：串聯scFv、雙價抗體(Db)、單鏈雙價抗體(scDb)、雙親和力再靶向(DART)抗體及雙可變域(DVD)抗體。在一些實施例中，多特異性構築體為串聯scFv。此類效應細胞在本文中亦稱為「抗PSMA caTCR加串聯scFv效應細胞」。在一些實施例中，串聯scFv為串聯雙scFv，例如包含視情況由肽連接子連接之第一scFv及第二scFv之串聯雙scFv。在一些實施例中，第一scFv靶向T細胞表面抗原(例如CD3或

CD16a)、可溶性免疫抑制劑(例如TGF-β 1至4、IL-4或IL-10)或免疫檢查點抑制劑。在一些實施例中，第二scFv靶向疾病相關抗原。在一些實施例中，疾病相關抗原為除PSMA外之抗原。在一些實施例中，疾病相關抗原為PSMA。在一些實施例中，串聯雙scFv為包含特異性結合PSMA (諸如在例如癌細胞之細胞之表面上表現的PSMA)之抗體部分(諸如本文所述)及特異性結合CD3之第二結合部分的抗PSMA抗CD3串聯雙scFv。在一些實施例中，抗PSMA抗CD3串聯雙scFv包含SEQ ID NO: 25-28中之任一者中所闡述之胺基酸序列。在一些實施例中，抗PSMA抗CD3串聯雙scFv由可操作地連接於NFAT來源啟動子之核酸編碼。在一些實施例中，NFAT來源啟動子為NFAT來源最小啟動子。在一些實施例中，抗PSMA抗CD3串聯雙scFv由可操作地連接於IL-2啟動子之核酸編碼。

【0263】 在一些實施例中，該方法包含用編碼包含特異性結合於目標配位體之配位體結合域及能夠向免疫細胞提供刺激信號之共刺激信號傳導結構域的CSR之另一核酸、核酸集合、載體或載體集合對抗PSMA CAR效應細胞進行基因修飾。在一些實施例中，產生抗PSMA CAR加CSR效應細胞之方法包含用編碼抗PSMA CAR及CSR之核酸、核酸集合、載體或載體集合對細胞(例如T細胞，諸如αβ T細胞、γδ T細胞、細胞毒性T細胞、輔助T細胞或自然殺手T細胞)進行基因修飾(亦即，轉導或轉染)。關於CSR之其他細節描述於2017年4月26日申請之美國申請案第62/490,578號中，其以全文引用之方式併入本文中。在一些實施例中，在經由抗PSMA CAR傳導信號後，CSR之表現為誘導性的。在一些實施例中，CSR為抗PSMA CSR (亦即，包含PSMA結合模組之CSR)，例如諸如本文所述。在一些實施例中，CSR結合於除PSMA外之目標配位體。

【0264】亦提供一種產生抗PSMA caTCR效應細胞，例如抗PSMA caTCR免疫細胞或抗PSMA caTCR T細胞之方法，其包含用編碼抗PSMA caTCR之核酸、核酸集合、載體或載體集合對細胞(例如T細胞，諸如αβ T細胞、γδ T細胞、細胞毒性T細胞、輔助T細胞或自然殺手T細胞)進行基因修飾(亦即，轉導或轉染)。

【0265】在一些實施例中，該方法包含用編碼多特異性構築體之另一核酸、核酸集合、載體或載體集合對抗PSMA caTCR效應細胞進行基因修飾。在一些實施例中，產生抗PSMA caTCR加多特異性構築體效應細胞(諸如「抗PSMA caTCR加串聯scFv效應細胞」)之方法包含用編碼抗PSMA caTCR及多特異性構築體之核酸、核酸集合、載體或載體集合對細胞(例如T細胞，諸如αβ T細胞、γδ T細胞、細胞毒性T細胞、輔助T細胞或自然殺手T細胞)進行基因修飾(亦即，轉導或轉染)。在一些實施例中，多特異性構築體之表現為誘導性的。在一些實施例中，在藉由抗PSMA caTCR傳導信號後，多特異性構築體之表現為誘導性的。在一些實施例中，多特異性構築體係選自由以下組成之群：串聯scFv、雙價抗體(Db)、單鏈雙價抗體(scDb)、雙親和力再靶向(DART)抗體及雙可變域(DVD)抗體。在一些實施例中，多特異性構築體為串聯scFv。此類效應細胞在本文中亦稱為「抗PSMA caTCR加串聯scFv效應細胞」。在一些實施例中，串聯scFv為串聯雙scFv，例如包含視情況由肽連接子連接之第一scFv及第二scFv之串聯雙scFv。在一些實施例中，第一scFv靶向T細胞表面抗原(例如CD3或CD16a)、可溶性免疫抑制劑(例如TGF-β 1至4、IL-4或IL-10)或免疫檢查點抑制劑。在一些實施例中，第二scFv靶向疾病相關抗原。在一些實施例中，疾病相關抗原為除PSMA外之抗原。在一些實施例中，疾病相

關抗原為PSMA。在一些實施例中，串聯雙scFv為包含特異性結合PSMA(諸如在例如癌細胞之細胞之表面上表現的PSMA)之抗體部分(諸如本文所述)及特異性結合CD3之第二結合部分的抗PSMA抗CD3串聯雙scFv。在一些實施例中，抗PSMA抗CD3串聯雙scFv包含SEQ ID NO: 25-28中之任一者中所闡述之胺基酸序列。在一些實施例中，抗PSMA抗CD3串聯雙scFv由可操作地連接於NFAT來源啟動子之核酸編碼。在一些實施例中，NFAT來源啟動子為NFAT來源最小啟動子。在一些實施例中，抗PSMA抗CD3串聯雙scFv由可操作地連接於IL-2啟動子之核酸編碼。

【0266】 在一些實施例中，該方法包含用編碼包含特異性結合於目標配位體之配位體結合域及能夠向免疫細胞提供刺激信號之共刺激信號傳導結構域的CSR之另一核酸、核酸集合、載體或載體集合對抗PSMA caTCR效應細胞進行基因修飾。在一些實施例中，產生抗PSMA caTCR加CSR效應細胞之方法包含用編碼抗PSMA caTCR及CSR之核酸、核酸集合、載體或載體集合對細胞(例如T細胞，諸如αβ T細胞、γδ T細胞、細胞毒性T細胞、輔助T細胞或自然殺手T細胞)進行基因修飾(亦即，轉導或轉染)。關於CSR之其他細節描述於2017年4月26日申請之美國申請案第62/490,578號中，其以全文引用之方式併入本文中。在一些實施例中，在經由抗PSMA caTCR傳導信號後，CSR之表現為誘導性的。在一些實施例中，CSR為抗PSMA CSR (亦即，包含PSMA結合模組之CSR)，例如諸如本文所述。在一些實施例中，CSR結合於除PSMA外之目標配位體。

【0267】 在一些實施例中，該方法包含用編碼諸如本文所述之抗PSMA多特異性構築體(亦即，抗PSMA串聯scFv，例如抗PSMA串聯雙scFv)之其他核酸、核酸集合、載體或載體集合對包含編碼不靶向PSMA

之CAR或caTCR之核酸、核酸集合、載體或載體集合的細胞(諸如淋巴細胞，例如T細胞)進行基因修飾。在一些實施例中，該方法包含用編碼不靶向PSMA之CAR或caTCR及抗PSMA多特異性構築體(亦即，抗PSMA串聯scFv，例如抗PSMA串聯雙scFv)的核酸、核酸集合、載體或載體集合對效應細胞進行基因修飾。

【0268】 在一些實施例中，該方法包含用編碼諸如本文所述之抗PSMA CSR(亦即，包含PSMA結合模組之CSR)之其他核酸、核酸集合、載體或載體集合對包含編碼不靶向PSMA之CAR或caTCR之核酸、核酸集合、載體或載體集合的細胞(諸如淋巴細胞，例如T細胞)進行基因修飾。在一些實施例中，該方法包含用編碼不靶向PSMA之CAR或caTCR及抗PSMA CSR的核酸、核酸集合、載體或載體集合對效應細胞進行基因修飾。

【0269】 簡言之，在細胞(諸如T細胞)擴增及基因修飾之前，自個體獲得T細胞來源。舉例而言，T細胞可獲自許多來源，包括外周血單核細胞、骨髓、淋巴結組織、臍帶血、胸腺組織、來自感染位點之組織、腹水、肋膜積液、脾組織及腫瘤。在一些實施例中，可使用多種在此項技術中可用之T細胞株。在一些實施例中，T細胞可獲自使用熟習此項技術者已知之多項技術(諸如Ficoll™分離)自個體收集之血液單元。在一些實施例中，藉由血球分離術獲得來自個體之循環血液的細胞。血球分離術產物通常含有淋巴細胞，包括T細胞、單核球、粒細胞、B細胞、其他成核白血球、紅血球及血小板。在一些實施例中，藉由血球分離術收集之細胞可經洗滌以移除血漿部分且將細胞置於適當緩衝液或培養基中以用於後續處理步驟。在一些實施例中，細胞用磷酸鹽緩衝鹽水(PBS)洗滌。在一些實

施例中，洗滌溶液缺乏鈣且可能缺乏鎂或可能缺乏許多(若非全部)二價陽離子。如一般技術者將易於瞭解，洗滌步驟可藉由熟習此項技術者已知之方法實現，諸如藉由根據製造商說明書使用半自動「流通」離心機(例如，Cobe 2991細胞處理器、Baxter CytoMate或Haemonetics細胞保存器5)。在洗滌之後，細胞可再懸浮於多種生物相容性緩衝劑中，如無Ca^{2+}、無Mg^{2+} PBS、PlasmaLyte A或其他具有或不具有緩衝劑之生理鹽水溶液。或者，可移除血球分離術樣品之非所要組分且細胞直接再懸浮於培養基中。

【0270】在一些實施例中，藉由溶解紅血球及例如藉由經PERCOLL™梯度離心或藉由逆流離心淘析耗盡單核球而自外周血淋巴細胞分離T細胞。T細胞之特定亞群(諸如$CD3^+$、$CD28^+$、$CD4^+$、$CD8^+$、$CD45RA^+$及$CD45RO^+$ T細胞)可藉由陽性選擇或陰性選擇技術進一步分離。舉例而言，在一些實施例中，T細胞藉由與抗CD3/抗CD28 (亦即3×28)結合珠粒，諸如DYNABEADS® M-450 CD3/CD28 T一起培育持續足以對所需T細胞進行陽性選擇之時段而分離。在一些實施例中，時段為約30分鐘。在一些實施例中，時段在30分鐘至36小時或更長及其間所有整數值之範圍內。在一些實施例中，時段為至少1、2、3、4、5或6小時。在一些實施例中，時段為10至24小時。在一些實施例中，培育時段為24小時。為自患有白血病之患者分離T細胞，使用較長培育時間(諸如24小時)可提高細胞產量。在相較於其他細胞類型存在極少T細胞的任何情況下可使用較長培育時間來分離T細胞，諸如自腫瘤組織或免疫功能不全個體分離腫瘤浸潤淋巴細胞(TIL)。此外，使用較長培育時間可提高$CD8^+$ T細胞之捕捉效率。因此，藉由僅縮短或延長允許T細胞結合於CD3/CD28

珠粒之時間及/或藉由增加或減小珠粒與T細胞之比率，可在培養開始時或製程期間之其他時間點優先選擇或淘汰T細胞亞群。此外，藉由增加或降低珠粒或其他表面上抗CD3及/或抗CD28抗體之比率，可在培養開始時或其他所要時間點優先選擇或淘汰T細胞子群。熟習此項技術者將認識到亦可使用多輪選擇。在一些實施例中，可能需要進行選擇程序且在活化及擴增過程中使用「未經選擇之」細胞。「未經選擇之」細胞亦可經受其他多輪選擇。

【0271】 藉由陰性選擇增濃T細胞群體可使用針對陰性選擇細胞所獨有之表面標記物的抗體組合來實現。一種方法為經由負磁性免疫黏附或流動式細胞量測術分選及/或選擇細胞，該方法使用針對陰性選擇細胞上存在之細胞表面標記物之單株抗體混合物。舉例而言，為藉由陰性選擇增濃$CD4^+$細胞，單株抗體混合物通常包括CD 14、CD20、CD11b、CD 16、HLA-DR及CD8之抗體。在一些實施例中，可能需要增濃或陽性選擇通常表現$CD4^+$、$CD25^+$、CD62Lhi、$GITR^+$及$FoxP3^+$之調節T細胞。或者，在一些實施例中，T調節細胞藉由抗CD25結合珠粒或其他類似選擇方法耗盡。

【0272】 為藉由陽性選擇或陰性選擇分離所要細胞群體，細胞濃度及表面(例如粒子，諸如珠粒)可變化。在一些實施例中，可能需要顯著減小珠粒及細胞混合在一起之體積(亦即增加細胞濃度)，以確保細胞及珠粒最大程度接觸。舉例而言，在一些實施例中，使用約20億個細胞/毫升之濃度。在一些實施例中，使用約10億個細胞/毫升之濃度。在一些實施例中，使用大於約1億個細胞/毫升。在一些實施例中，使用約10,000,000、15,000,000、20,000,000、25,000,000、30,000,000、35,000,000、

40,000,000、45,000,000或50,000,000中之任一者個細胞/毫升之細胞濃度。在一些實施例中，使用約75,000,000、80,000,000、85,000,000、90,000,000、95,000,000或100,000,000中之任一者個細胞/毫升之濃度。在一些實施例中，使用約125,000,000或約150,000,000個細胞/毫升之濃度。使用高濃度可增加細胞產量、細胞活化及細胞擴展。另外，使用高細胞濃度允許更有效地捕捉可能微弱表現所關注之目標抗原的細胞，諸如CD28陰性T細胞，或來自存在許多腫瘤細胞之樣品(亦即，白血病血液、腫瘤組織等)的細胞。此類細胞群體可具有治療價值且將需要獲得。舉例而言，使用高細胞濃度允許更有效地選擇通常具有較弱CD28表現之$CD8^+$ T細胞。

【0273】 在一些實施例中，T細胞直接獲自治療之後的患者。就此而言，已觀測到在某些癌症治療之後，尤其使用破壞免疫系統之藥物治療之後，在治療之後不久在患者通常將自治療恢復之時段期間，獲得之T細胞品質可最佳或其離體擴增之能力得到改良。同樣，在使用本文所描述之方法離體操縱之後，此等細胞可呈移植及活體內擴增增強之較佳狀態。因此，在本發明之上下文內，預期在此回收期期間收集包括T細胞、樹突狀細胞或造血譜系之其他細胞之血細胞。此外，在一些實施例中，移動(例如用GM-CSF移動)及調節方案可用於建立個體內之條件，其中尤其在治療之後的界定時間窗期間宜進行特定細胞類型之再增殖、再循環、再生及/或擴增。說明性細胞類型包括T細胞、B細胞、樹突狀細胞及免疫系統之其他細胞。

【0274】 無論在視情況用CSR (諸如抗PSMA CSR)或串聯scFv (諸如抗PSMA串聯scFv)對T細胞進行基因修飾以表現例如抗PSMA CAR或抗

PSMA caTCR之前還是之後，一般可使用如例如以下所描述之方法活化T細胞且擴增：美國專利第6,352,694號；第6,534,055號；第6,905,680號；第6,692,964號；第5,858,358號；第6,887,466號；第6,905,681號；第7,144,575號；第7,067,318號；第7,172,869號；第7,232,566號；第7,175,843號；第5,883,223號；第6,905,874號；第6,797,514號；第6,867,041號；及美國專利申請公開案第20060121005號。

【0275】一般而言，本文所述之經基因修飾之細胞(諸如T細胞，諸如αβ T細胞、γδ T細胞、細胞毒性T細胞、輔助T細胞或自然殺手T細胞)藉由與附接有刺激CD3/TCR複合物相關信號之藥劑及刺激T細胞表面上之共刺激分子之配位體的表面接觸而擴增。詳言之，T細胞群體可諸如藉由與抗CD3抗體或其抗原結合片段，或固定於表面上之抗CD2抗體接觸，或藉由同與鈣離子載體結合之蛋白激酶C活化劑(例如苔蘚蟲素)接觸而刺激。為共刺激T細胞表面上之輔助分子，使用結合輔助分子之配位體。舉例而言，T細胞群體可與抗CD3抗體及抗CD28抗體在適於刺激T細胞增殖之條件下接觸。為刺激$CD4^+$ T細胞或$CD8^+$ T細胞之增殖，抗CD3抗體及抗CD28抗體。可使用之抗CD28抗體之實例包括9.3、B-T3、XR-CD28 (Diaclone, Besançon, France)，亦可使用此項技術中通常已知之其他方法(Berg等人，*Transplant Proc.* 30(8):3975-3977, 1998；Haanen等人，*J. Exp. Med.* 190(9):13191328, 1999；Garland等人，*J. Immunol. Meth.* 227(1-2):53-63, 1999)。

免疫結合物及其製備

【0276】本文亦提供包含抗PSMA構築體(諸如本文所述)附接至效應分子之免疫結合物(「抗PSMA免疫結合物」)。在一些實施例中，效應

分子為治療劑，如癌症治療劑(或化學治療劑)，或具有細胞毒性的、抑制細胞生長或以其他方式提供一些治療效益之毒素。在一些實施例中，效應分子為標記(例如直接或間接產生可偵測信號之標記)。

【0277】 包含治療劑之抗PSMA免疫結合物(亦稱為「抗體-藥物結合物」或「ADC」)可用於局部遞送細胞毒性或細胞生長抑制劑，亦即殺死或抑制在癌症治療期間增殖之腫瘤細胞的藥物。藥物部分靶向遞送至表現或過度表現PSMA之細胞(諸如癌細胞)允許治療劑在細胞內累積。參見例 如Syrigos及Epenetos, *Anticancer Research* 19:605-614 (1999)；Niculescu-Duvaz及Springer, *Adv. Drg. Del. Rev.* 26:151-172 (1997)；美國專利第4,975,278號。相比之下，全身投與未結合之治療劑可引起對正常細胞以及設法消除之目標細胞而言不可接受之毒性水準(Baldwin等人，*Lancet* (1986年3月15日):603-605 (1986)；Thorpe, (1985) 「Antibody Carriers Of Cytotoxic Agents In Cancer Therapy: A Review」, Monoclonal Antibodies '84: Biological And Clinical Applications, A. Pinchera等人(編輯), 第475-506頁)。藉此尋求功效最大、毒性最小。

【0278】 在一些實施例中，抗PSMA免疫結合物包含抗PSMA抗體部分(諸如本文所述)及諸如(但不限於)例如道諾黴素(daunomycin)、小紅莓(doxorubicin)、甲胺喋呤(methotrexate)或長春地辛(vindesine)之化學治療劑(Rowland等人，*Cancer Immunol. Immunother.* 21:183-187 (1986))。在一些實施例中，抗PSMA免疫結合物包含細菌毒素(諸如白喉毒素)、植物毒素(諸如蓖麻毒素)、小分子毒素(諸如格爾德黴素(geldanamycin)(Mandler等人，*J.Nat. Cancer Inst.* 92(19):1573-1581 (2000)；Mandler等人，*Bioorganic & Med. Chem. Letters* 10:1025- 1028

(2000)；Mandler等人，*Bioconjugate Chem.* 13:786-791 (2002))、類美登素(maytansinoid)(EP 1391213；Liu等人，*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 93:8618-8623 (1996))、卡奇黴素(calicheamicin)(Lode等人，*Cancer Res.* 58:2928 (1998)；Hinman等人，*Cancer Res.* 53:3336-3342 (1993))、海兔毒素(dolastatin)、奧利斯他汀(aurostatin)、單端孢黴烯族毒素(trichothecene)、CC1065或展現毒素活性之其衍生物。

【0279】 在一些實施例中，抗PSMA免疫結合物包含抗PSMA抗體部分(諸如本文所述)及酶促活性毒素(或展現毒素活性之其片段)。此類酶促毒素包括(但不限於)例如白喉A鏈、白喉毒素之非結合活性片段、外毒素A鏈(來自綠膿桿菌(Pseudomonas aeruginosa))、蓖麻毒素A鏈、相思子毒素A鏈、莫迪素A鏈、α-帚麴菌素、油桐(*Aleurites fordii*)蛋白、康乃馨蛋白、洋商陸(*Phytolaca americana*)蛋白(諸如PAPI、PAPII及PAP-S)、苦瓜(*Momordica charantia*)抑制劑、麻瘋樹毒蛋白、巴豆毒素、肥皂草(*Sapaonaria officinalis*)抑制劑、白樹素、有絲分裂素、侷限麴菌素、酚黴素、伊諾黴素(enomycin)或黴菌毒素(tricothecene)。參見例如1993年10月28日公佈之WO 93/21232。

【0280】 在一些實施例中，抗PSMA免疫結合物包含抗PSMA抗體部分(諸如本文所述)及具有細胞內活性之治療劑。在一些實施例中，抗PSMA免疫結合物經內化且具有細胞內活性之治療劑為阻斷細胞中之蛋白質合成、藉此引起細胞死亡之細胞毒素。阻斷蛋白質合成(諸如藉由核糖體失活)之示例性毒素包括(但不限於)例如白樹素(gelonin)、波甘寧(bouganin)、沙泊寧(saporin)、蓖麻毒素、蓖麻毒素A鏈、欖香膠素(bryodin)、白喉毒素、侷限麴菌素、綠膿桿菌外毒素A及其變異體。在一

些實施例中，包含阻斷細胞中之蛋白質合成之細胞毒素的抗PSMA免疫結合物在結合於目標細胞時必須內化以使蛋白質對細胞而言具有細胞毒性。

【0281】 在一些實施例中，抗PSMA免疫結合物包含抗PSMA抗體部分(諸如本文所述)及抑制DNA合成之治療劑。抑制DNA合成/DNA複製之示例性治療劑包括(但不限於)例如烯二炔(例如卡奇黴素及埃斯培拉黴素(esperamicin))及非烯二炔小分子藥劑(例如博萊黴素(bleomycin)、甲錠丙基-EDTA-Fe(II))。根據本申請案適用之其他癌症治療劑包括(但不限於)道諾黴素、小紅莓、偏端黴素(distamycin) A、順鉑(cisplatin)、絲裂黴素C、海鞘素(ecteinascidin)、倍癌黴素(duocarmycin)/CC-1065及博萊黴素/派萊黴素(pepleomycin)。在一些實施例中，抗PSMA免疫結合物包含本文所述之抗PSMA抗體部分及具有核分解活性之化合物(例如核糖核酸酶或DNA核酸內切酶，諸如去氧核糖核酸酶；DNA酶)。

【0282】 在一些實施例中，抗PSMA免疫結合物包含本文所述之抗PSMA抗體部分及結合微管或微管蛋白之藥劑。在一些實施例中，結合微管或微管蛋白之藥劑使微管細胞骨架穩定以對抗解聚。或者，在一些實施例中，結合微管或微管蛋白之藥劑抑制微管蛋白聚合。此類治療劑包括(但不限於)例如根瘤菌素/美登素(rhizoxin/maytansine)、太平洋紫杉醇(paclitaxel)、長春新鹼(vincristine)及長春鹼(vinblastine)、秋水仙鹼(colchicine)、奧瑞他汀海兔毒素10 MMAE (auristatin dolastatin 10 MMAE)及派羅苷A (peloruside A)。

【0283】 在一些實施例中，抗PSMA免疫結合物包含抗PSMA抗體部分(諸如本文所述)及烷基化劑，諸如但不限於例如Asaley NSC 167780、AZQ NSC 182986、BCNU NSC 409962、白消安(Busulfan)

NSC 750、羧基鄰苯二甲酸鉑NSC 271674、CBDCA NSC 241240、CCNU NSC 79037、CHIP NSC 256927、苯丁酸氮芥(chlorambucil) NSC 3088、氯脲菌素(chlorozotocin) NSC 178248、順鉑NSC 119875、氯乙氨(clomesone) NSC 338947、氰基(N-嗎啉基)小紅莓NSC 357704、塞迪遜(cyclodisone) NSC 348948、衛康醇(dianhydrogalactitol) NSC 132313、氟多潘(fluorodopan) NSC 73754、海普法姆(hepsulfam) NSC 329680、羥胺硫蒽酮(hycanthone) NSC 142982、美法侖(melphalan) NSC 8806、甲基CCNU NSC 95441、絲裂黴素C NSC 26980、米托唑醌胺NSC 353451、氮芥NSC 762、PCNU NSC 95466、哌嗪NSC 344007、哌嗪二酮NSC 135758、哌泊溴烷(pipobroman) NSC 25154、泊非羅黴素(porfiromycin) NSC 56410、螺乙內醯脲芥(spirohydantoin mustard) NSC 172112、替羅昔隆(teroxirone) NSC 296934、四鉑NSC 363812、噻替派(thio-tepa) NSC 6396、三伸乙基三聚氰胺NSC 9706、尿嘧啶氮芥NSC 34462及Yoshi-864 NSC 102627。

【0284】在一些實施例中，抗PSMA免疫結合物包含本文所述之抗PSMA抗體部分及抗有絲分裂劑，包括(但不限於)例如別秋水仙鹼(allocolchicine) NSC 406042、軟海綿素(Halichondrin) B NSC 609395、秋水仙鹼NSC 757、秋水仙鹼衍生物NSC 33410、海兔毒素10 NSC 376128 (NG-奧瑞他汀衍生物)、美登素NSC 153858、根瘤菌素NSC 332598、紫杉醇NSC 125973、紫杉醇衍生物NSC 608832、硫代秋水仙鹼NSC 361792、三苯甲基半胱胺酸NSC 83265、硫酸長春鹼NSC 49842及硫酸長春新鹼NSC 67574。

【0285】在一些實施例中，抗PSMA免疫結合物包含抗PSMA抗體

部分(諸如本文所述)及拓樸異構酶I抑制劑，諸如喜樹鹼(camptothecin) NSC 94600、喜樹鹼、Na鹽NSC 100880、胺基喜樹鹼NSC 603071、喜樹鹼衍生物NSC 95382、喜樹鹼衍生物NSC 107124、喜樹鹼衍生物NSC 643833、喜樹鹼衍生物NSC 629971、喜樹鹼衍生物NSC 295500、喜樹鹼衍生物NSC 249910、喜樹鹼衍生物NSC 606985、喜樹鹼衍生物NSC 374028、喜樹鹼衍生物NSC 176323、喜樹鹼衍生物NSC 295501、喜樹鹼衍生物NSC 606172、喜樹鹼衍生物NSC 606173、喜樹鹼衍生物NSC 610458、喜樹鹼衍生物NSC 618939、喜樹鹼衍生物NSC 610457、喜樹鹼衍生物NSC 610459、喜樹鹼衍生物NSC 606499、喜樹鹼衍生物NSC 610456、喜樹鹼衍生物NSC 364830、喜樹鹼衍生物NSC 606497及嗎啉基阿黴素NSC 354646。

【0286】在一些實施例中，抗PSMA免疫結合物包含抗PSMA抗體部分(諸如本文所述)及拓樸異構酶II抑制劑，諸如但不限於例如小紅莓NSC 123127、胺萘非特(amonafide) NSC 308847、m-AMSA NSC 249992、蒽吡唑衍生物NSC 355644、派拉瑞丁(pyrazoloacridine) NSC 366140、鹽酸比山群(bisantrene HCL) NSC 337766、道諾黴素NSC 82151、脫氧小紅莓NSC 267469、米托蒽醌(mitoxantrone) NSC 301739、美諾立爾(menogaril) NSC 269148、N,N-二苯甲基道諾黴素NSC 268242、氧雜蒽唑(oxanthrazole) NSC 349174、柔紅黴素苯腙(rubidazone) NSC 164011、VM-26 NSC 122819及VP-16 NSC 141540。

【0287】在一些實施例中，抗PSMA免疫結合物包含抗PSMA抗體部分(諸如本文所述)及RNA或DNA抗代謝物，諸如但不限於L-丙胺菌素(L-alanosine) NSC 153353、5-氮雜胞苷(5-azacytidine) NSC 102816、5-

氟尿嘧啶(5-fluorouracil) NSC 19893、阿西維辛(acivicin) NSC 163501、胺基喋呤衍生物NSC 132483、胺基喋呤衍生物NSC 184692、胺基喋呤衍生物NSC 134033、抗葉酸劑NSC 633713、抗葉酸劑NSC 623017、貝氏(Baker's)可溶性抗葉酸劑NSC 139105、二氯烯丙基指甲花醌NSC 126771、布喹那(brequinar) NSC 368390、替加氟(ftorafur)(前藥) NSC 148958、5,6-二氫-5-氮雜胞苷NSC 264880、甲胺喋呤NSC 740、甲胺喋呤衍生物NSC 174121、N-(膦醯乙醯基)-L-天冬胺酸(PALA) NSC 224131、吡唑呋喃菌素(pyrazofurin) NSC 143095、曲美沙特(trimetrexate) NSC 352122、3-HP NSC 95678、2'-去氧-5-氟尿苷NSC 27640、5-HP NSC 107392、α-TGDR NSC 71851、甘胺酸阿非迪黴素NSC 303812、ara-C NSC 63878、5-氮雜-2'-脫氧胞苷NSC 127716、β-TGDR NSC 71261、環胞苷NSC 145668、胍唑NSC 1895、羥基脲NSC 32065、肌苷乙醇醛NSC 118994、麥克菌素(macbecin) II NSC 330500、吡唑并咪唑NSC 51143、硫鳥嘌呤(thioguanine) NSC 752及硫代嘌呤(thiopurine) NSC 755。

【0288】在一些實施例中，抗PSMA免疫結合物包含抗PSMA抗體部分(諸如本文所述)及放射性同位素。多種放射性同位素為此項技術中所熟知且用於產生放射性結合多肽。實例包括(但不限於)例如^{211}At、^{131}I、^{125}I、^{90}Y、^{186}Re、^{188}Re、^{153}Sm、^{212}Bi、^{32}P、^{212}Pb及Lu之放射性同位素。

【0289】在一些實施例中，抗PSMA免疫結合物包含抗PSMA抗體部分(諸如本文所述)及用於腫瘤預靶向之「受體」(諸如抗生蛋白鏈菌素)，其中該抗體-受體結合物投與患者，接著使用清除劑自循環移除未結

合之結合物，且接著投與與細胞毒性劑(例如本文所述或此項技術中已知之細胞毒性劑中之任一或多者)結合之「配位體」(例如抗生物素蛋白)。

【0290】 在一些實施例中，抗PSMA免疫結合物包含抗PSMA抗體部分(諸如本文所述)及前藥活化酶。在一些實施例中，前藥活化酶將前藥(例如肽基化學治療劑，參見WO 81/01145)轉化為活性藥物，諸如抗癌藥物。在一些實施例中，包含前藥活化酶之抗PSMA免疫結合物用於抗體依賴性酶介導之前藥療法(「ADEPT」)中。在一些實施例中，抗PSMA免疫結合物包含抗PSMA抗體部分(諸如本文所述)及以下各物：鹼性磷酸酶，其將含磷酸之前藥轉化成游離藥物；芳基硫酸酯酶，其將含硫酸之前藥轉化成游離藥物；胞嘧啶脫胺酶，其將無毒5-氟胞嘧啶轉化成抗癌藥5-氟尿嘧啶；蛋白酶(例如沙雷菌屬(serratia)蛋白酶、嗜熱菌蛋白酶、枯草桿菌蛋白酶、羧肽酶或組織蛋白酶(諸如組織蛋白酶B及L))，其將含肽前藥轉化成游離藥物；D-丙胺醯基羧肽酶，其轉化含有D-胺基酸取代基之前藥；碳水化合物裂解酶(諸如β-半乳糖苷酶及神經胺糖酸苷酶)，其將糖基化前藥轉化成游離藥物；β-內醯胺酶，其將經β-內醯胺衍生化之藥物轉化成游離藥物；或青黴素醯胺酶(諸如青黴素V醯胺酶或青黴素G醯胺酶)，其將在胺氮上經苯氧基乙醯基或苯乙基衍生化之藥物分別轉化成游離藥物。在一些實施例中，前藥活化酶共價連接於抗PSMA體部分。在一些實施例中，提供一種編碼包含抗PSMA抗體部分(諸如本文所述)及酶(諸如前藥活化酶)之抗PSMA免疫結合物的核酸。參見例如Neuberger等人，*Nature* 312:604-608。產生此類免疫結合物需要用該核酸轉型、轉染或轉導宿主細胞，在使免疫結合物得以表現之條件下培養宿主細胞，且收穫免疫結合物。

【0291】 在一些實施例中，抗PSMA免疫結合物包含抗PSMA抗體部分(諸如本文所述)及核酸，諸如(但不限於)例如反義RNA、基因或其他多核苷酸。在一些實施例中，與抗PSMA抗體部分結合之多核苷酸包含一或多種核酸類似物，諸如硫鳥嘌呤及硫代嘌呤。

【0292】 在一些實施例中，抗PSMA免疫結合物包含抗PSMA抗體部分(諸如本文所述)及直接或間接地產生可偵測信號之標記。此類抗PSMA免疫結合物可用於研究或診斷應用，包括例如癌細胞(例如患有或懷疑患有癌症之個體中或獲自此類個體之樣品中)之活體內或活體外偵測。在一些實施例中，標記係不透射線的。在一些實施例中，標記為放射性同位素，例如不限於^{3}H、^{14}C、^{32}P、^{35}S、^{123}I、^{125}I、^{131}I。在一些實施例中，標記為螢光化合物(螢光團)或化學發光化合物(生色團)，諸如異硫氰酸螢光素、若丹明或螢光素。在一些實施例中，標記為酶，諸如鹼性磷酸酶、β-半乳糖苷酶或辣根過氧化酶。在一些實施例中，標記為顯影劑或金屬離子。在一些實施例中，標記為用於閃爍攝影研究之放射性原子，例如^{99}Tc或^{123}I，或用於核磁共振(NMR)成像(亦稱為磁共振成像，MRI)之自旋標記，如鋯-89、碘-123、碘-131、銦-111、氟-19、碳-13、氮-15、氧-17、釓、錳或鐵。鋯-89可與各種金屬螯合劑錯合且結合於抗體，例如用於PET成像(WO 2011/056983)。

【0293】 在一些實施例中，抗PSMA免疫結合物包含抗PSMA抗體部分(諸如本文所述)及間接地產生可偵測信號之標記。舉例而言，對於抗PSMA免疫結合物具有特異性且包含可偵測標記之二級抗體可用於偵測抗PSMA免疫結合物。

【0294】 抗PSMA免疫結合物可使用此項技術中已知之任何方法製

備。參見例如WO 2009/067800、WO 2011/133886及美國專利申請公開案第2014322129號，以全文引用之方式併入本文中。

【0295】 抗PSMA免疫結合物中之抗PSMA抗體部分可藉由使抗PSMA抗體部分可與效應分子關聯或連接之任何方式「附接至」效應分子。在一些實施例中，抗PSMA免疫結合物包含本文所述之抗PSMA抗體部分及標記或治療劑，其中該標記或該治療劑分子共價附接至抗PSMA抗體部分。抗PSMA免疫結合物之抗PSMA抗體部分可藉由化學或重組方式附接至效應分子。製備融合物或結合物之化學方式為此項技術中已知且可用於製備抗PSMA免疫結合物。用於使抗PSMA抗體部分及效應分子(亦即，標記或治療劑)結合之方法必須能夠在不干擾抗PSMA抗體部分結合於在目標細胞上表現之PSMA的能力下使結合蛋白與效應分子接合。

【0296】 在一些實施例中，抗PSMA免疫結合物包含間接連接於效應分子(亦即，標記或治療劑)之抗PSMA抗體部分(諸如本文所述)。舉例而言，抗PSMA免疫結合物之抗PSMA抗體部分可直接連接於含有效應分子效應分子標記或治療劑)之脂質體。效應分子及/或抗PSMA抗體部分亦可結合於固體表面。

【0297】 在一些實施例中，抗PSMA免疫結合物之抗PSMA抗體部分及效應分子(亦即，標記或治療劑)皆為蛋白質且可使用此項技術中熟知之技術結合。可使兩種蛋白質結合之多種交聯劑為此項技術中所熟知。(參見例如「Chemistry of Protein Conjugation and Crosslinking」. 1991, Shans Wong, CRC Press, Ann Arbor)。一般基於抗PSMA抗體部分及/或效應分子(亦即，標記或治療劑)上可利用或插入之反應性官能基選擇交聯劑。另外，若不存在反應性基團，則可使用光可活化交聯劑。在某些情況

下，可能需要在抗PSMA抗體部分與效應分子之間包括間隔子。此項技術已知之交聯劑包括同型雙官能劑：戊二醛、二亞胺代己二酸二甲酯及雙(重氮聯苯胺)及異型雙官能劑：間順丁烯二醯亞胺基苯甲醯基-N-羥基丁二醯亞胺及磺酸基-間順丁烯二醯亞胺基苯甲醯基-N-羥基丁二醯亞胺。

【0298】 在一些實施例中，抗PSMA免疫結合物之抗PSMA抗體部分可經特定殘基進行工程改造以化學附接效應分子(亦即，標記或治療劑)。此項技術已知之用於化學附接分子之特定殘基包括離胺酸及半胱胺酸。基於抗PSMA抗體部分上插入及效應分子上可利用之反應性官能基選擇交聯劑。

【0299】 抗PSMA免疫結合物亦可使用重組DNA技術製備。在此情況下，編碼抗PSMA抗體部分之DNA序列與編碼效應分子之DNA序列融合，產生嵌合DNA分子。嵌合DNA序列轉染至表現融合蛋白之宿主細胞中。可自細胞培養物回收融合蛋白且使用此項技術中已知之技術純化。

【0300】 使可偵測標記附接至結合分子(諸如抗PSMA抗體部分)之示例性方法描述於Hunter等人，*Nature* 144:945 (1962)；David等人，*Biochemistry* 13:1014 (1974)；Pain等人，*J. Immunol. Meth.* 40:219 (1981)；Nygren, J. *Histochem. and Cytochem.* 30:407 (1982)；Wensel及Meares, *Radioimmunoimaging And Radioimmunotherapy*, Elsevier, N.Y. (1983)；及Colcher等人，「Use Of Monoclonal Antibodies As Radiopharmaceuticals For The Localization Of Human Carcinoma Xenografts In Athymic Mice」, *Meth. Enzymol.*, 121:802-16 (1986)。

【0301】 放射性標記(或其他標記)可以已知方式併入免疫結合物中。舉例而言，抗PSMA抗體部分可生物合成或可藉由化學胺基酸合成，

使用適合胺基酸前驅體(包括例如氟-19替代氫)而合成。諸如^{99}Tc或^{123}I、^{186}Re、^{188}Re及^{111}In之標記可經由抗PSMA抗體部分中之半胱胺酸殘基連接。釔-90可經由離胺酸殘基附接。IODOGEN法(Fraker等人，*Biochem. Biophys. Res. Commun.* 80:49-57 (1978))可用於併入碘-123。「Monoclonal Antibodies in Immunoscintigraphy」(Chatal, CRC Press 1989)詳細描述其他方法。

【0302】可使用多種雙官能蛋白質偶合劑製得抗PSMA免疫結合物，該等雙官能蛋白質偶合劑諸如N-丁二醯亞胺基-3-(2-吡啶基二硫基)丙酸酯(SPDP)、丁二醯亞胺基-4-(N-順丁烯二醯亞胺基甲基)環己烷-1-甲酸酯(SMCC)、亞胺基硫雜環戊烷(IT)、醯亞胺酯之雙功能衍生物(諸如二亞胺代己二酸二甲酯HCl)、活性酯(諸如辛二酸二丁二醯亞胺基酯)、醛(諸如戊二醛)、雙疊氮基化合物(諸如雙(對疊氮基苯甲醯基)己二胺)、雙重氮衍生物(諸如雙(對重氮苯甲醯基)乙二胺)、二異氰酸酯(諸如甲苯2,6-二異氰酸酯)及雙活性氟化合物(諸如1,5-二氟-2,4-二硝基苯)。舉例而言，蓖麻毒素免疫毒素可如Vitetta等人，*Science* 238: 1098 (1987)中所述來製備。碳14標記之1-異硫氰基苯甲基-3-甲基二伸乙三胺五乙酸(MX-DTPA)為用於將放射核種結合於抗PSMA免疫結合物之抗PSMA抗體部分的示例性螯合劑。參見例如WO 94/11026。連接子可為「可裂解連接子」，促進細胞毒性藥物在細胞中釋放。舉例而言，可使用酸不穩定連接子、肽酶敏感性連接子、光不穩連接子、二甲基連接子或含二硫鍵之連接子(Chari等人，*Cancer Research* 52:127-131 (1992)；美國專利第5,208,020號)。

【0303】本發明之抗PSMA免疫結合物包括但不限於用以下各物製備之免疫結合物：BMPS、EMCS、GMBS、HBVS、LC-SMCC、MBS、

MPBH、SBAP、SIA、SIAB、SMCC、SMPB、SMPH、 磺 基-EMCS、磺基-GMBS、磺基-KMUS、磺基-MBS、磺基-SIAB、磺基-SMCC及磺基-SMPB，及SVSB (丁二醯亞胺基-(4-乙烯基碸)苯甲酸酯)，亦即可購得(例如購自Pierce Biotechnology, Inc., Rockford, IL, U.S.A)之交聯試劑。參見第467-498頁, 2003-2004 Applications Handbook and Catalog。

核酸、載體、宿主細胞及製造抗PSMA構築體之方法

【0304】 亦提供編碼本文所述之抗PSMA構築體之多肽部分的核酸分子(包括核酸分子組)。在一些實施例中，核酸(或核酸集合)編碼全長抗PSMA抗體。在一些實施例中，核酸(或核酸集合)編碼多特異性抗PSMA分子(例如多特異性抗PSMA抗體、雙特異性抗PSMA抗體或包含抗PSMA抗體部分之串聯雙scFv)或其多肽部分。在一些實施例中，核酸(或核酸集合)編碼抗PSMA CAR。在一些實施例中，核酸(或核酸集合)編碼抗PSMA caTCR。在一些實施例中，抗PSMA caTCR之兩條鏈在相同核酸上編碼。在一些實施例中，抗PSMA caTCR之兩條鏈在單獨核酸上編碼。在一些實施例中，核酸編碼抗PSMA CAR。在一些實施例中，核酸(或核酸集合)編碼抗PSMA免疫結合物或其多肽部分。

【0305】 亦提供編碼本文所述之抗PSMA構築體之多肽部分的核酸序列變異體。舉例而言，該等變異體包括在至少中等嚴格之雜交條件下與編碼本文所述之抗PSMA構築體或抗PSMA抗體部分之核酸序列雜交的核苷酸序列。

【0306】 亦提供包含本文所述之一或多種核酸之載體(諸如表現載體)。

【0307】 本文所述之抗PSMA構築體或其多肽部分，例如抗PSMA

CAR，可自編碼抗PSMA構築體或其多肽部分之天然或合成核酸表現。簡言之，核酸可插入至適當表現載體中，使得核酸可操作地連接於5'及3'調控元件，包括例如啟動子(例如淋巴細胞特異性啟動子)及3'非轉譯區(UTR)。載體較佳適合於真核宿主細胞中之複製及整合。典型選殖及表現載體含有轉錄及轉譯終止子、起始序列及適用於調控所要核酸序列表現之啟動子。

【0308】 本文所述之核酸亦可用於使用標準基因遞送方案之核酸免疫接種及基因療法。基因遞送方法為此項技術中已知。參見例如美國專利第5,399,346號；第5,580,859號；及第5,589,466號；以全文引用之方式併入本文中。在一些實施例中，提供基因療法載體。

【0309】 本文所述之核酸可選殖至此項技術中已知之多種載體中之任一者中。舉例而言，核酸(或核酸集合)可選殖至例如質體、噬菌粒、噬菌體衍生物、動物病毒及/或黏質體中。尤其受關注之載體包括表現載體、複製載體、探針產生載體及測序載體。

【0310】 在一些實施例中，包含編碼本文所述之抗PSMA構築體或抗PSMA抗體部分之核酸的表現載體為病毒載體。病毒載體技術為此項技術中熟知的且描述於例如Sambrook等人 (2001, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory, New York)及其他病毒學及分子生物學手冊中。適用作載體之病毒包括(但不限於)反轉錄病毒、腺病毒、腺相關病毒、疱疹病毒及慢病毒。一般而言，適合載體含有在至少一種生物體中起作用之複製起點、啟動子序列、適宜之限制性核酸內切酶位點及一或多種可選標記物(參見例如WO 01/96584；WO 01/29058；及美國專利第6,326,193號)。

【0311】 已針對基因轉移至哺乳動物細胞中開發出多個基於病毒之系統。舉例而言，反轉錄病毒為基因遞送系統提供適宜平台。所選基因可插入載體中且使用此項技術中已知之技術封裝於反轉錄病毒粒子中。接著可分離重組型病毒且活體內或離體遞送至個體之細胞中。此項技術中已知許多反轉錄病毒系統。在一些實施例中，病毒載體為腺病毒載體。多個腺病毒載體為此項技術中已知。在一些實施例中，病毒載體為慢病毒載體。來源於反轉錄病毒(諸如慢病毒)之載體為實現長期基因轉移之適合工具，因為其允許長期穩定整合轉殖基因及其在子細胞中之傳播。慢病毒載體具有優於來源於致癌反轉錄病毒(諸如鼠類白血病病毒)之載體的額外優勢，因為其可轉導非增殖性細胞。其亦具有低免疫原性之額外優勢。

【0312】 額外啟動子元件(例如強化子)調控轉錄起始頻率。通常，此等元件定位於起始位點上游30-110 bp區中，不過最近多個啟動子已展示含有亦在起始位點下游之功能性元件。啟動子元件之間的間距通常為靈活的，使得在元件倒置或相對於彼此移動時保留啟動子功能。在胸苷激酶(tk)啟動子中，啟動子元件之間的間距在活性開始減退之前可增加至相隔50 bp。

【0313】 適合啟動子之一個實例為即刻早期巨細胞病毒(CMV)啟動子序列。此啟動子序列為能夠驅使任何與其可操作地連接之聚核苷酸序列之高表現量的強組成性啟動子序列。適合啟動子之另一實例為延伸生長因子-1α(EF-1α)。然而，亦可使用其他組成性啟動子序列，包括(但不限於)猿病毒40 (SV40)早期啟動子、小鼠乳房腫瘤病毒(MMTV)、人類免疫缺乏病毒(HIV)長末端重複序列(LTR)啟動子、MoMuLV啟動子、禽類白血病病毒啟動子、埃-巴二氏病毒即刻早期啟動子(Epstein-Barr virus

immediate early promoter)、勞斯肉瘤病毒啟動子(Rous sarcoma virus promoter)，以及人類基因啟動子，諸如(但不限於)肌動蛋白啟動子、肌球蛋白啟動子、血紅素啟動子及肌酸激酶啟動子。此外，本文所述之抗PSMA構築體之表現不應限於使用組成性啟動子。亦涵蓋誘導性啟動子。誘導性啟動子之使用提供分子開關，該分子開關能夠在需要表現時打開其可操作地連接之聚核苷酸序列之表現或在不需要表現時關閉表現。誘導性啟動子之實例包括(但不限於)金屬硫蛋白啟動子、糖皮質激素啟動子、孕酮啟動子及四環素啟動子。

【0314】 為評定多肽或其部分之表現，待引入細胞中之表現載體亦可含有可選標記基因或報導基因或兩者以促進自設法經病毒載體轉染或感染之細胞群體鑑別及選擇表現細胞。在其他態樣中，可選標記物可攜載於單獨一片DNA上且用於共轉染程序。可選標記物與報導基因皆可側接適當調控序列以能夠在宿主細胞中表現。示例性可選擇標記物包括(但不限於)例如抗抗生素基因，諸如neo及其類似物。

【0315】 報導基因用於鑑別潛在轉染細胞及評估調控序列之功能。一般而言，報導基因為接受者生物體或組織中不存在或表現且編碼表現藉由一些可易於偵測之特性(例如，酶促活性)體現之多肽的基因。在DNA已引入受體細胞中之後的適合時間分析報導基因之表現。適合報導基因可包括編碼螢光素酶、β-半乳糖苷酶、氯黴素乙醯基轉移酶、分泌鹼性磷酸酶之基因或綠色螢光蛋白基因(例如Ui-Tel等人，*2000 FEBS Letters* 479: 79-82)。適合表現系統為熟知的且可使用已知技術製備或可購得。一般而言，其中最小5'側接區展示報導基因最高表現量之構築體鑑別為啟動子。此類啟動子區域可連接至報導基因且用於評估調節啟動子驅動之轉錄之能

力的試劑。

【0316】 向細胞中引入及表現基因之方法為此項技術中已知。在表現載體之情形下，載體可藉由此項技術中之任何方法容易地引入至宿主細胞(例如哺乳動物、細菌、酵母或昆蟲細胞)中。舉例而言，表現載體可藉由物理、化學或生物方式轉移至宿主細胞中。

【0317】 用於將聚核苷酸引入至宿主細胞中之物理方法包括磷酸鈣沈澱、脂質體轉染、粒子轟擊、顯微注射、電穿孔及其類似方法。用於製造包含載體及/或外源性核酸之細胞的方法為此項技術中熟知的。參見例如Sambrook等人(2001, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory, New York)。在一些實施例中，藉由磷酸鈣轉染將聚核苷酸引入至宿主細胞中。

【0318】 將所關注之聚核苷酸引入至宿主細胞中之生物方法包括使用DNA及RNA載體。病毒載體及尤其反轉錄病毒載體已成為將基因插入哺乳動物(例如人類)細胞中之最常用方法。其他病毒載體可來源於慢病毒、痘病毒、1型單純疱疹病毒、腺病毒及腺相關病毒及其類似病毒。參見例如美國專利第5,350,674號及第5,585,362號。

【0319】 將聚核苷酸引入宿主細胞中之化學方式包括膠態分散系統，諸如大分子複合物、奈米囊劑、微球、珠粒及基於脂質之系統，包括水包油乳液、微胞、混合微胞及脂質體。用作活體外及活體內遞送媒劑之一示例性膠態系統為脂質體(例如人工膜泡)。

【0320】 另一示例性遞送媒劑為脂質體。預期使用脂質調配物將核酸引入至宿主細胞(活體外、離體或活體內)。在另一態樣中，核酸可與脂質相關聯。與脂質相關聯之核酸可囊封於脂質體之水性內部中，穿插於脂

質體之脂質雙層內，經由與脂質體及寡核苷酸兩者相關聯之連接分子附接至脂質體，包覆於脂質體中，與脂質體複合，分散於含有脂質之溶液中，與脂質混合，與脂質組合，以懸浮液形式含於脂質中，含有微胞或與微胞複合，或以其他方式與脂質相關聯。脂質、脂質/DNA或脂質/表現載體相關之組合物不限於溶液中之任何特定結構。舉例而言，其可存在於雙層結構中，以微胞形式存在或具有「塌陷」結構。其亦可簡單地穿插於溶液中，可能形成尺寸或形狀上不均勻的聚集物。脂質為可為天然存在之脂質或合成脂質的脂肪物質。舉例而言，脂質包括細胞質中天然存在之脂肪滴以及含有長鏈脂族烴及其衍生物之化合物類別(諸如脂肪酸、醇、胺、胺基醇及醛)。

【0321】 無論用於將外源性核酸引入至宿主細胞中之方法如何，為證實宿主細胞中重組DNA序列之存在，可進行多種分析。此類分析包括例如熟習此項技術者熟知之「分子生物」分析，諸如南方及北方墨點法、RT-PCR及PCR；「生物化學」分析，諸如偵測特定肽之存在或不存在，例如藉由免疫學方式(ELISA及西方墨點法)或藉由本文所述之分析來鑑別在本發明之範疇內的試劑。

包含Fc區變異體之抗PSMA構築體

【0322】 在一些實施例中，一或多種胺基酸修飾可引入至本文提供之抗PSMA構築體(例如全長抗PSMA抗體)之Fc區中，藉此產生Fc區變異體。在一些實施例中，Fc區變異體具有增強之抗體依賴性細胞毒性(ADCC)效應功能，此通常與結合於Fc受體(FcR)相關。在一些實施例中，Fc區變異體具有降低之ADCC效應功能。存在可改變效應功能的Fc序列之變化或突變的多個實例。舉例而言，WO 00/42072及Shields等人 *J*

Biol. Chem. 9(2): 6591-6604 (2001)描述具有提高或下降之與FcR之結合的抗體變異體。此等出版物之內容以引用之方式特別併入本文中。

【0323】 抗體依賴性細胞介導之細胞毒性(ADCC)為針對腫瘤細胞之治療性抗體之作用機制。ADCC為細胞介導之免疫防禦，其中免疫系統之效應細胞活躍地溶解目標細胞(例如癌細胞)，該細胞之膜表面抗原已由特異性抗體(例如抗PSMA抗體)結合。典型ADCC涉及抗體對NK細胞之活化。NK細胞表現作為Fc受體之CD16。此受體識別與目標細胞表面結合之抗體之Fc部分，且結合於該Fc部分。NK細胞表面上之最常見Fc受體稱作CD16或FcγRIII。Fc受體與抗體之Fc區之結合導致NK細胞活化、溶細胞顆粒之釋放及隨之而來的目標細胞凋亡。ADCC對腫瘤細胞殺死之貢獻可藉由使用已經高親和力FcR轉染之NK-92細胞之特定測試量測。結果與不表現FcR之野生型NK-92細胞相比。

【0324】 在一些實施例中，提供一種包含具有一些但並非所有效應功能之變異Fc區的抗PSMA構築體，此使得其成為抗PSMA構築體活體內半衰期具有重要意義，而某些效應功能(如CDC及ADCC)不必要或有害之應用的所需候選物。可進行活體外及/或活體內細胞毒性分析以證實CDC及/或ADCC活性之降低/損耗。舉例而言，可進行Fc受體(FcR)結合分析以確保抗體缺乏FcγR結合(因此可能缺乏ADCC活性)，但保留FcRn結合能力。用於介導ADCC之初級細胞(亦即，NK細胞)僅表現FcγRIII，而單核球表現FcγRI、FcγRII及FcγRIII。FcR在造血細胞上之表現概述於Ravetch及Kinet, *Annu. Rev. Immunol.* 9:457-492 (1991)之第464頁之表3中。用以評定所關注分子之ADCC活性之活體外分析的非限制性實例描述於美國專利第5,500,362號(參見例如Hellstrom, I.等人 *Proc. Nat'l Acad.*

Sci. USA 83:7059-7063 (1986))及Hellstrom, I等人，*Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 82:1499-1502 (1985)；美國專利第5,821,337號(參見Bruggemann, M.等人，*J. Exp. Med.* 166:1351-1361 (1987))中。或者，可採用非放射性分析方法(參見例如用於流動式細胞量測術之ACTI™非放射性細胞毒性分析(CellTechnology, Inc. Mountain View, Calif.)；及CytoTox 96™非放射性細胞毒性分析(Promega, Madison, Wis.))。適用於此類分析之效應細胞包括外周血單核細胞(PBMC)及自然殺手(NK)細胞。或者或另外，所關注分子之ADCC活性可在活體內，例如在諸如Clynes等人 *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 95:652-656 (1998)中揭示之動物模型中評定。亦可進行C1q結合分析以證實抗體不能結合C1q且因此缺乏CDC活性。參見例如WO 2006/029879及WO 2005/100402中之C1q及C3c結合ELISA。為評定補體活化，可進行CDC分析(Gazzano-Santoro等人，*J. Immunol. Methods* 202:163 (1996)；Cragg, M. S.等人，*Blood* 101:1045-1052 (2003)；以及Cragg, M. S.及M. J. Glennie, *Blood* 103:2738-2743 (2004))。可使用此項技術中已知之方法進行FcRn結合及活體內消除率/半衰期測定(參見例如Petkova, S. B.等人，*Int'l. Immunol.* 18(12):1759-1769 (2006))。

【0325】效應功能減小之抗體包括Fc區殘基238、265、269、270、297、327及329中之一或多者進行取代之抗體(美國專利第6,737,056號)。此類Fc突變體包括在胺基酸位置265、269、270、297及327中之兩者或多於兩者處具有取代的Fc突變體，包括殘基265及297取代為丙胺酸的所謂「DANA」 Fc突變體(美國專利第7,332,581號)。

【0326】描述具有提高或降低之與FcR之結合的某些抗體變異體。

(參見例如美國專利第6,737,056號；WO 2004/056312；及Shields等人，*J. Biol. Chem*. 9(2): 6591-6604 (2001))。

【0327】 在一些實施例中，抗PSMA構築體(例如全長抗PSMA抗體)包含包括一或多個改善ADCC之胺基酸取代的變異Fc區。在一些實施例中，變異Fc區包含一或多個改善ADCC之胺基酸取代，其中取代發生於變異Fc區之位置298、333及/或334 (EU殘基編號)。在一些實施例中，抗PSMA構築體(例如全長抗PSMA抗體)在其變異Fc區中包含以下胺基酸取代：S298A、E333A及K334A。

【0328】 在一些實施例中，抗PSMA構築體(例如全長抗PSMA抗體)之Fc區中發生改變，從而改變(亦即，提高或減少) C1q結合及/或補體依賴性細胞毒性(CDC)，例如如美國專利第6,194,551號、第WO 99/51642號及Idusogie等人，*J. Immunol.* 164: 4178-4184 (2000)中所述。

【0329】 在一些實施例中，包含變異Fc區之抗PSMA構築體(例如全長抗PSMA抗體)包含一或多個增加半衰期及/或改善與新生兒Fc受體(FcRn)之結合的胺基酸取代。具有增加之半衰期及改善之與FcRn之結合的抗體描述於US2005/0014934A1 (Hinton等人)中。此類抗體包含其中具有一或多個改善Fc區與FcRn之結合之取代的Fc區。此類Fc變異體包括在Fc區殘基中之一或多者處具有取代之Fc變異體：238、256、265、272、286、303、305、307、311、312、317、340、356、360、362、376、378、380、382、413、424或434，例如Fc區殘基434之取代(美國專利第7,371,826號)

【0330】 關於Fc區變異體之其他實例，亦參見Duncan及Winter, *Nature* 322:738-40 (1988)；美國專利第5,648,260號；美國專利第

5,624,821號；及WO 94/29351。

【0331】 涵蓋包含本文所述之Fc變異體中之任一者或其組合的抗PSMA構築體(如全長抗PSMA抗體)。

抗PSMA構築體之糖基化變異體

【0332】 在一些實施例中，本文提供之抗PSMA構築體經改變以增加或降低抗PSMA構築體糖基化之程度。抗PSMA構築體中之糖基化位點的添加或缺失宜藉由改變抗PSMA構築體或其多肽部分之胺基酸序列以便建立或移除一或多個糖基化位點來實現。

【0333】 在抗PSMA構築體包含Fc區之情況下，可改變附接於其之碳水化合物。由哺乳動物細胞產生之天然抗體通常包含分支鏈雙觸角寡醣，其一般藉由N鍵附接於Fc區之CH2域的Asn297。參見例如Wright等人，*TIBTECH* 15:26-32 (1997)。寡醣可包括各種碳水化合物，例如甘露糖、N-乙醯基葡糖胺(GlcNAc)、半乳糖及唾液酸，以及附接於雙觸角寡醣結構之「主幹」中之GlcNAc上的岩藻糖。在一些實施例中，可對本文所述之抗PSMA構築體中之寡醣進行修飾以產生具有某些改善特性之抗PSMA構築體糖基化變異體。

【0334】 在一些實施例中，抗PSMA構築體(諸如全長抗PSMA抗體)包含如下Fc區，其中附接至Fc區之碳水化合物結構具有減少之岩藻糖或不具有岩藻糖，此可改善ADCC功能。在一些實施例中，相對於在野生型CHO細胞(例如產生天然糖基化模式之CHO細胞，諸如含有天然FUT8基因之CHO細胞)中產生之相同抗PSMA構築體(例如全長抗PSMA抗體)上岩藻糖之量，抗PSMA構築體(諸如全長抗PSMA抗體)具有減少之岩藻糖。在一些實施例中，抗PSMA構築體為上面小於約50%、40%、30%、

20%、10%或5%之N-連接型聚糖包含岩藻糖之構築體。舉例而言，此類抗PSMA構築體中之岩藻糖的量可為1%至80%、1%至65%、5%至65%，或20%至40%。在一些實施例中，抗PSMA構築體為上面N連接型聚糖中無一者包含岩藻糖之構築體，亦即，其中抗PSMA構築體完全不含岩藻糖，或不具有岩藻糖或非岩藻糖基化。岩藻糖之量係藉由相對於如藉由MALDI-TOF質譜分析量測之附接於Asn 297之所有糖結構(例如複合、混雜及高甘露糖結構)的總和，計算糖鏈內Asn297處之岩藻糖之平均量來確定，如例如WO 2008/077546中所描述。Asn297係指位於Fc區中約位置297 (Fc區殘基之Eu編號)處的天冬醯胺殘基；然而，由於抗體中少量序列變異，Asn297亦可位於位置297之上游或下游約±3個胺基酸處，亦即介於位置294與300之間。此類岩藻糖基化變異體可具有改善之ADCC功能。參見例如美國專利公開案第US 2003/0157108號 (Presta, L.)；US 2004/0093621 (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd)。與「去岩藻糖基化」或「岩藻糖缺乏」之抗體變異體相關之公開案之實例包括：US 2003/0157108；WO 2000/61739；WO 2001/29246；US 2003/0115614；US 2002/0164328；US 2004/0093621；US 2004/0132140；US 2004/0110704；US 2004/0110282；US 2004/0109865；WO 2003/085119；WO 2003/084570；WO 2005/035586；WO 2005/035778；WO2005/053742；WO2002/031140；Okazaki等人 *J. Mol. Biol.* 336:1239-1249 (2004)；Yamane-Ohnuki等人 *Biotech. Bioeng.* 87: 614 (2004)。能夠產生去岩藻糖基化抗體之細胞株的實例包括缺乏蛋白質岩藻糖基化之Lec13 CHO細胞(Ripka等人 *Arch. Biochem. Biophys.* 249:533-545 (1986)；美國專利申請案第US

2003/0157108 A1號, Presta, L；及WO 2004/056312 A1, Adams等人，特別在實例11)及基因剔除細胞株，諸如α-1,6-岩藻糖基轉移酶基因(FUT8)剔除CHO細胞(參見例如Yamane-Ohnuki等人 *Biotech. Bioeng.* 87: 614 (2004)；Kanda, Y.等人，*Biotechnol. Bioeng.*, 94(4):680-688 (2006)；及WO2003/085107)。

【0335】 在一些實施例中，抗PSMA構築體(諸如全長抗PSMA抗體)為包含等分寡醣之糖基化變異體，例如其中附接至抗PSMA構築體之Fc區之雙觸角寡醣藉由GlcNAc等分。此類抗PSMA構築體(例如全長抗PSMA抗體)糖基化變異體可具有減少之岩藻糖基化及/或改善之ADCC功能。此類抗體變異體之實例描述於例如WO 2003/011878 (Jean-Mairet等人)；美國專利第6,602,684號(Umana等人)；US 2005/0123546 (Umana等人)及Ferrara等人，*Biotechnology and Bioengineering*, 93(5): 851-861 (2006)。在一些實施例中，抗PSMA構築體(諸如全長抗PSMA抗體)為在附接至Fc區之寡醣中包含至少一個半乳糖殘基之糖基化變異體。此類抗PSMA構築體糖基化變異體可具有改善之CDC功能。此類糖基化變異體描述於例如WO 1997/30087 (Patel等人)；WO 1998/58964 (Raju, S.)；及WO 1999/22764 (Raju, S.)。

【0336】 在一些實施例中，抗PSMA構築體(諸如全長抗PSMA抗體)糖基化變異體包含能夠結合於FcγRIII之Fc區。在一些實施例中，包含Fc區之抗PSMA構築體(諸如全長抗PSMA抗體)糖基化變異體在人類效應細胞存在下具有ADCC活性，或與包含人類野生型IgG1 Fc區之抗PSMA構築體(諸如全長抗PSMA抗體)相比，在人類效應細胞存在下ADCC活性增加。

經半胱胺酸工程改造之抗PSMA構築體變異體

【0337】 在一些實施例中，抗PSMA構築體(諸如全長抗PSMA抗體)經工程改造，使得一或多個胺基酸殘基經半胱胺酸殘基取代。在一些實施例中，經取代之殘基存在於抗PSMA構築體之表面及/或溶劑可接近位點處。藉由用半胱胺酸取代彼等殘基，反應性硫醇基從而定位於抗PSMA構築體之可接近位點處且可用於使抗PSMA構築體與其他部分(諸如藥物部分或連接子-藥物部分)結合以產生抗PSMA免疫結合物(如本文中其他地方進一步詳細描述)。經半胱胺酸工程改造之抗PSMA構築體(諸如全長抗PSMA抗體)可如例如美國專利第7,521,541號中所描述產生。

衍生化抗PSMA構築體

【0338】 在一些實施例中，可對抗PSMA構築體進行進一步修飾以含有此項技術中已知且可易於獲得之其他非蛋白質部分。適合於將本發明之抗PSMA構築體衍生化之部分包括(但不限於)水溶性聚合物。水溶性聚合物之非限制性實例包括(但不限於)聚乙二醇(PEG)、乙二醇/丙二醇共聚物、羧甲基纖維素、聚葡萄糖、聚乙烯醇、聚乙烯吡咯啶酮、聚-1,3-二氧雜環戊烷、聚-1,3,6-三噁烷、乙烯/順丁烯二酸酐共聚物、聚胺基酸(均聚物或無規共聚物)及聚葡萄糖或聚(n-乙烯吡咯啶酮)聚乙二醇、聚丙二醇均聚物、聚氧化丙烯/氧化乙烯共聚物、聚氧乙基化多元醇(例如甘油)、聚乙烯醇及其混合物。聚乙二醇丙醛因其於水中之穩定性而可在製造中具有優勢。聚合物可具有任何分子量，且可為分支鏈或未分支鏈。附接至衍生化抗PSMA構築體之聚合物的數目可變化，且若附接超過一種聚合物，則聚合物可為相同或不同分子。一般而言，用於衍生化之聚合物之數目及/或類型可基於包括(但不限於)待改善之抗PSMA構築體之特定特性或功

能、抗PSMA構築體衍生物是否將用於限定條件下之療法等考慮因素來確定。

【0339】 在一些實施例中，提供抗PSMA構築體與可藉由暴露於放射線而選擇性地加熱之非蛋白質部分的結合物。在一個實施例中，非蛋白質部分為碳奈米管(Kam等人，*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 102: 11600-11605 (2005))。放射線可具有任何波長，且包括(但不限於)不損害普通細胞但將非蛋白質部分加熱至殺死抗PSMA構築體-非蛋白質部分近側細胞之溫度的波長。

醫藥組合物

【0340】 本文亦提供包含本文所述之抗PSMA構築體或抗PSMA構築體組合的組合物(諸如醫藥組合物，在本文中亦稱為「醫藥調配物」或「調配物」)。在一些實施例中，組合物進一步包含與抗PSMA構築體或抗PSMA構築體組合相關聯之細胞(諸如效應細胞，例如T細胞)。在一些實施例中，醫藥組合物包含抗PSMA構築體或抗PSMA構築體組合及醫藥學上可接受之載劑。在一些實施例中，醫藥組合物進一步包含與抗PSMA構築體或抗PSMA構築體組合相關聯之細胞(諸如效應細胞，例如T細胞)。在其他實施例中，醫藥組合物包含編碼抗PSMA構築體或抗PSMA構築體組合之核酸。

【0341】 抗PSMA構築體或構築體組合之適合調配物藉由將具有所需純度之抗PSMA構築體或構築體組合與視情況選用之醫藥學上可接受之載劑、賦形劑或穩定劑(*Remington's Pharmaceutical Sciences* 第16版, Osol, A.編 (1980))混合成凍乾調配物或水溶液形式而獲得。在所採用之劑量及濃度下，可接受之載劑、賦形劑或穩定劑對接受者而言無毒，且其

包括緩衝劑，諸如磷酸鹽、檸檬酸鹽及其他有機酸；抗氧化劑，包括抗壞血酸及甲硫胺酸；防腐劑(諸如氯化十八烷基二甲基苯甲基銨；氯化六羥季銨；氯化苯甲烴銨；苄索氯銨；苯酚；丁醇或苯甲醇；對羥基苯甲酸烷酯，諸如對羥基苯甲酸甲酯或對羥基苯甲酸丙酯；兒茶酚；間苯二酚；環己醇；3-戊醇及間甲酚)；低分子量(小於約10個殘基)多肽；蛋白質，諸如血清白蛋白、明膠或免疫球蛋白；親水性聚合物，諸如聚乙烯吡咯啶酮；胺基酸，諸如甘胺酸、麩醯胺酸、天冬醯胺、組胺酸、精胺酸或離胺酸；單醣、雙醣及其他碳水化合物，包括葡萄糖、甘露糖或糊精；螯合劑，諸如EDTA；糖，諸如蔗糖、甘露糖醇、海藻糖或山梨糖醇；成鹽相對離子，諸如鈉；金屬錯合物(例如，Zn-蛋白質錯合物)；及/或非離子界面活性劑，諸如TWEEN™、PLURONICS™或聚乙二醇(PEG)。例示性調配物描述於WO98/56418中，該專利以引用的方式明確併入本文中。適用於皮下投藥之凍乾調配物描述於WO97/04801中。此類凍乾調配物可藉由適合稀釋劑復原至高蛋白質濃度且經復原調配物可皮下投與至本文中之待治療個體。脂質體(Lipofectin)或脂質體(liposome)可用於遞送本文所述之抗PSMA構築體或構築體組合至細胞中。

【0342】 在一些實施例中，視所治療之特定適應症需要，醫藥組合物包含除抗PSMA構築體或構築體組合之外的一或多種活性化合物。較佳地，醫藥組合物中之活性化合物不會不利地影響彼此活性。在一些實施例中，一或多種活性化合物為抗腫瘤劑、生長抑制劑、細胞毒性劑或化學治療劑，亦即除抗PSMA構築體或構築體組合之外。此類分子宜以有效達成預期目的之量組合存在。此類其他藥劑之有效量視調配物中存在之抗PSMA構築體或構築體組合之量、疾病或病症或治療之類型及本文中其他

地方論述之其他因素而定。此等藥劑一般以與本文所述相同之劑量及投與途徑使用或以迄今為止採用之劑量的約1%至99%使用。

【0343】 抗PSMA構築體或構築體組合亦可包覆於微膠囊中，例如藉由凝聚技術或藉由界面聚合法所製備之微膠囊，例如分別為羥基甲基纖維素或明膠微膠囊及聚(甲基丙烯酸甲酯)微膠囊；包覆於膠態藥物遞送系統(例如脂質體、白蛋白微球體、微乳液、奈米粒子及奈米膠囊)中或巨乳液中。此類技術揭示於*Remington's Pharmaceutical Sciences* 第16版, Osol, A.編 (1980)中。可製備持續釋放型製劑。

【0344】 可製備抗PSMA構築體或構築體組合之持續釋放型製劑。持續釋放型製劑之適合實例包括含有抗體(或其片段)之固體疏水性聚合物之半滲透基質，該等基質呈成形物品形式，例如薄膜或微膠囊。持續釋放基質之實例包括聚酯、水凝膠(例如聚(2-羥乙基-甲基丙烯酸酯))或聚(乙烯醇)、聚乳酸交酯(美國專利第3,773,919號)、L-麩胺酸與L-麩胺酸乙酯之共聚物、不可降解之乙烯-乙酸乙烯酯、可降解之乳酸-乙醇酸共聚物(諸如LUPRON DEPOT TM (由乳酸-乙醇酸共聚物及乙酸亮丙立德構成之可注射微球體))及聚-D-(-)-3-羥基丁酸。雖然諸如乙烯-乙酸乙烯酯及乳酸-乙醇酸之聚合物允許持續超過100天釋放分子，但某些水凝膠持續較短時間段釋放蛋白質。當囊封抗體長時間留存於體內時，其可因在37℃下暴露於水分而變性或聚集，引起生物活性損失及免疫原性可能變化。視所涉及之機制而定，可設計使抗PSMA構築體或構築體組合穩定之合理策略。舉例而言，若發現聚集機制係經由硫基-二硫化物互換而形成分子間S-S鍵，則穩定化可藉由修飾巯基殘基、自酸性溶液凍乾、控制水分含量、使用適當添加劑及開發特定聚合物基質組合物來實現。

【0345】 在一些實施例中，抗PSMA構築體或構築體組合於包含檸檬酸鹽、NaCl、乙酸鹽、丁二酸鹽、甘胺酸、聚山梨醇酯80(Tween 80)或前述之任何組合之緩衝液中調配。在一些實施例中，抗PSMA構築體或構築體組合於包含約100 mM至約150 mM甘胺酸之緩衝液中調配。在一些實施例中，抗PSMA構築體或構築體組合於包含約50 mM至約100 mM NaCl之緩衝液中調配。在一些實施例中，抗PSMA構築體或構築體組合於包含約10 mM至約50 mM乙酸鹽之緩衝液中調配。在一些實施例中，抗PSMA構築體於包含約10 mM至約50 mM丁二酸鹽之緩衝液中調配。在一些實施例中，抗PSMA構築體或構築體組合於包含約0.005%至約0.02%聚山梨醇酯80之緩衝液中調配。在一些實施例中，抗PSMA構築體或構築體組合於具有介於約5.1與5.6之間的pH值之緩衝液中調配。在一些實施例中，抗PSMA構築體或構築體組合於包含10 mM檸檬酸鹽、100 mM NaCl、100 mM甘胺酸及0.01%聚山梨醇酯80之緩衝液中調配，其中該調配物在pH 5.5下。

【0346】 用於活體內投藥之醫藥調配物必須為無菌的。此容易藉由例如經由無菌過濾膜過濾來完成。

使用抗PSMA構築體之治療方法

【0347】 本文所述之抗PSMA構築體、抗PSMA構築體組合及/或組合物可投與個體(例如哺乳動物，諸如人類)以治療PSMA相關疾病或病症。在一些實施例中，PMSA相關疾病或病症之特徵在於PSMA表現、PSMA過度表現及/或異常PSMA活性。此類疾病或病症包括(例如)PSMA相關癌症，例如前列腺癌(諸如激素難治性或轉移性前列腺癌)、腎細胞癌細胞(諸如透明細胞腎細胞癌)、子宮癌或肝癌。

【0348】 因此，本文提供一種治療個體之PSMA相關疾病(諸如癌症)的方法，該方法包含向該個體投與有效量的包含本文所述之抗PSMA構築體或構築體組合之組合物(諸如醫藥組合物)。在一些實施例中，組合物進一步包含與抗PSMA構築體或構築體組合相關聯之細胞(諸如效應細胞)(諸如表現本文所述之抗PSMA構築體或構築體組合的效應細胞)。在一些實施例中，癌症為例如前列腺癌(諸如激素難治性或轉移性前列腺癌)、腎細胞癌細胞(諸如透明細胞腎細胞癌)、子宮癌或肝癌。在一些實施例中，個體為人類。

【0349】 在一些實施例中，該方法中使用之抗PSMA構築體或構築體組合為非天然存在的。在一些實施例中，該方法中使用之抗PSMA構築體為全長抗體、多特異性(諸如雙特異性)抗PSMA構築體、抗PSMA嵌合抗原受體(CAR)、抗PSMA嵌合抗體-T細胞受體構築體(caTCR)、抗PSMA嵌合信號傳導受體(CSR)、抗PSMA免疫結合物或本文中其他地方進一步詳細描述之任何其他抗PSMA構築體。在一些實施例中，該方法中使用包含抗PSMA caTCR與抗PSMA CSR之構築體組合(例如本文中其他地方描述之抗PSMA caTCR+抗PSMA CSR構築體組合)。本文所述之構築體或構築體組合中之每一者展示對天然形式(例如在諸如癌細胞之細胞之表面上表現)之人類PSMA具有高特異性。在一些實施例中，該方法中使用之醫藥組合物進一步包含表現抗PSMA構築體或構築體組合或與其相關聯之細胞(諸如效應細胞)。在一些實施例中，PSMA相關疾病為癌症。在一些實施例中，癌症為例如前列腺癌(諸如激素難治性或轉移性前列腺癌)、腎細胞癌細胞(諸如透明細胞腎細胞癌)、子宮癌或肝癌。在一些實施例中，個體為人類。

【0350】在本文所述之用於治療PSMA相關疾病之任一方法的一些實施例中，在投與個體前抗PSMA構築體或構築體組合結合於細胞(諸如免疫細胞，例如T細胞)。因此，提供一種治療個體之PSMA相關疾病之方法，其包含a)使本文所述之抗PSMA構築體或構築體組合中之任一者結合於細胞(諸如免疫細胞，例如T細胞)以形成抗PSMA構築體/細胞結合物；及b)向該個體投與有效量的包含抗PSMA構築體/細胞結合物之組合物。在一些實施例中，抗PSMA構築體或構築體組合所結合之細胞來源於所治療之個體。在一些實施例中，抗PSMA構築體或構築體組合所結合之細胞不來源於所治療之個體。在一些實施例中，抗PSMA構築體或構築體組合藉由經共價鍵連接於細胞表面上之分子而結合於細胞。在一些實施例中，抗PSMA構築體或構築體組合藉由經非共價鍵連接於細胞表面上之分子而結合於細胞。在一些實施例中，抗PSMA構築體或構築體組合藉由抗PSMA構築體或構築體之一部分插入細胞外膜中而結合於細胞。在一些實施例中，抗PSMA構築體或構築體組合為非天然存在的。在一些實施例中，該方法中使用之抗PSMA構築體為全長抗體、多特異性(諸如雙特異性)抗PSMA構築體(諸如串聯雙scFv)、抗PSMA免疫結合物或本文中其他地方進一步詳細描述之任何其他抗PSMA構築體。在一些實施例中，該方法中使用包含抗PSMA caTCR與抗PSMA CSR之構築體組合(例如本文中其他地方描述之抗PSMA caTCR+抗PSMA CSR構築體組合)。在一些實施例中，PSMA相關疾病為癌症。在一些實施例中，癌症為例如前列腺癌(諸如激素難治性或轉移性前列腺癌)、腎細胞癌細胞(諸如透明細胞腎細胞癌)、子宮癌或肝癌。在一些實施例中，個體為人類。

【0351】在本文所述之用於治療PSMA相關疾病之任一方法的一些

實施例中，治療包含向有需要之接受者投與經編碼本文所揭示之抗PSMA CAR、抗PSMA caTCR、抗PSMA串聯多特異性scFv (諸如串聯雙scFv)或抗PSMA CSR或本文所揭示之抗PSMA caTCR+抗PSMA CSR構築體組合之核酸、核酸集合、載體或載體集合進行基因修飾(亦即，經轉導或經轉染，諸如活體外)的細胞(例如T細胞，諸如αβ T細胞、γδ T細胞、細胞毒性T細胞、輔助T細胞或自然殺手T細胞)。在一些實施例中，經基因修飾之細胞(例如T細胞，諸如αβ T細胞、γδ T細胞、細胞毒性T細胞、輔助T細胞或自然殺手T細胞及抑制T細胞)表現由核酸、核酸集合、載體或載體集合編碼之抗PSMA CAR、抗PSMA caTCR、抗PSMA串聯多特異性scFv (諸如串聯雙scFv)、抗PSMA CSR或抗PSMA caTCR+抗PSMA CSR構築體組合。在一些實施例中，接受者為哺乳動物，諸如人類，例如患有或懷疑患有PSMA相關疾病之人類。

【0352】 在用於治療PSMA相關疾病之方法的一些實施例中，在投與接受者前治療進一步包含用編碼抗PSMA CAR、抗PSMA caTCR、抗PSMA串聯多特異性scFv (諸如串聯雙scFv)或抗PSMA CSR之核酸、核酸集合、載體或載體集合對細胞(例如T細胞，諸如αβ T細胞、γδ T細胞、細胞毒性T細胞、輔助T細胞或自然殺手T細胞)進行基因修飾(亦即，經轉導或經轉染，諸如活體外)的步驟。在一些實施例中，細胞(例如T細胞，諸如αβ T細胞、γδ T細胞、細胞毒性T細胞、輔助T細胞或自然殺手T細胞)經編碼抗PSMA CAR或抗PSMA caTCR之核酸、核酸集合、載體或載體集合進行基因修飾(亦即，經轉導或經轉染，諸如活體外)，且進一步經編碼多特異性scFv (諸如串聯雙scFv)或CSR之核酸、核酸集合、載體或載體集合進行基因修飾(亦即，經轉導或經轉染，諸如活體外)。在一些實施例

中，多特異性scFv (例如串聯雙scFv)靶向PSMA。在一些實施例中，多特異性scFv (例如串聯雙scFv)靶向不同抗原(例如除PSMA外之抗原)。在一些實施例中，CSR靶向PSMA。在一些實施例中，CSR靶向不同抗原(例如除PSMA外之抗原)。在一些實施例中，細胞(例如T細胞，諸如αβ T細胞、γδ T細胞、細胞毒性T細胞、輔助T細胞或自然殺手T細胞)經編碼抗PSMA串聯多特異性scFv (諸如串聯雙scFv)或抗PSMA CSR之核酸、核酸集合、載體或載體集合進行基因修飾(亦即，經轉導或經轉染，諸如活體外)，且進一步經編碼CAR或caTCR之核酸、核酸集合、載體或載體集合進行基因修飾(亦即，經轉導或經轉染，諸如活體外)。在一些實施例中，CAR靶向PSMA。在一些實施例中，CAR靶向不同抗原(例如除PSMA外之抗原)。在一些實施例中，caTCR靶向PSMA。在一些實施例中，caTCR靶向不同抗原(例如除PSMA外之抗原)。在一些實施例中，構築體組合包含抗PSMA caTCR及抗PSMA CSR(例如本文中其他地方描述之抗PSMA caTCR+抗PSMA CSR構築體組合)。

【0353】 在用於治療PSMA相關疾病之方法的一些實施例中，在用編碼例如如上所述之抗PSMA CAR、抗PSMA caTCR、抗PSMA串聯多特異性scFv (諸如串聯雙scFv)、抗PSMA CSR或抗PSMA caTCR+抗PSMA CSR構築體組合之核酸、核酸集合、載體或載體集合對細胞進行基因修飾(亦即，經轉導或經轉染，諸如活體外)的步驟前治療進一步包含自個體(例如哺乳動物，諸如人類，例如患有或懷疑患有PSMA相關疾病之人類)獲得(諸如分離)細胞(例如T細胞，諸如αβ T細胞、γδ T細胞、細胞毒性T細胞、輔助T細胞或自然殺手T細胞)的步驟。在一些實施例中，經基因修飾之細胞所投與之接受者為細胞所獲自之個體。此類經基因修飾之免疫細

胞稱為「自體抗PSMA效應細胞」。在一些實施例中，經基因修飾之細胞所投與之接受者不為細胞所獲自之個體。此類經基因修飾之免疫細胞稱為「異源抗PSMA效應細胞」。在一些實施例中，異源抗PSMA細胞相對於接受者為同種異體、同基因型或異種的。

【0354】 在一些實施例中，個體為哺乳動物(例如人類、非人類靈長類動物(諸如恆河猴或食蟹獼猴)、大鼠、小鼠、牛、馬、豬、綿羊、山羊、犬、貓等)。在一些實施例中，個體係人類。在一些實施例中，個體為臨床患者、臨床試驗志願者、實驗動物等。在一些實施例中，個體小於約60歲(包括例如小於約50、40、30、25、20、15或10歲中之任一者)。在一些實施例中，個體年齡大於約60歲(包括例如年齡大於約70、75、80、85、90、95、100或超過100歲中之任一者)。在一些實施例中，個體經診斷患有或在遺傳上易患一或多種本文所述之PSMA相關疾病或病症(例如前列腺癌(諸如激素難治性或轉移性前列腺癌)、腎細胞癌細胞(諸如透明細胞腎細胞癌)、子宮癌或肝癌)。在一些實施例中，個體具有與一或多種本文所述之PSMA相關疾病或病症相關之一或多種風險因素。

【0355】 亦提供一種向表現PSMA (諸如細胞表面結合之PSMA)之細胞遞送抗PSMA構築體(諸如本文所述之任一抗PSMA構築體)或抗PSMA構築體組合(諸如本文所述之任一抗PSMA構築體組合)的方法，該方法包含向該個體投與包含抗PSMA構築體或構築體組合之組合物。在一些實施例中，待遞送之抗PSMA構築體或構築體組合與細胞(諸如效應細胞，例如T細胞)相關聯。

【0356】 此項技術中已知PSMA相關癌症，例如前列腺癌(諸如激素難治性或轉移性前列腺癌)、腎細胞癌細胞(諸如透明細胞腎細胞癌)、子

宮癌或肝癌或任何其他PSMA相關疾病，例如展現PSMA表現之疾病及彼等疾病之臨床描述的許多診斷方法。此類方法包括(但不限於)例如免疫組織化學、PCR及螢光原位雜交(FISH)。

【0357】 在一些實施例中，本發明之抗PSMA構築體、抗PSMA構築體組合及/或組合物與第二、第三或第四藥劑(包括例如抗贅生性劑、生長抑制劑、細胞毒性劑或化學治療劑)組合投與以治療PSMA相關疾病或病症，例如涉及PSMA表現之疾病。在一些實施例中，抗PSMA構築體或構築體組合與增加PSMA在患病細胞(諸如癌細胞)上之表現的藥劑組合投與。在一些實施例中，藥劑為化學治療劑，包括例如拓朴替康(topotecan)、依託泊苷(etoposide)、順鉑、太平洋紫杉醇及長春鹼。

【0358】 可例如藉由包括(但不限於)例如腫瘤消退、腫瘤重量或尺寸收縮、達至進展之時間、存活持續時間、無進展存活率、整體反應率、反應持續時間、生活品質、PSMA蛋白質表現及/或PSMA活性之多種熟知方法評估癌症治療之功效。可採用確定療法功效之方法，包括例如經由放射成像量測反應。

【0359】 在一些實施例中，治療方法之功效量測為腫瘤生長抑制百分比(% TGI)，其係使用等式100-(T/C×100)計算，其中T為所治療腫瘤之平均相對腫瘤體積，且C為未治療腫瘤之平均相對腫瘤體積。在一些實施例中，% TGI為約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%或超過95% (例如至多100%)中之任一者，包括此等值之間的任何範圍。

抗PSMA構築體之給藥及投與

【0360】 包含本文所述之抗PSMA構築體或構築體組合之醫藥組合

物投與個體(諸如人類)的劑量可隨特定組合物、投藥模式及所治療疾病之類型變化。在一些實施例中，醫藥組合物之量有效產生客觀反應(例如在實體腫瘤之情況下，部分反應(PR)或完全反應(CR)，例如根據Eisenhauer等人(2009) *European Journal of Cancer*, 45 (2): 228-247或Therasse等人(2000) *J. Nat'l. Cancer Inst.* 92(3): 205-216中描述之RECIST標準)。在一些實施例中，包含抗PSMA構築體(或構築體組合)之組合物投與有需要之個體的量(例如，當作為單一藥劑投與時)足以在利用包含本文所述之抗PSMA構築體(或構築體組合)之醫藥組合物治療的個體群體中產生超過約20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、64%、65%、70%、75%、80%、85%或90%中之任一者的整體反應率。個體對本文所述之方法之治療的反應可例如基於RECIST水準測定。

【0361】 在一些實施例中，醫藥組合物投與有需要之個體之量足以延長個體之無惡化存活期。在一些實施例中，組合物投與有需要之個體之量足以延長個體之總存活率。在一些實施例中，組合物投與有需要之個體之量足以在用抗PSMA構築體組合物治療之個體群體中產生超過約50%、60%、70%或77%中之任一者的臨床效益率。

【0362】 在一些實施例中，組合物投與有需要之個體之量(例如作為單一藥劑或與第二、第三及/或第四藥劑組合)足以減小腫瘤之尺寸、降低癌細胞之數目或降低腫瘤之生長速率，與相同個體中治療之前的對應腫瘤尺寸、癌細胞數目或腫瘤生長率相比或與不接受治療之其他個體中的對應活性相比，幅度達至少約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%或100%中之任一者(包括此等值之間的任何範圍)。標準方法可用於量測此作用之量值，如藉由純化酶之活體外分析、基於細胞之

分析、動物模型或人類測試。

【0363】 在一些實施例中，醫藥組合物中抗PSMA構築體(例如全長抗PSMA抗體、多特異性抗PSMA構築體、抗PSMA CAR、抗PSMA嵌合抗體-T細胞受體構築體(caTCR)、抗PSMA嵌合信號傳導受體(CSR)、抗PSMA免疫結合物或本文中其他地方進一步詳細描述之任何其他抗PSMA構築體或構築體組合)之量低於誘發毒理學作用之水準。在一些實施例中，醫藥組合物中抗PSMA構築體(例如全長抗PSMA抗體、多特異性抗PSMA構築體、抗PSMA CAR、抗PSMA嵌合抗體-T細胞受體構築體(caTCR)、抗PSMA嵌合信號傳導受體(CSR)、抗PSMA免疫結合物或本文中其他地方進一步詳細描述之任何其他抗PSMA構築體或構築體組合)之量處於在組合物投與個體時可控制或耐受潛在副作用之水準下。

【0364】 在一些實施例中，投與有需要之個體之醫藥組合物的量靠近按照相同給藥方案之組合物之最大耐受劑量(MTD)。在一些實施例中，組合物之量大於MTD之約80%、90%、95%或98%中的任一者。

【0365】 在一些實施例中，醫藥組合物中抗PSMA構築體(例如全長抗PSMA抗體、多特異性抗PSMA構築體、抗PSMA CAR、抗PSMA嵌合抗體-T細胞受體構築體(caTCR)、抗PSMA嵌合信號傳導受體(CSR)、抗PSMA免疫結合物或本文中其他地方進一步詳細描述之任何其他抗PSMA構築體或構築體組合)之量包括在約0.001 μg至約1000 μg之範圍內。

【0366】 在一些實施例中，組合物中抗PSMA構築體(例如全長抗PSMA抗體、多特異性抗PSMA構築體、抗PSMA免疫結合物或本文中其他地方進一步詳細描述之任何其他抗PSMA構築體或構築體組合)之有效量在每公斤總體重約0.1 μg至約100 mg之範圍內。

【0367】 包含本文所述之抗PSMA構築體或構築體組合的醫藥組合物可經由任何已知之可利用途徑投與個體(諸如人類)，包括(例如)靜脈內、門靜脈內、動脈內、腹膜內、肝內、肝動脈輸注、肺內、經口、吸入、囊泡內、肌肉內、氣管內、皮下、眼內、鞘內、經黏膜及經皮。在一些實施例中，可使用包含本文所述之抗PSMA構築體之醫藥組合物的持續連續釋放調配物。

抗PSMA效應細胞療法

【0368】 在一些實施例中，治療PSMA相關疾病或病症之方法包含使用抗PSMA效應細胞(例如抗PSMA CAR效應細胞、抗PSMA caTCR效應細胞、抗PSMA caTCR加串聯雙scFv效應細胞及/或抗PSMA caTCR加CSR效應細胞)將效應細胞(諸如初級T細胞)之特異性重新引導至PSMA(例如在諸如癌細胞之細胞之表面上表現或與其相關聯之PSMA)。因此，本文提供一種刺激個體中針對目標細胞群體及/或組織(例如包含表現PSMA之細胞之目標細胞群體及/或組織)之效應細胞介導之反應(諸如T細胞介導之免疫反應)的方法，該方法包含向該個體投與本文所述之抗PSMA效應細胞(諸如T細胞)之步驟。

【0369】 抗PSMA效應細胞(諸如T細胞)，諸如本文中其他地方進一步詳細描述之彼等效應細胞，可輸注至有需要之個體(例如患有或懷疑患有PSMA相關疾病或病症，諸如癌症之個體)。輸注之抗PSMA效應細胞能夠殺死個體中之表現PSMA之細胞。不同於治療性抗體，抗PSMA效應細胞(諸如T細胞)能夠在活體內複製，產生可持續控制腫瘤之長期持久性。在一些實施例中，抗PSMA效應細胞(諸如T細胞)發展為特異性記憶T細胞，其可再活化以抑制任何其他腫瘤形成或生長。

【0370】 本文所述之抗PSMA效應細胞(諸如T細胞)亦可充當用於個體中之離體免疫接種及/或活體內療法之一種類型疫苗。在一些實施例中，個體為哺乳動物。在一些實施例中，哺乳動物為人類或非人類靈長類動物(諸如恆河猴或食蟹獼猴)。

【0371】 關於離體免疫接種，在細胞投與個體前在活體外進行以下中之至少一個：i)擴增細胞；ii)將編碼抗PSMA CAR或抗PSMA caTCR之核酸引入細胞；及/或iii)將細胞冷凍保存。

【0372】 離體程序為此項技術中熟知且在下文中更全面論述。簡言之，將細胞(例如T細胞，諸如αβ T細胞、γδ T細胞、細胞毒性T細胞、輔助T細胞或自然殺手T細胞)自個體(例如哺乳動物，較佳人類)分離且經編碼本文所揭示之抗PSMA CAR、抗PSMA caTCR、抗PSMA串聯多特異性scFv (諸如抗PSMA串聯雙scFv)及/或抗PSMA CSR的核酸、核酸集合、載體或載體集合進行基因修飾(亦即，經轉導或經轉染，諸如活體外)。

【0373】 在一些實施例中，細胞(例如T細胞，諸如αβ T細胞、γδ T細胞、細胞毒性T細胞、輔助T細胞或自然殺手T細胞)經編碼抗PSMA CAR或抗PSMA caTCR之核酸、核酸集合、載體或載體集合進行基因修飾(亦即，經轉導或經轉染，諸如活體外)，且進一步經編碼多特異性scFv (諸如串聯雙scFv)或CSR之核酸、核酸集合、載體或載體集合進行基因修飾(亦即，經轉導或經轉染，諸如活體外)。在一些實施例中，細胞(例如T細胞，諸如αβ T細胞、γδ T細胞、細胞毒性T細胞、輔助T細胞或自然殺手T細胞)經編碼抗PSMA CAR或抗PSMA caTCR及多特異性scFv (諸如串聯雙scFv)之核酸、核酸集合、載體或載體集合進行基因修飾(亦即，經轉導或經轉染，諸如活體外)。在一些實施例中，細胞(例如T細胞，諸如αβ

T細胞、γδ T細胞、細胞毒性T細胞、輔助T細胞或自然殺手T細胞)經編碼抗PSMA CAR或抗PSMA caTCR及CSR之核酸、核酸集合、載體或載體集合進行基因修飾(亦即，經轉導或經轉染，諸如活體外)。在一些實施例中，多特異性scFv (例如串聯雙scFv)靶向PSMA。在一些實施例中，多特異性scFv (例如串聯雙scFv)靶向不同抗原(例如除PSMA外之抗原)。在一些實施例中，CSR靶向PSMA。在一些實施例中，CSR靶向不同抗原(例如除PSMA外之抗原)。

【0374】 在一些實施例中，細胞(例如T細胞，諸如αβ T細胞、γδ T細胞、細胞毒性T細胞、輔助T細胞或自然殺手T細胞)經編碼抗PSMA串聯多特異性scFv (諸如串聯雙scFv)或抗PSMA CSR之核酸、核酸集合、載體或載體集合進行基因修飾(亦即，經轉導或經轉染，諸如活體外)，且進一步經編碼CAR或caTCR之核酸、核酸集合、載體或載體集合進行基因修飾(亦即，經轉導或經轉染，諸如活體外)。在一些實施例中，細胞(例如T細胞，諸如αβ T細胞、γδ T細胞、細胞毒性T細胞、輔助T細胞或自然殺手T細胞)經編碼抗PSMA串聯多特異性scFv (諸如串聯雙scFv)或抗PSMA CSR及CAR之核酸、核酸集合、載體或載體集合進行基因修飾(亦即，經轉導或經轉染，諸如活體外)。在一些實施例中，細胞(例如T細胞，諸如αβ T細胞、γδ T細胞、細胞毒性T細胞、輔助T細胞或自然殺手T細胞)經編碼抗PSMA串聯多特異性scFv (諸如串聯雙scFv)或抗PSMA CSR及caTCR之核酸、核酸集合、載體或載體集合進行基因修飾(亦即，經轉導或經轉染，諸如活體外)。在一些實施例中，CAR靶向PSMA。在一些實施例中，CAR靶向不同抗原(例如除PSMA外之抗原)。在一些實施例中，caTCR靶向PSMA。在一些實施例中，caTCR靶向不同抗原(例如除PSMA

外之抗原)。

【0375】 在一些實施例中，如上所述進行基因修飾(亦即，經轉導或經轉染，諸如活體外)之細胞(例如T細胞，諸如αβ T細胞、γδ T細胞、細胞毒性T細胞、輔助T細胞或自然殺手T細胞)投與接受者。在一些實施例中，接受者為哺乳動物，諸如人類，例如患有或懷疑患有PSMA相關疾病之人類。在一些實施例中，經基因修飾之細胞所投與之接受者為細胞所獲自之個體。此類經基因修飾之免疫細胞稱為「自體抗PSMA效應細胞」。在一些實施例中，經基因修飾之免疫細胞所投與之接受者不為細胞所獲自之個體。此類經基因修飾之免疫細胞稱為「異源抗PSMA效應細胞」。在一些實施例中，異源抗PSMA效應細胞相對於接受者為同種異體、同基因型或異種的。

【0376】 用於造血幹細胞及祖細胞之離體擴增的程序描述於美國專利第5,199,942號，其以全文引用之方式併入本文中。其他合適方法亦為此項技術中已知，且本發明不限於任何特定細胞離體擴增方法。簡言之，T細胞離體培養及擴增包含：(1)自個體(例如哺乳動物，諸如人類)自外周血收穫物或骨髓外植體收集$CD34^+$造血幹細胞及祖細胞；以及(2)離體擴增此類細胞。除美國專利第5,199,942號中描述之細胞生長因子之外，諸如flt3-L、IL-1、IL-3及c-套組配位體之其他因子可用於培養及擴增細胞。

【0377】 除在離體免疫接種方面使用基於細胞之疫苗之外，本發明亦提供用於活體內免疫接種以在有需要之個體(例如患有或懷疑患有PSMA相關疾病，諸如癌症之個體)中引發針對抗原之免疫反應的組合物及方法。

【0378】 本發明之抗PSMA效應細胞(諸如T細胞)可單獨或呈與稀釋劑及/或諸如IL-2或其他細胞介素或細胞群體之其他組分組合的醫藥組合物投與。此類組合物可包含緩衝液，諸如中性緩衝生理食鹽水、磷酸鹽緩衝生理食鹽水及其類似物；碳水化合物，諸如葡萄糖、甘露糖、蔗糖或葡聚糖、甘露糖醇；蛋白質；多肽或胺基酸，諸如甘胺酸；抗氧化劑；螯合劑，諸如EDTA或麩胱甘肽；佐劑(例如氫氧化鋁)；及防腐劑。在一些實施例中，效應細胞(諸如T細胞)組合物經調配用於靜脈內投與。

【0379】 本發明之抗PSMA效應細胞(諸如T細胞)待投與有需要之個體的確切量可由醫師，考慮個體年齡、體重、腫瘤尺寸、疾病階段及/或嚴重程度、癌轉移存在或不存在、個體狀況及其他因素確定。在一些實施例中，包含本發明之抗PSMA效應細胞(諸如T細胞)之醫藥組合物以每公斤體重約10^4至約10^9個細胞，諸如每公斤體重約10^4至約10^5、約10^5至約10^6、約10^6至約10^7、約10^7至約10^8或約10^8至約10^9個細胞中之任一者，包括彼等範圍內之所有整數值的劑量投與。抗PSMA效應細胞(諸如T細胞)組合物亦可以此等劑量投與多次。細胞可藉由使用免疫療法中通常已知之輸注技術投與(參見例如Rosenberg等人，New Eng. J. of Med. 319:1676, 1988)。特定患者之最優劑量及治療方案可由熟習醫藥技術者藉由監測患者之疾病徵象及相應調整治療而容易地確定。

【0380】 在一些實施例中，可能需要向個體投與活化之本文所述之抗PSMA效應細胞(諸如T細胞)，隨後再抽取血液(或進行血球分離術)，活化獲自再抽取之血液的本文所述之抗PSMA效應細胞(例如抗PSMA T細胞)，且向個體再輸注活化及擴增之抗PSMA效應細胞(例如抗PSMA T細胞)。在一些實施例中，此過程每幾週進行多次。在一些實施例中，自10

cc至400 cc之抽取血液活化抗PSMA效應細胞(例如抗PSMA T細胞)。在一些實施例中，自20 cc、30 cc、40 cc、50 cc、60 cc、70 cc、80 cc、90 cc或100 cc之抽取血液活化抗PSMA效應細胞(例如抗PSMA T細胞)。

【0381】 本文所述之抗PSMA效應細胞(例如抗PSMA T細胞)之投與可以任何適宜方式進行，包括藉由氣溶膠吸入、注射、攝入、輸注、植入或移植。包含本文所述之抗PSMA效應細胞(例如抗PSMA T細胞)之組合物可皮下、皮內、瘤內、結節內、髓內、肌肉內、藉由靜脈內(i.v.)注射或腹膜內投與患者。在一些實施例中，包含本發明之抗PSMA效應細胞(例如抗PSMA T細胞)之組合物藉由直接靜脈內注射至腫瘤、淋巴結或疾病部位中投與。

【0382】 提供治療個體之PSMA相關疾病之方法，其包含向該個體投與有效量的包含本發明之抗PSMA效應細胞(例如抗PSMA T細胞)之組合物。在一些實施例中，PSMA相關疾病為癌症。在一些實施例中，癌症為例如前列腺癌(諸如激素難治性或轉移性前列腺癌)、腎細胞癌細胞(諸如透明細胞腎細胞癌)、子宮癌或肝癌。在一些實施例中，個體為人類。在一些實施例中，包含抗PSMA效應細胞(例如抗PSMA T細胞)之組合物所投與的個體為患有(例如經診斷患有)或懷疑患有PSMA相關疾病之個體。在一些實施例中，PSMA相關疾病難以用至少一種習知治療醫治。在一些實施例中，包含抗PSMA效應細胞(例如抗PSMA T細胞)之組合物所投與的個體為患有(例如經診斷患有) PSMA相關疾病且在針對PSMA相關疾病之至少一種習知治療之後復發的個體。

癌症

【0383】 本文所述之抗PSMA構築體及效應細胞可用於治療癌症，

例如PSMA相關癌症。可使用本文所述之任一方法治療之癌症包括未血管化，或尚未實質上血管化之腫瘤，以及血管化腫瘤。癌症可包含非實體腫瘤(諸如血液腫瘤，例如白血病及淋巴瘤)或可包含實體腫瘤。待用本文所述之抗PSMA構築體及效應細胞治療的癌症類型包括(但不限於)癌瘤、母細胞瘤及肉瘤，以及白血病或淋巴惡性病、良性及惡性腫瘤以及惡性病，例如黑色素瘤。亦涵蓋成人腫瘤/癌症及兒科腫瘤/癌症。

【0384】 血液癌症為血液或骨髓之癌症。血液(或血性)癌之實例包括白血病，例如急性白血病(諸如急性淋巴球性白血病、急性骨髓細胞性白血病、急性骨髓性白血病及骨髓母細胞性、前髓細胞性、骨髓單核球性、單核球性及紅白血病)、慢性白血病(諸如慢性骨髓細胞性(粒細胞性)白血病、慢性骨髓性白血病及慢性淋巴球性白血病)、真性紅血球增多症、淋巴瘤、霍奇金氏病(Hodgkin's disease)、非霍奇金氏淋巴瘤(惰性及高度惡性形式)、多發性骨髓瘤、瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症(Waldenstrom's macroglobulinemia)、重鏈病、骨髓發育不良症候群、毛細胞白血病及骨髓發育不良。

【0385】 實體腫瘤為通常不含有囊腫或液體區域之異常組織腫塊。實體腫瘤可為良性或惡性的。不同類型的實體腫瘤關於形成其之細胞類型命名(如肉瘤、癌瘤及淋巴瘤)。實體腫瘤(諸如肉瘤及癌瘤)之實例包括纖維肉瘤、黏液肉瘤、脂肉瘤、軟骨肉瘤、骨肉瘤及其他肉瘤、滑膜瘤、間皮瘤、尤文氏腫瘤(Ewing's tumor)、平滑肌肉瘤、橫紋肌肉瘤、結腸癌瘤、淋巴惡性腫瘤、肝癌、胰臟癌、子宮癌、乳癌、肺癌、卵巢癌、前列腺癌、肝細胞癌、鱗狀細胞癌、基底細胞癌、腺癌、汗腺癌、甲狀腺髓樣癌、乳頭狀甲狀腺癌、嗜鉻細胞瘤皮脂腺癌、乳頭狀癌、乳頭狀腺癌、髓

性癌、支氣管癌、腎細胞癌、肝癌、膽管癌、絨膜癌、威耳姆士腫瘤(Wilms' tumor)、子宮頸癌(例如子宮頸癌瘤及侵襲前子宮頸發育不良)、肛門癌、肛管癌或肛腸癌、陰道癌、外陰癌(例如鱗狀細胞癌、上皮內癌、腺癌及纖維肉瘤)、陰莖癌、口咽癌症、頭癌(例如鱗狀細胞癌)、頸癌(例如鱗狀細胞癌)、睪丸癌(例如精原細胞瘤、畸胎瘤、胚胎癌、畸胎上皮癌、絨膜癌、肉瘤、雷迪格細胞腫瘤(Leydig cell tumor)、纖維瘤、纖維腺瘤、腺瘤樣腫瘤及脂肪瘤)、膀胱癌、黑色素瘤、子宮癌(例如子宮內膜癌)、尿道上皮癌(例如鱗狀細胞癌、移行細胞癌、腺癌、尿管癌及膀胱癌)及CNS腫瘤(諸如神經膠質瘤(諸如腦幹神經膠質瘤及混合神經膠質瘤)、神經膠母細胞瘤(亦稱為多形性神經膠母細胞瘤)星形細胞瘤、CNS淋巴瘤、胚細胞瘤、神經管胚細胞瘤、神經鞘瘤顱咽管瘤、室管膜瘤、松果體瘤、血管母細胞瘤、聽神經瘤、少突神經膠質瘤、腦膜瘤、神經母細胞瘤、視網膜母細胞瘤及腦轉移瘤)。

【0386】 在一些實施例中，過度表現PSMA之癌症為前列腺癌。在一些實施例中，前列腺癌為腺癌。在一些實施例中，前列腺癌為肉瘤、神經內分泌腫瘤、小細胞癌、導管癌或淋巴瘤。在一些實施例中，根據惠特莫耳-朱厄特分期系統(Whitmore-Jewett staging system)、TNM (亦即，腫瘤、結節、癌轉移)分期系統或AUA (修改之惠特莫耳-朱厄特)分期系統，前列腺癌處於A、B、C或D四期中之任一期。在一些實施例中，前列腺癌為A期前列腺癌(例如無法在直腸測驗期間感知癌症)。在一些實施例中，前列腺癌為B期前列腺癌(例如腫瘤涉及前列腺內之更多組織，且可在直腸測驗期間感知，或藉由進行之生檢因高PSA含量而發現)。在一些實施例中，前列腺癌為C期前列腺癌(例如癌症已擴散出前列腺到達附近組

織)。在一些實施例中，前列腺癌為D期前列腺癌。在一些實施例中，前列腺癌為雄激素非依賴性前列腺癌(AIPC)。在一些實施例中，前列腺癌為雄激素依賴性前列腺癌。在一些實施例中，前列腺癌難以用激素療法治療。

【0387】 癌症治療可例如藉由腫瘤消退、腫瘤重量或尺寸收縮、達至進展之時間、存活持續時間、無惡化存活期、整體反應率、反應持續時間、生活品質、蛋白質表現及/或活性評估。可採用確定療法功效之方法，包括例如經由放射成像量測反應。

用於診斷及成像之方法

【0388】 本文所述之標記之抗PSMA構築體(例如特異性結合於在諸如癌細胞之細胞之表面上表現的PSMA的構築體)可用於達成診斷目的，以例如偵測、診斷PSMA相關疾病或病症、例如與PSMA之表現、異常表現及/或活性相關聯之疾病或病症、監測其進展，及/或監測患者對PSMA相關之疾病之治療的反應。示例性PSMA相關疾病或病症包括本文所述之疾病及病症中之任一者，諸如癌症(例如前列腺癌(諸如激素難治性或轉移性前列腺癌)、腎細胞癌細胞(諸如透明細胞腎細胞癌)、子宮癌或肝癌)。舉例而言，本文所述之抗PSMA構築體可用於原位、活體內、離體及活體外診斷分析或成像分析中。

【0389】 在一些實施例中，提供診斷個體(例如哺乳動物，諸如人類或非人類靈長類動物，諸如恆河猴或食蟹獼猴)中與PSMA表現或異常表現相關聯之疾病或病症之方法。該等方法包含偵測該個體中異常表現PSMA之細胞。在一些實施例中，提供一種診斷個體(例如哺乳動物，諸如人類或非人類靈長類動物，諸如恆河猴或食蟹獼猴)中PSMA相關疾病

或病症之方法，其包含(a)向該個體投與有效量的本文所述之標記之抗PSMA構築體；以及(b)測定該個體中標記之水準，使得標記之水準超過臨限值水準指示該個體患有該疾病或病症。臨限值水準可藉由多種方法測定，包括例如藉由根據本文所述之診斷方法在患有該疾病或病症之第一組個體及未患該疾病或病症之第二組個體中偵測標記，及將臨限值設定為允許區分第一組與第二組之水準。在一些實施例中，臨限值水準為零，且方法包含確定個體中標記之存在或不存在。在一些實施例中，該方法進一步包含在步驟(a)之投與後等待一段時間時間間隔，以允許標記之抗PSMA構築體優先集中在個體中表現PSMA之部位(且清除未結合之標記之抗PSMA構築體)。在一些實施例中，該方法進一步包含減去標記之背景水準。背景水準可藉由多種方法測定，包括例如藉由偵測個體中在投與標記之抗PSMA構築體前之標記，或藉由根據本文所述之診斷方法偵測未患該疾病或病症之個體中之標記。在一些實施例中，疾病或病症為癌症。在一些實施例中，癌症係選自例如由以下各者組成之群：前列腺癌(諸如激素難治性或轉移性前列腺癌)、腎細胞癌細胞(諸如透明細胞腎細胞癌)、子宮癌或肝癌。在一些實施例中，個體為人類。在一些實施例中，懷疑個體患有與PSMA表現、異常表現及/或活性相關之疾病或病症。

【0390】 在一些實施例中，提供一種診斷個體(例如哺乳動物，諸如人類或非人類靈長類動物，諸如恆河猴或食蟹獼猴)之PSMA相關疾病或病症之方法，其包含(a)使根據本文所述之實施例中之任一者的標記之抗PSMA構築體與獲自或來源於該個體之樣品(諸如均質化組織)接觸；以及(b)測定樣品中與標記之抗PSMA構築體結合之細胞的數目，使得與標記之抗PSMA構築體結合之細胞的數目之值超過臨限值水準指示該個體患有該

疾病或病症。臨限值水準可藉由多種方法測定，包括例如藉由根據本文所述之診斷方法偵測患有該疾病或病症之第一組個體及未患該疾病或病症之第二組個體中與標記之抗PSMA構築體結合之細胞的數目，及將臨限值設定為允許區分第一組與第二組之水準。在一些實施例中，臨限值水準為零，且方法包含確定樣品中與標記之抗PSMA構築體結合之細胞的存在或不存在。在一些實施例中，方法進一步包含減去與標記之抗PSMA構築體結合之細胞的數目的背景水準。背景水準可藉由多種方法測定，包括例如藉由測定個體中在投與標記之抗PSMA構築體前與標記之抗PSMA構築體結合之細胞的數目，或藉由根據本文所述之診斷方法偵測未患該疾病或病症之個體中與標記之抗PSMA構築體結合之細胞的數目。在一些實施例中，疾病或病症為癌症。在一些實施例中，癌症係選自例如由以下各者組成之群：前列腺癌(諸如激素難治性或轉移性前列腺癌)、腎細胞癌細胞(諸如透明細胞腎細胞癌)、子宮癌或肝癌。在一些實施例中，癌症為轉移性的。在一些實施例中，個體為人類。在一些實施例中，懷疑個體患有PSMA相關疾病或病症。

【0391】 在一些實施例中，提供一種診斷個體(例如哺乳動物，諸如人類或非人類靈長類動物，諸如恆河猴或食蟹獼猴)之PSMA相關癌症之方法，其包含(a)使根據本文所述之實施例中之任一者的標記之抗PSMA構築體與來源於該個體之組織樣品接觸；以及(b)測定組織樣品中與標記之抗PSMA構築體結合之細胞的數目，使得組織樣品中與標記之抗PSMA構築體結合之細胞的數目之值超過臨限值水準指示該個體患有PSMA相關癌症。臨限值水準可藉由多種方法測定，包括例如藉由根據本文所述之診斷方法測定來自患有PSMA相關癌症之第一組個體之組織樣品及來自未患

PSMA相關癌症之第二組個體之組織樣品中與標記之抗PSMA構築體結合之細胞的數目，及將臨限值設定為允許區分來自第一組與第二組之組織樣品之水準。在一些實施例中，臨限值水準為零，且方法包含測定組織樣品中與標記之抗PSMA抗體部分結合之細胞的存在或不存在。在一些實施例中，方法進一步包含減去與標記之抗PSMA構築體結合之細胞的數目的背景水準。背景水準可藉由多種方法測定，包括例如藉由測定個體中在與標記之抗PSMA構築體接觸前組織樣品中與標記之抗PSMA構築體結合之細胞的數目，或藉由根據本文所述之診斷方法測定組織樣品中與標記之抗PSMA構築體結合之細胞的數目，該組織樣品獲自或來源於未患PSMA相關癌症之個體。在一些實施例中，PSMA相關癌症係選自例如由以下各者組成之群：前列腺癌(諸如激素難治性或轉移性前列腺癌)、腎細胞癌細胞(諸如透明細胞腎細胞癌)、子宮癌或肝癌。在一些實施例中，個體為人類。在一些實施例中，懷疑個體患有PSMA相關癌症。

【0392】本文提供之抗PSMA構築體可用於使用熟習此項技術者已知之方法分析生物樣品中PSMA之水準。適合標記為此項技術中已知且包括酶標記，諸如葡萄糖氧化酶；放射性同位素，如碘(^{131}I、^{125}I、^{123}I、^{121}I)、碳(^{14}C)、硫(^{35}S)、氚(^{3}H)、銦(^{115m}In、^{113m}In、^{112}In、^{111}In)、鎝(^{99}Tc、^{99m}Tc)、鉈(^{201}Ti)、鎵(^{68}Ga、^{67}Ga)、鈀(^{103}Pd)、鉬(^{99}Mo)、氙(^{133}Xe)、氟(^{18}F)、釤(^{153}Sm)、�镥(^{177}Lu)、釓(^{159}Gd)、鉕(^{149}Pm)、鑭(^{140}La)、鐿(^{175}Yb)、鈥(^{166}Ho)、釔(^{90}Y)、鈧(^{47}Sc)、錸(^{186}Re、^{188}Re)、鐠(^{142}Pr)、銠(^{105}Rh)及釕(^{97}Ru)；魯米諾(luminol)；螢光標記，諸如螢光素及若丹明；及生物素。

【0393】此項技術中已知之技術可應用於本文提供之標記之抗

PSMA構築體。此類技術包括(但不限於)使用雙官能結合劑(參見例如美國專利第5,756,065號；第5,714,631號；第5,696,239號；第5,652,361號；第5,505,931號；第5,489,425號；第5,435,990號；第5,428,139號；第5,342,604號；第5,274,119號；第4,994,560號；及第5,808,003號)。除上述分析以外，熟習此項技術者可使用各種活體內及離體分析。舉例而言，可將個體體內之細胞暴露於視情況經可偵測標記，例如放射性同位素進行標記之抗PSMA構築體，且可例如藉由外部掃描放射性或藉由分析來源於預先暴露於抗PSMA構築體之個體的樣品(例如切片或其他生物樣品)來評估抗PSMA抗體部分與細胞之結合。

製品及套組

【0394】 本文提供包含適用於診斷或治療PSMA相關疾病，諸如癌症(例如前列腺癌(諸如激素難治性或轉移性前列腺癌)、腎細胞癌細胞(諸如透明細胞腎細胞癌)、子宮癌或肝癌)，用於遞送抗PSMA構築體或構築體組合至在表面上表現PSMA之細胞，或用於分離或偵測個體中表現PSMA之細胞之材料的製品。該製品可包含容器及容器上或容器隨附之標籤或藥品說明書。適合容器包括例如瓶子、小瓶、注射器等。容器可由各種材料形成，諸如玻璃或塑膠。一般而言，容器裝有有效診斷或治療本文所述之PSMA相關疾病或病症之組合物，且可具有無菌接取口(例如容器可為具有可由皮下注射針刺穿之塞子的靜脈內溶液袋或小瓶)。組合物中之至少一種活性劑為本文提供之抗PSMA構築體或構築體組合。標籤或藥品說明書指示該組合物用於治療特定病狀。標籤或藥品說明書將進一步包含關於向有需要之個體(例如患有或懷疑患有PSMA相關疾病或病症之個體)投與抗PSMA構築體或構築體組合(或例如包含此類構築體或構築體組

合之組合物)的說明書。亦涵蓋包含組合療法(例如除本文所述之抗PSMA構築體或構築體組合之外的一或多種治療劑)之製品及套組。

【0395】 藥品說明書係指治療性產品之商業包裝中通常包括之說明書，其含有關於適應症、用法、劑量、投藥、禁忌及/或關於使用此類治療性產品之警告的資訊。在一些實施例中，藥品說明書指示組合物用於治療PSMA相關癌症(例如前列腺癌(諸如激素難治性或轉移性前列腺癌)、腎細胞癌細胞(諸如透明細胞腎細胞癌)、子宮癌或肝癌)。

【0396】 另外，製品可進一步包含第二容器，其包含醫藥學上可接受之緩衝液，諸如抑菌性注射用水(BWFI)、無菌注射用水(SWFI)、磷酸鹽緩衝生理食鹽水、林格氏溶液(Ringer's solution)及右旋糖溶液。其可進一步包括就商業及使用者觀點而言所需之其他物質，包括其他緩衝劑、稀釋劑、過濾器、針及注射器。

【0397】 亦提供適用於達成多個目的之套組，例如用於治療本文所述之PSMA相關疾病或病症，用於遞送抗PSMA構築體或構築體組合至在表面上表現PSMA之細胞，或用於分離或偵測個體中結合PSMA之細胞，視情況與製品組合。本文所提供之套組包括一或多個包括包含抗PSMA構築體或構築體組合(或其單位劑型及/或製品)之組合物的容器，且在一些實施例中，進一步包含另一藥劑(諸如本文所述之藥劑)及/或根據本文所述之任一方法之使用說明書。套組可進一步包含選擇適合於治療之個體的說明。雖然供應在本文中之套組中的說明書通常為在標籤或藥品說明書上之書面說明書(例如套組中所包括之紙張)，但機器可讀說明書(例如在儲存磁碟或光碟上攜帶之說明書)亦為可接受的。

【0398】 舉例而言，在一些實施例中，套組包括包含抗PSMA構築

體(例如全長抗PSMA抗體、單特異性抗PSMA構築體、多特異性抗PSMA構築體(諸如雙特異性抗PSMA抗體)或抗PSMA免疫結合物)或抗PSMA構築體組合(例如抗PSMA caTCR+抗PSMA CSR)的組合物。在一些實施例中，套組包含：a)包含抗PSMA構築體或構築體組合之組合物，及b)有效量之至少一種其他治療劑。在一些實施例中，套組包含：a)包含抗PSMA構築體或構築體組合之組合物，及b)關於向個體投與組合物以治療PSMA相關疾病，包括例如前列腺癌(諸如激素難治性或轉移性前列腺癌)、腎細胞癌細胞(諸如透明細胞腎細胞癌)、子宮癌或肝癌之說明書。抗PSMA構築體(或構築體組合)及其他藥劑可存在於單獨容器或單一容器中。舉例而言，套組可包含一種不同組合物或兩種或更多種組合物，其中一種組合物包含抗PSMA構築體或構築體組合且另一組合物包含另一藥劑。

【0399】 在一些實施例中，套組包含：a)包含抗PSMA構築體(例如全長抗PSMA抗體、單特異性抗PSMA構築體、多特異性抗PSMA構築體(諸如雙特異性抗PSMA抗體)、抗PSMA免疫結合物或本文所述之其他抗PSMA構築體)或抗PSMA構築體組合(例如抗PSMA caTCR+抗PSMA CSR)之組合物；及b)用於將抗PSMA構築體或構築體組合與細胞(諸如來源於個體之細胞，例如免疫細胞)組合以形成包含抗PSMA構築體-細胞結合物之組合物且向個體投與抗PSMA構築體-細胞結合物組合物以治療PSMA相關疾病(包括例如前列腺癌(諸如激素難治性或轉移性前列腺癌)、腎細胞癌細胞(諸如透明細胞腎細胞癌)、子宮癌或肝癌)的說明書。在一些實施例中，套組包含：a)包含抗PSMA構築體或構築體組合(諸如本文所述)之組合物及b)細胞(諸如細胞毒性細胞)。在一些實施例中，套組包含：a)包含抗PSMA構築體或構築體組合(諸如本文所述)之組合物；b)細胞(諸

如細胞毒性細胞)；及c)用於將抗PSMA構築體或構築體組合與細胞組合以形成包含抗PSMA構築體-細胞結合物之組合物且向個體投與抗PSMA構築體-細胞結合物組合物以治療PSMA相關疾病(包括例如前列腺癌(諸如激素難治性或轉移性前列腺癌)、腎細胞癌細胞(諸如透明細胞腎細胞癌)、子宮癌或肝癌)的說明書。在一些實施例中，套組包括包含抗PSMA構築體或構築體組合(諸如本文所述)與細胞(諸如細胞毒性細胞)聯合之組合物。在一些實施例中，套組包含：a)包含抗PSMA構築體或構築體組合(諸如本文所述)之組合物與細胞(諸如細胞毒性細胞)聯合；及b)用於將組合物投與個體以治療PSMA相關疾病，包括例如前列腺癌(諸如激素難治性或轉移性前列腺癌)、腎細胞癌細胞(諸如透明細胞腎細胞癌)、子宮癌或肝癌的說明書。在一些實施例中，聯合係藉由抗PSMA構築體或構築體組合與細胞表面上之分子結合。在一些實施例中，聯合係藉由將抗PSMA構築體或構築體組合之一部分插入至細胞外膜中。

【0400】 在一些實施例中，套組包含編碼抗PSMA構築體(例如全長抗PSMA抗體、單特異性抗PSMA構築體、多特異性抗PSMA構築體(例如雙特異性抗PSMA構築體(諸如雙特異性抗PSMA抗體，例如抗PSMA串聯雙scFv))、抗PSMA CAR、抗PSMA免疫結合物或本文所述之其他抗PSMA構築體)、本文所述之抗PSMA構築體組合或其多肽部分的核酸(或核酸集合)。在一些實施例中，套組包含：a)編碼抗PSMA構築體(或構築體組合)或其多肽部分之核酸(或核酸集合)，及b)用於表現核酸(或核酸集合)之宿主細胞(諸如效應細胞，例如T細胞)。在一些實施例中，套組包含：a)編碼抗PSMA構築體(或構築體組合)或其多肽部分之核酸(或核酸集合)；及b)用於i)在宿主細胞(諸如效應細胞，例如T細胞)中表現抗PSMA

構築體(或構築體組合)，ii)製備包含抗PSMA構築體(或構築體組合)之組合物或表現抗PSMA構築體(或構築體組合)之宿主細胞(例如效應細胞，例如T細胞)，及iii)向個體投與包含抗PSMA構築體(或構築體組合)之組合物或表現抗PSMA構築體(或構築體組合)之宿主細胞以治療PSMA相關疾病，包括例如前列腺癌(諸如激素難治性或轉移性前列腺癌)、腎細胞癌細胞(諸如透明細胞腎細胞癌)、子宮癌或肝癌的說明書。在一些實施例中，宿主細胞(例如效應細胞，諸如T細胞)來源於個體。在一些實施例中，套組包含：a)編碼抗PSMA構築體(或構築體組合)或其多肽部分之核酸(或核酸集合)；b)用於表現核酸(或核酸集合)之宿主細胞(諸如效應細胞，例如T細胞)；及c)用於i)在宿主細胞中表現抗PSMA構築體(或構築體組合)，ii)製備包含抗PSMA構築體(或構築體組合)之組合物或表現抗PSMA構築體(或構築體組合)之宿主細胞，及iii)向個體投與包含抗PSMA構築體(或構築體組合)之組合物或表現抗PSMA構築體(或構築體組合)之宿主細胞以治療PSMA相關疾病，包括例如前列腺癌(諸如激素難治性或轉移性前列腺癌)、腎細胞癌細胞(諸如透明細胞腎細胞癌)、子宮癌或肝癌的說明書。

【0401】 在一些實施例中，套組包含編碼抗PSMA CAR之核酸。在一些實施例中，套組包括包含編碼抗PSMA CAR之核酸的載體。在一些實施例中，套組包含：a)包含編碼抗PSMA CAR之核酸的載體；及b)用於i)將載體引入至效應細胞，諸如來源於個體之T細胞中，ii)製備包含抗PSMA CAR效應細胞之組合物，及iii)向個體投與抗PSMA CAR效應細胞組合物以治療PSMA相關疾病，包括例如前列腺癌(諸如激素難治性或轉移性前列腺癌)、腎細胞癌細胞(諸如透明細胞腎細胞癌)、子宮癌或肝癌的說明書。

【0402】在一些實施例中，套組包含編碼抗PSMA caTCR之核酸。在一些實施例中，套組包括包含編碼抗PSMA caTCR之核酸的載體。在一些實施例中，套組進一步包含編碼雙特異性構築體，例如串聯雙scFv (例如抗PSMA串聯雙scFv)或CSR (諸如抗PSMA CSR)之核酸。在一些實施例中，套組包含：a)包含編碼抗PSMA caTCR之核酸的載體；及b)用於i)將載體引入至效應細胞，諸如來源於個體之T細胞中，ii)製備包含抗PSMA caTCR效應細胞之組合物，及iii)向個體投與抗PSMA caTCR效應細胞組合物以治療PSMA相關疾病，包括例如前列腺癌(諸如激素難治性或轉移性前列腺癌)、腎細胞癌細胞(諸如透明細胞腎細胞癌)、子宮癌或肝癌的說明書。在一些實施例中，套組進一步包含：a)包含編碼雙特異性構築體，例如串聯雙scFv (諸如抗PSMA串聯scFv)之核酸的載體；及b)用於i)與編碼抗PSMA caTCR之載體同時或依次將編碼串聯雙scFv之載體引入至宿主細胞中，ii)製備包含抗PSMA caTCR加串聯雙scFv效應細胞之組合物，及iii)向個體投與抗PSMA caTCR加串聯雙scFv效應細胞組合物以治療PSMA相關疾病，包括例如前列腺癌(諸如激素難治性或轉移性前列腺癌)、腎細胞癌細胞(諸如透明細胞腎細胞癌)、子宮癌或肝癌的說明書。在一些實施例中，套組進一步包含：a)包含編碼CSR (諸如抗PSMA CSR)之核酸的載體；及b)用於i)與編碼抗PSMA caTCR之載體同時或依次將編碼CSR之載體引入至宿主細胞中，ii)製備包含抗PSMA caTCR加CSR效應細胞之組合物，及iii)向個體投與抗PSMA caTCR加CSR效應細胞組合物以治療PSMA相關疾病，包括例如前列腺癌(諸如激素難治性或轉移性前列腺癌)、腎細胞癌細胞(諸如透明細胞腎細胞癌)、子宮癌或肝癌的說明書。

【0403】本文所述之套組係在適合包裝中。適合包裝包括(但不限於)小瓶、瓶子、罐、可撓性包裝(例如密封Mylar或塑膠袋)及其類似物。套組可視情況提供諸如緩衝劑之額外組分及說明性資訊。本申請案因此亦提供製品，其包括小瓶(諸如密封小瓶)、瓶子、罐、可撓性包裝及其類似物。

【0404】與包含抗PSMA構築體(或構築體組合)之組合物之使用相關的說明書通常包括關於所期望治療之劑量、給藥時程及投與途徑之資訊。容器可為單位劑量、散裝(例如多劑量包裝)或次單位劑量。舉例而言，可提供含有足夠劑量之抗PSMA構築體(例如全長抗PSMA抗體、多特異性抗PSMA分子(諸如雙特異性抗PSMA抗體)、抗PSMA CAR、抗PSMA免疫結合物或本文所述之其他抗PSMA構築體或構築體組合)以為個體提供長時間，諸如一週、8天、9天、10天、11天、12天、13天、2週、3週、4週、6週、8週、3個月、4個月、5個月、7個月、8個月、9個月或更多個月有效治療的套組。套組亦可包括多個單位劑量之抗PSMA構築體(或構築體組合)及醫藥組合物及使用說明書且以對於在藥房，例如醫院藥房及配藥房中儲存及使用而言足夠之量包裝。

【0405】熟習此項技術者將認識到，在本申請案之範疇及精神內，若干實施例為可能的。現將參照以下非限制性實例來更詳細地描述實施例。以下實例進一步說明本發明之方法及組合物，但當然，不應解釋為以任何方式限制其範疇。

實例

實例1：材料與方法

【0406】下文論述之試劑用於實例2-9中。

【0407】細胞株包括：前列腺癌細胞株：LNCaP (ATCC CRL-1740，PSMA陽 性)、PC-3 (ATCC CRL-1438，PSMA陰 性)、PC-3-PSMA (藉由慢病毒轉導進行工程改造以表現PSMA之PC-3)，T細胞株：Jurkat純系E61 (ATCC TIB-152)及Jurkat-PSMA (藉由慢病毒轉導進行工程改造以表現PSMA之Jurkat)。細胞株在37℃/5% CO_2下於補充有10% FBS、2.05 mM L-麩醯胺酸之RPMI 1640 (Hyclone，SH30027.02)中培養。

【0408】以下實例中使用之其他PSMA陽性人類癌細胞株包括MDA PCa 2b、VCaP、22Rv1、Caki-1、HCC1482及HuH-7。亦使用以下PSMA陰性人類癌細胞株：PrEC LH、PC-3、NCI-H660及DU 145。

實例2.選擇及表徵對PSMA具有特異性之scFv

PSMA特異性抗體之鑑別

【0409】由Eureka Therapeutics構築之一批人類scFv抗體噬菌體呈現文庫(多樣性=10×10^{10})(亦即，E-ALPHA®噬菌體呈現文庫)用於選擇特異性針對PSMA之人類mAb。特定言之，E-ALPHA®噬菌體呈現文庫用於淘選經工程改造以表現PSMA之Jurkat細胞株。親本Jurkat細胞株用於陰性選擇。藉由流動式細胞量測術分析，發現在此篩選中分離之兩種獨特scFv純系，亦即純系A及純系B，對PSMA具有特異性。純系A及純系B之序列提供於下***表13***中。各scFv中之V_L加下劃線，各scFv中之V_H加雙下劃線，且連接子呈粗斜體字。CDR呈加下劃線之粗體字及加雙下劃線之粗體字。

表13：抗PSMA scFv純系

純系A	QSVLTQPPS VSGAPGQRV TISCTGS**SS NIGAGYD**VH WYQQLPGTA PKLLIY**GNS** NRPSGVPDR FSGSKSGTS ASLAITGLQ AEDEADYYC **QSYDSSLSG YV**FGTGTKV TVLG***SRGGG GSGGGGSGG GGSLEMA***EV QLVQSGAEV KKPGESLKI SCKGS**GYSF TSYW**IGWVR QMPGKGLEW MGI**IYPGDS DT**RYSPSFQ GQVTISADK SISTAYLQW SSLKASDTA MYYC**ARSMG SSLYASSDV** WGQGTLVTV SS (SEQ ID NO: 20)
純系B	QAVLTQPPS ASGTPGQRV TISCSGS**SS NIGSNT**VNW YQQLPGTAP KLLMY**SNN**Q RPSGVPDRF SGSKSGTSA SLAISGLQS EDEADYYC**A AWDDSLNGY V**FGTGTKVT VLG***SRGGGG SGGGGSGGG GSLEMA***EVQ LVQSGAEMK KPGESLKIS CKGSGYNFA SYWVGWVRQ MPGKGLEWM GTIYPDDSD TRYGPAFQG QVTISADKS ISTAYLQWS SLKASDTAM YYCARDSYY GIDVWGQGT LVTVSS(SEQ ID NO: 21)

【0410】 經由流動式細胞量測術評估純系A及純系B針對PSMA陽性細胞株及PSMA陰性細胞株之結合特異性。PSMA陽性細胞株包括LNCaP，一種表現PSMA之人類前列腺腺癌細胞株；PC3-PSMA，一種經工程改造以表現hPSMA之PSMA陰性人類前列腺癌細胞株；以及Jurkat-PSMA，亦即一種經工程改造以表現hPSMA之PSMA陰性人類T淋巴球細胞株。PSMA天然細胞株包括：PC3及Jurkat。如圖1中所示，純系A與B證明特異性結合於表現PSMA之細胞株。

實例3：細胞毒性分析及干擾素-γ (IFN-γ)釋放分析中表現抗PSMA CAR構築體之T細胞之表徵

【0411】 為評估純系A及純系B重新引導T細胞及產生細胞毒性及釋放IFN-γ之能力，將編碼純系A及純系B ScFv之核酸選殖至CD28/CD3ζ嵌合抗原受體(CAR)構築體中，且將各汽車(亦即，純系A-CAR及純系-B CAR)轉導至初級人類T細胞中。純系A-CAR及純系B-CAR之胺基酸序列提供於下***表14***中。各CAR包含(自N端至C端依序)抗PSMA scFv (加下劃線)、myc標籤(粗體、加下劃線)、連接子(粗斜體字)、來源於CD28之序列(加雙下劃線)及來源於CD3ζ之序列(粗體、加雙下劃線)。

表14

純系A-CAR QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNSNRPSGVPDRFSGSKSGTSASL AITGLQAEDEADYYCQSYDSSLSGYVFGTGTKVTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEVKKP GESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKAS DTAMYYCARSMGSSLYASSDVWGQGTLVTVSSEQKLISEEDL***AAA***IEVMYPPPYLDNEKSNGTIIHVKGKHLCP SPLFPGPSKPFWVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFA AYRS**RVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQK DKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR** (SEQ ID NO: 29)
純系B-CAR QAVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLMYSNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLA ISGLQSEDEADYYCAAWDDSLNGYVFGTGTKVTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEMKKP GESLKISCKGSGYNFASYWVGWVRQMPGKGLEWMGTIYPDDSDTRYGPAFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLK ASDTAMYYCARDSYYGIDVWGQGTLVTVSSEQKLISEEDL***AAA***IEVMYPPPYLDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSP LFPGPSKPFWVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAY RS**RVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDK MAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR** (SEQ ID NO: 30)

【0412】 模擬及經編碼CAR之核酸轉導的T細胞在1:1效應細胞與目標細胞(E:T)比率下培育16小時。此等分析中使用之目標細胞包括：LNCaP ($PSMA^+$)、PC3 ($PSMA^-$)、PC3-PSMA ($PSMA^+$)、Jurkat ($PSMA^-$)及Jurkat-PSMA ($PSMA^+$)。

【0413】 使用LDH細胞毒性分析(Promega，G1780)評估細胞毒性。如**圖2**中所示，當表現純系A-CAR或純系B-CAR構築體之效應細胞與表現PSMA之細胞一起培育時觀測到目標細胞之特異性殺死。在模擬效應細胞(亦即，不表現靶向PSMA之CAR的模擬T細胞)或PSMA陰性目標細胞下未觀測到特異性殺死。

【0414】 藉由量測IFN-γ釋放來評估表現純系A-CAR或純系B-CAR之T細胞的目標依賴性活化。簡言之，如上所述，模擬及經轉導之T細胞在1:1效應細胞與目標細胞(E:T)比率下培育16小時。使用Bio-Plex Pro人類細胞介素8-plex分析(Bio-Rad，M50000007A)來量測培養上清液中之IFN-γ水準。如**圖3**中所示，當表現純系A-CAR或純系B-CAR之T細胞與表現PSMA之細胞一起培育時偵測到IFN-γ之特異性釋放。在模擬效應細胞(亦即，不表現靶向PSMA之CAR的模擬T細胞)或PSMA陰性目標細胞

下未觀測到特異性釋放。

實例4：抗PSMA scFv純系之親和力成熟

【0415】使用例如GeneMorph II隨機突變誘發套組(Agilent Technologies)，使編碼純系A及純系B scFv之DNA經歷隨機突變誘發。在突變誘發之後，將DNA序列選殖至表現scFv之噬菌粒載體中以構建變異抗體噬菌體文庫。針對純系A及純系B構建單獨突變文庫。針對與相應親本純系相比增強之與細胞表面人類PSMA之結合，測試來自經富集之噬菌體淘選池之個別噬菌體純系(例如變異純系)。此外，進行競爭細胞結合分析法以比較變異純系之結合親和力與親本純系之結合親和力。

【0416】簡言之，與相應親本純系相比，變異純系之相對結合親和力經由抗體滴定流動式細胞量測術，使用例如LNCaP、PC3、PC3-PSMA、Jurkat及Jurkat-PSMA細胞測定。基於流動式細胞量測術結合信號計算各變異純系之EC_{50}及表觀K_D。

【0417】亦如實例3中所述，針對重新引導T細胞及產生細胞毒性及釋放IFN-γ之能力，評估變異純系。作為基礎，平行評估親本純系，亦即純系A及純系B，以量測變異純系展現之細胞毒性及IFN-γ釋放水準之相對變化。

實例5：PSMA特異性scFv純系所結合之抗原決定基的表徵

抗原決定基結合

【0418】為評定純系A、純系B及其親和力成熟變異體所結合之PSMA之抗原決定基，如下進行結合競爭分析法：純系A及B各結合於螢光標籤。將表現PSMA之細胞株與1 μg/ml未標記之純系A一起培育。在預培育之後，在不洗滌下將遞增濃度(例如0.001 μg/mL、0.01 μg/mL、0.1

μg/mL、1 μg/mL、5 μg/mL及10 μg/mL)之標記純系B直接添加至樣品，且再培育30分鐘。在阻斷之後，使用FACS進行偵測及分析。由MFI (平均螢光強度)確定結合百分比且樣品針對同型對照物標準化。進行一組平行實驗，其中將表現PSMA之細胞株與1 μg/ml未標記純系B一起在遞增濃度(例如0.001 μg/mL、0.01 μg/mL、0.1 μg/mL、1 μg/mL、5 μg/mL及10 μg/mL)之標記純系A存在下培育。進行另外之實驗，其中表現PSMA之細胞株與1 μg/ml未標記J591 (亦即，單株鼠類抗hPSMA抗體)一起在遞增濃度之標記純系A及在單獨一組實驗中遞增濃度之標記純系B存在下培育。

抗原決定基定位

【0419】 為鑑別作為純系A及純系B(以及其親和力成熟變異體)所結合之抗原決定基之組分的PSMA殘基，使用標準重組DNA技術產生各表現在胞外結構域中包含至少一個丙胺酸取代之不同PSMA突變體的多種哺乳動物細胞株。證實PSMA突變體在各哺乳動物細胞株之表面上之表現。經由流動式細胞量測術，針對與表現各不同PSMA突變體之細胞之結合，評估純系A及B(及其親和力成熟變異體)。KO7輔助噬菌體作為陰性對照物平行評估。亦平行評估J591，一種單株鼠類抗hPSMA抗體。

實例6：抗PSMA雙特異性抗體

利用人類抗PSMA抗體產生雙特異性抗體構築體

【0420】 此實例描述具有結合原生格式之人類PSMA (亦即，細胞表面表現之PSMA)之第一抗體部分(例如scFv)及結合T細胞上之CD3之第二抗體部分(例如scFv)的抗PSMA雙特異性抗體構築體(串聯雙scFv)之構築。本文所述之串聯雙scFv可用於引導T細胞來殺死表現人類PSMA之目

標細胞。

【0421】 串聯雙scFv係利用單鏈格式構建，該單鏈格式包含位於N端之純系A或純系B的V_L-V_H scFv序列及位於C端的抗人類CD3ε小鼠單株scFv (抗PSMA抗CD3串聯雙scFv；參見例如Brischwein, k.等人，*Mol. Immunol.* 43:1129-1143, 2006)。使用例如Genewiz或Genscript合成編碼純系A scFv、純系B scFv及抗人類CD3ε scFv之DNA片段且使用標準重組DNA技術次選殖至諸如pQD-T (Eureka Therapeutics, Inc.)之哺乳動物表現載體中。六聚組胺酸標籤HHHHHH (SEQ ID NO:158)插入各串聯雙scFv之C端，用於純化及偵測。

【0422】 HEK293細胞經編碼純系A-串聯雙scFv或純系B-串聯雙scFv之表現載體轉染且培養七天，以表現串聯雙scFv。基於細胞培養物體積，利用FPLC AKTA系統的HisTrap HP管柱(GE healthcare)或His GraviTrap管柱(GE healthcare)自HEK293細胞上清液中純化各串聯雙scFv。藉由凝膠電泳，在非還原條件下，量測經純化之串聯雙scFv之分子量。預期與各構築體(純系A抗PSMA抗CD3串聯雙scFv及純系B抗PSMA抗CD3串聯雙scFv)對應之條帶(約98kD)作為凝膠上的主要物種觀測到。

【0423】 純系A抗PSMA抗CD3串聯雙scFv及純系B抗CD3串聯雙scFv之胺基酸序列提供於下***表15***中。各串聯雙scFv中之抗PSMA scFv加下劃線。各串聯雙scFv中之抗CD3 scFv加雙下劃線。連接抗PSMA scFv及抗CD3 scFv之連接子呈粗斜體字。

表15

純系A抗PSMA抗CD3串聯雙scFv QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNSNRPSGVPDRFSGSKSGTSASL AITGLQAEDEADYYCQSYDSSLSGYVFGTGTKVTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEVKKP GESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKAS DTAMYYCARSMGSSLYASSDVWGQGTLVTVSS***TSGGGGS***DVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTRYT MHWVRQAPGQGLEWIGYINPSRGYTNYADSVKGRFTITTDKSTSTAYMELSSLRSEDTATYYCARYYDDHYCL DYWGQGTTVTVSSGEGTSTGSGGSGGSGGADDIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSYMNWYQQKPGKA PKRWIYDTSKVASGVPARFSGSGSGTDYSLTINSLEAEDAATYYCQQWSSNPLTFGGGTKVEIKHHHHHH (SEQ ID NO: 25)
純系B抗PSMA抗CD3串聯雙scFv QAVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLMYSNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLA ISGLQSEDEADYYCAAWDDSLNGYVFGTGTKVTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEMKKP GESLKISCKGSGYNFASYWVGWVRQMPGKGLEWMGTIYPDDSDTRYGPAFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLK ASDTAMYYCARDSYYGIDVWGQGTLVTVSS***TSGGGGS***DVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTRYTM HWVRQAPGQGLEWIGYINPSRGYTNYADSVKGRFTITTDKSTSTAYMELSSLRSEDTATYYCARYYDDHYCLD YWGQGTTVTVSSGEGTSTGSGGSGGSGGADDIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSYMNWYQQKPGKAP KRWIYDTSKVASGVPARFSGSGSGTDYSLTINSLEAEDAATYYCQQWSSNPLTFGGGTKVEIKHHHHHH (SEQ ID NO: 27)

【0424】 如下所述進一步表徵串聯雙scFv。

評估抗PSMA雙特異性抗體構築體與人類癌細胞株之結合

【0425】 經由流動式細胞量測術，評估純系A抗PSMA抗CD3串聯雙scFv及純系B抗PSMA抗CD3串聯雙scFv構築體與表現人類PSMA之癌細胞株(包括例如前列腺癌細胞株LNCaP、MDA PCa 2b、VCaP及22Rv1；腎癌細胞株Caki-1；子宮癌細胞株HCC1482；以及肝癌細胞株HuH-7)的結合。平行評估不表現PSMA之人類癌細胞株(例如前列腺癌細胞株PrEC LH、PC-3、NCI-H660、DU 145)之結合。平行測試其他雙特異性抗體構築體(包含例如非PSMA結合scFv與抗人類CD3ε scFv及/或例如包含來自J591之PSMA結合部分之scFv及抗人類CD3ε scFv)。

實例7：表現嵌合抗體-T細胞受體(caTCR)構築體之T細胞的產生及表徵

【0426】 使用標準分子生物學技術將編碼來自純系A抗PSMA scFv或純系B抗PSMA scFv之V_H及V_L結構域的核酸各與編碼Ig CH1及CL恆定區及γδTCR之跨膜結構域的核酸融合，產生編碼純系A-caTCR及純系B-caTCR之核酸。純系A-caTCR及純系B-caTCR構築體之示意圖提供於**圖4**

中。純系A-caTCR及純系B-caTCR之胺基酸序列提供於下***表16***中。各鏈1中之抗PSMA V_H/C_H序列加下劃線。各鏈1中之TCR δ鏈序列加雙下劃線。各鏈2中之抗PSMA V_L/C_L序列為粗體加下劃線。各鏈2中之TCR γ鏈序列呈斜體字。

表16

純系A-caTCR **鏈1：** EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARSMGSSLYASSDVWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCEVKTDSTDHVKPKETENTKQPSKSCHKPKAIVHTEKVNMMSLTVLGLRMLFAKTVAVNFLLTAKLFFL (SEQ ID NO: 31) **鏈2：** QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNSNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDSSLSGYVFGTGTKVTVLGQPKANPTVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADGSPVKAGVETTKPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS*PIKTDVITMDPKDNCSKDANDTLLLQLTNTSAYYMYLLLLLKSVVYFAIITCCLLRRTAFCCNGEKS* (SEQ ID NO: 32)
純系B-caTCR **鏈1：** EVQLVQSGAEMKKPGESLKISCKGSGYNFASYWVGWVRQMPGKGLEWMGTIYPDDSDTRYGPAFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARDSYYGIDVWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCEVKTDSTDHVKPKETENTKQPSKSCHKPKAIVHTEKVNMMSLTVLGLRMLFAKTVAVNFLLTAKLFFL (SEQ ID NO: 34) **鏈2：** QAVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLMYSNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDDSLNGYVFGTGTKVTVLGQPKANPTVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADGSPVKAGVETTKPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS*PIKTDVITMDPKDNCSKDANDTLLLQLTNTSAYYMYLLLLLKSVVYFAIITCCLLRRTAFCCNGEKS* (SEQ ID NO: 35)

【0427】 使用WO 2017/070608、PCT/US2018/029217 (現作為WO 2018/200582公 開)及Milone等 人(Molecular Therapy, 17:1453-1464, 2009)中所描述方法產生純系A-caTCR T細胞及純系B-caTCR T細胞。

【0428】 對由經由各抗PSMA caTCR活化產生之T細胞表型進行表徵。將純系A-caTCR-T細胞單獨培育，與表現PSMA之LNCaP細胞共培育，或與其中已基因剔除PSMA之LNCaP細胞以2:1之效應細胞:目標細胞之比率在布雷菲爾德菌素(brefeldin)存在下共培育。使用純系B-caTCR-T細胞進行平行組培育。在培育之後，經由流動式細胞量測術分析純系A-

caTCR-T細胞及純系B-caTCR-T細胞的包括例如CD69及CD25之活化標記物以及包括例如CD107a之細胞脫粒標記物之表現。另外，進行純系A-caTCR-T細胞及純系B-caTCR-T細胞之細胞內流動式細胞量測分析以量測與未表現PSMA之細胞相比，回應於表現PSMA之細胞，由$CD4^+$ $caTCR^+$細胞及$CD4^-$ $CD8^+$ $caTCR^+$細胞表現之TNFα、IL-2及IFNγ之水準。

【0429】 如實例3中所述評估純系A-caTCR-T細胞及純系B-caTCR-T細胞之殺死腫瘤活性。一定百分比之純系A-caTCR陽性、純系B-caTCR陽性、純系A-caTCR陰性及純系B-caTCR陰性T細胞各與多種表現PSMA及未表現PSMA之細胞株，包括例如LNCaP、PC3、PC3-PSMA、Jurkat及Jurkat-PSMA共同培養。如***實例3***中所述，量測一系列效應細胞:目標細胞比率中目標細胞之特異性溶解。

【0430】 基於螢光之分析用於評定純系A-caTCR-T細胞及純系B-caTCR-T細胞在抗原刺激後之活體外增殖。簡言之，使純系A-caTCR-T細胞或純系B-caTCR-T進行血清饑餓隔夜，且接著在室溫下用例如1 μM CFSE (ThermoFisher Scientific)標記5分鐘。標記細胞再懸浮於無血清培養基中且與目標細胞(例如LNCaP細胞、PC3-PSMA細胞或Jurkat-PSMA細胞)在2:1之效應細胞:目標細胞比率下共同培養。為顧及轉導效率之差異，供體匹配之未轉導T細胞用來標準化受體陽性細胞之百分比。藉由流動式細胞量測術監測細胞分裂。

實例8：包含人類IgG1 Fc區之全長抗PSMA抗體之產生及表徵

【0431】 在例如HEK293及中國倉鼠卵巢(CHO)細胞株中純系A及純系B重新格式化為包含人類IgG1 Fc區之全長抗體，如(Tomimatsu K.等人，*Biosci. Biotechnol. Biochem.* 73(7):1465-1469, 2009)所描述。簡言

之，將抗體可變區純系A及純系B各次選殖至哺乳動物表現載體中，利用匹配之人類λ或κ輕鏈恆定區及人類IgG1恆定區序列。應用相同選殖策略，產生具有小鼠IgG1重鏈及輕鏈恆定區之嵌合PSMA全長抗體。藉由電泳，在還原與非還原條件下量測經純化之全長IgG抗體之分子量以評定抗體樣品之純度。亦藉由如下進行SDS-PAGE評估樣品純度：將2 μg各抗體與2.5 μL NuPAGE LDS樣品緩衝液(Life Technologies，NP0008)混合且各樣品之體積用去離子水調節至10 μL。將樣品在70℃下加熱10分鐘，接著負載至凝膠上。在180V下進行凝膠電泳1小時。

【0432】 經由FACS，針對與Jurkat細胞、表現PSMA之Jurkat細胞、PC3細胞、表現PSMA之PC3細胞及LNCaP人類前列腺腺癌細胞之結合，評估包含抗體可變區純系A或純系B各者之抗PSMA嵌合IgG1抗體。將10 μg /mL各抗體添加至各細胞株且冰上培育。在洗滌之後，添加R-PE結合之抗小鼠IgG (H+L)(Vector Labs#EI-2007)以偵測抗體結合。藉由ForteBio Octet QK測定抗PSMA嵌合IgG1抗體之結合親和力。將5 μg/mL生物素化PSMA (胞外結構域)負載至抗生蛋白鏈菌素生物感測器上。在洗去過量抗原之後，測試10 μg /mL之各抗體的締合及解離動力學。使用1:1結合位點之部分擬合模型計算結合參數。

【0433】 全長純系A-IgG1及全長純系A-IgG1抗體之胺基酸序列提供於下***表17***中。各輕鏈中之V_L加下劃線，且各重鏈中之V_H加雙下劃線。CDR呈粗體字。

表17

全長純系A IgG1抗體： **重鏈：** EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGS**GYSFTSYW**IGWVRQMPGKGLEWMGI**IYPGDSDT**RYSPSFQGQVTISAD KSISTAYLQWSSLKASDTAMYYC**ARSMGSSLYASSDV**WGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVE PKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 39) **輕鏈：** QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGS**SSNIGAGYD**VHWYQQLPGTAPKLLIY**GNS**NRPSGVPDRFSGSKSGTSASL AITGLQAEDEADYYC**QSYDSSLSGYV**FGTGTKVTVLGQPKANPTVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAV TVAWKADGSPVKAGVETTKPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO: 40)
全長純系B IgG1抗體： **重鏈：** EVQLVQSGAEMKKPGESLKISCKGS**GYNFASYWV**GWVRQMPGKGLEWMGT**IYPDDSDT**RYGPAFQGQVTIS ADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYC**ARDSYYGIDV**WGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPGK (SEQ ID NO: 41) **輕鏈：** QAVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGS**SSNIGSNT**VNWYQQLPGTAPKLLMY**SNN**QRPSGVPDRFSGSKSGTSASL AISGLQSEDEADYYC**AAWDDSLNGYV**FGTGTKVTVLGQPKANPTVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGA VTVAWKADGSPVKAGVETTKPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO: 42)

實例9：活體內功效研究

小鼠中之PSMA CAR-T細胞治療

【0434】 在SCID-beige (無功能性T細胞、B細胞、NK細胞)小鼠中產生表現人類PSMA之前列腺癌(皮下)異種移植模型。動物在平均皮下腫瘤體積達至200 mm^3時隨機化。小鼠劃分成6組(n=8-10隻小鼠/組)，其接受以下中之一者：(i)無治療；(ii) 10^7個經模擬轉導之CAR T細胞，1×/週，歷時4週；(iii) 10^7個純系A-CAR T細胞，1×/週，歷時4週；(iv) 2×10^6個純系A-CAR T細胞，1×/週，歷時4週；(v)10^7個純系B-CAR T細胞，1×/週，歷時4週；或(iv) 2×10^6個純系B-CAR T細胞，1×/週，歷時4週。監測各組中之動物的腫瘤體積、不良反應、人類細胞介素概況、腫瘤中人類$CD3^+$細胞之腫瘤及CAR T細胞浸潤之器官的病理組織學、來自腫瘤

組織之細胞上的PSMA表現、體重及總體健康狀況(諸如進食、步行、每日活動性)。純系A-CAR及純系B-CAR之胺基酸序列提供於下***表13***中。

小鼠中之PSMA caTCR-T細胞治療

【0435】 在SCID-beige (無功能性T細胞、B細胞、NK細胞)小鼠中產生表現人類PSMA之前列腺癌(皮下)異種移植模型。動物在平均皮下腫瘤體積達至200 mm^3時隨機化。小鼠劃分成4組(n=8-10隻小鼠/組)，其接受以下中之一者：(i)無治療；(ii) 10^7個經模擬轉導之caTCR T細胞，1×/週，歷時4週；(iii) 10^7個純系A-caTCR T細胞，1×/週，歷時4週；(iv) 2×10^6個純系A-caTCR T細胞，1×/週，歷時4週；(v) 10^7個純系B-caTCR T細胞，1×/週，歷時4週；或(iv) 2×10^6個純系B-caTCR T細胞，1×/週，歷時4週。監測各組中之動物的腫瘤體積、不良反應、人類細胞介素概況、caTCR-T細胞浸潤之腫瘤及器官中人類$CD3^+$細胞之腫瘤的病理組織學、來自腫瘤組織之細胞上的PSMA表現、體重及總體健康狀況(進食、步行、每日活動性)。純系A-caTCR及純系B-caTCR之胺基酸序列提供於下***表15***中。

實例10：表現單價及二價caTCR構築體之T細胞的產生及表徵

【0436】 根據***實例7***中之描述，產生編碼單價抗PSMA純系A caTCR構築體及單價抗PSMA純系B caTCR構築體之核酸。SEQ ID NO: 33為抗PSMA純系A caTCR構築體之示例性胺基酸序列。此類構築體在本文中可替代地稱為純系A caTCR、抗PSMA caTCR #1或Ax1-caTCR。SEQ ID NO: 36為抗PSMA純系B caTCR構築體之示例性胺基酸序列。抗PSMA純系B caTCR構築體在本文中可替代地稱為純系B caTCR、抗PSMA caTCR #2或Bx1-caTCR。

METDTLLLWVLLLWVPGSTGEVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRYSPS
FQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARSMGSSLYASSDVWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL
GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCEVKTD
STDHVKPKETENTKQPSKSCHKPKAIVHTEKVNMMSLTVLGLRMLFAKTVAVNFLLTAKLFFLRAKRSGSGAPVKQTLNFDLL
KLAGDVESNPGPMETDTLLLWVLLLWVPGSTGQSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIY
GNSNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDSSLSGYVFGTGTKVTVLGQPKANPTVTLFPPSSEELQANK
ATLVCLISDFYPGAVTVAWKADGSPVKAGVETTKPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
PIKTDVITMDPKDNCSKDANDTLLLQLTNTSAYYMYLLLLLKSVVYFAIITCCLLRRTAFCCNGEKS **(SEQ ID NO: 33)**

METDTLLLWVLLLWVPGSTGEVQLVQSGAEMKKPGESLKISCKGSGYNFASYWVGWVRQMPGKGLEWMGTIYPDDSDTRYGPA
FQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARDSYYGIDVWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV
KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCEVKIDSTDH
VKPKETENTKQPSKSCHKPKAIVHTEKVNMMSLTVLGLRMLFAKTVAVNFLLTAKLFFLRAKRSGSGAPVKQTLNFDLLKLAG
DVESNPGPMETDTLLLWVLLLWVPGSTGQAVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLMYSNNQR
PSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDDSLNGYVFGTGTKVTVLGQPKANPTVTLFPPSSEELQANKATLVC
LISDFYPGAVTVAWKADGSPVKAGVETTKPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECSPIKTD
VITMDPKDNCSKDANDTLLLQLTNTSAYYMYLLLLLKSVVYFAIITCCLLRRTAFCCNGEKS **(SEQ ID NO: 36)**

【0437】 為增加抗PSMA caTCR與PSMA之結合，設計二價caTCR構築體。詳言之，產生編碼以下「同」二價caTCR構築體之核酸。

1. Ax2-caTCR-1 (其在本文中可替代地稱為「Ax2-caTCR」或「二價純系A caTCR-1」)為包含1個scFv及1個Fab之二價抗PSMA純系A caTCR。參見例如以下SEQ ID NO: 47。

METDTLLLWVLLLWVPGSTGQSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNSNRPSGVPDR
FSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDSSLSGYVFGTGTKVTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEVKK
PGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYC
ARSMGSSLYASSDVWGQGTLVTVSSGGGGSEVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYP
GDSDTRYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARSMGSSLYASSDVWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSS
KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRV
EPKSCEVKTDSTDHVKPKETENTKQPSKSCHKPKAIVHTEKVNMMSLTVLGLRMLFAKTVAVNFLLTAKLFFLRAKRSGSGAP
VKQTLNFDLLKLAGDVESNPGPMETDTLLLWVLLLWVPGSTGQSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQL
PGTAPKLLIYGNSNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDSSLSGYVFGTGTKVTVLGQPKANPTVTLFP
PSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADGSPVKAGVETTKPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTV
EKTVAPTECSPIKTDVITMDPKDNCSKDANDTLLLQLTNTSAYYMYLLLLLKSVVYFAIITCCLLRRTAFCCNGEKS **(SEQ ID NO: 47)**

2. Ax2-caTCR-2 (其在本文中可替代地稱為「二價純系A caTCR-2」)為包含2個Fab之二價抗PSMA純系A caTCR。參見例如以下SEQ ID NO: 48。

METDTLLLWVLLLWVPGSTGEVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRYSPS
FQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARSMGSSLYASSDVWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSEVQLVQSGAEVKKPG
ESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCAR
SMGSSLYASSDVWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS
GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCEVKTDSTDHVKPKETENTKQPSKSCHKPKAIVHTEKVNMM
SLTVLGLRMLFAKTVAVNFLLTAKLFFLRAKRSGSGAPVKQTLNFDLLKLAGDVESNPGPMETDTLLLWVLLLWVPGSTGQSV
LTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNSNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEA
DYYCQSYDSSLSGYVFGTGTKVTVLGGGGGSGGGGSQSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPK
LLIYGNSNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDSSLSGYVFGTGTKVTVLGQPKANPTVTLFPPSSEEL
QANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADGSPVKAGVETTKPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAP
TECSPIKTDVITMDPKDNCSKDANDTLLLQLTNTSAYYMYLLLLLKSVVYFAIITCCLLRRTAFCCNGEKS **(SEQ ID NO: 48)**

3. Bx2-caTCR-1 (其在本文中可替代地稱為「Bx2-caTCR」或「二

價純系B caTCR-1」)為包含1個scFv及1個Fab之二價抗PSMA純系B caTCR。參見例如以下SEQ ID NO: 49。

METDTLLLWVLLLWVPGSTGQAVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLMYSNNQRPSGVPDRF
SGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDDSLNGYVFGTGTKVTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEMKKP
GESLKISCKGSGYNFASYWVGWVRQMPGKGLEWMGTIYPDDSDTRYGPAFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCA
RDSYYGIDVWGQGTLVTVSSGGGGSEVQLVQSGAEMKKPGESLKISCKGSGYNFASYWVGWVRQMPGKGLEWMGTIYPDDSDT
RYGPAFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARDSYYGIDVWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA
LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCEVKT
DSTDHVKPKETENTKQPSKSCHKPKAIVHTEKVNMMSLTVLGLRMLFAKTVAVNFLLTAKLFFLRAKRSGSGAPVKQTLNFDL
LKLAGDVESNPGPMETDTLLLWVLLLWVPGSTGQAVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNI **(SEQ ID NO: 49)**

4. Bx2-caTCR-2 (其在本文中可替代地稱為「二價純系B caTCR-2」)為包含2個Fab之二價抗PSMA純系B caTCR。參見例如以下SEQ ID NO: 50。

METDTLLLWVLLLWVPGSTGEVQLVQSGAEMKKPGESLKISCKGSGYNFASYWVGWVRQMPGKGLEWMGTIYPDDSDTRYGPA
FQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARDSYYGIDVWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSEVQLVQSGAEMKKPGESLK
ISCKGSGYNFASYWVGWVRQMPGKGLEWMGTIYPDDSDTRYGPAFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARDSYY
GIDVWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV
VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCEVKTDSTDHVKPKETENTKQPSKSCHKPKAIVHTEKVNMMSLTVLGLR
MLFAKTVAVNFLLTAKLFFLRAKRSGSGAPVKQTLNFDLLKLAGDVESNPGPMETDTLLLWVLLLWVPGSTGQAVLTQPPSAS
GTPGQRVTISCSGSSSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLMYSNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDD
SLNGYVFGTGTKVTVLGGGGGSGGGGSQAVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLMYSNNQRP
SGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDDSLNGYVFGTGTKVTVLGQPKANPTVTLFPPSSEELQANKATLVCL
ISDFYPGAVTVAWKADGSPVKAGVETTKPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECSPIKTDV
ITMDPKDNCSKDANDTLLLQLTNTSAYYMYLLLLIKSVVYFAIITCCLLRRTAFCCNGEKS **(SEQ ID NO: 50)**

【0438】藉由用包含編碼caTCR構築體之核酸之病毒轉導初級人類T細胞產生表現Ax2-caTCR-1、Ax2-caTCR-2、Bx2-caTCR-1或Bx2-caTCR-2之T細胞。使用***實例7***中描述之方法評估經轉型T細胞之特徵及功能。此類T細胞表現編碼之caTCR構築體，增殖良好，重新引導T細胞之特異性，且展示陽性PSMA特異性細胞毒性/殺死腫瘤活性。

【0439】在兩種代表性腫瘤細胞殺死實驗中，產生表現Bx2-caTCR(亦即，Bx2-caTCR-1) (參見**圖6**)、Ax2-caTCR(亦即，Ax2-caTCR-1) (參見**圖6**及**7**)、Bx2-caTCR + A-CSR (參見**圖6**及**7**)、A-CAR(參見**圖6**及**7**)、Ax1-caTCR + B-CSR (參見**圖6**及**7**)、B-CAR (參見**圖7**)或Bx1-caTCR + A-CSR (參見**圖7**)之T細胞，且受體(caTCR或CAR)陽性T細胞百分比用經模擬轉導之T細胞標準化為60%。隨後，經模擬轉導之T細胞、表現caTCR之T細胞及表現抗PCMACAR之T細胞在2:1效應

細胞與目標細胞(E:T)比率(0.2M:0.1M，受體陽性效應:目標比率1.2:1)下培育16小時。使用以下三種PSMA$^+$目標細胞株：LNCaP、22RV1及 PC3-PMSA。腫瘤細胞殺死實驗之結果顯示於**圖6**及**7**中。簡言之，表現任一上列構築體之T細胞能夠引起PSMA特異性目標細胞溶解，而經模擬轉導之T細胞則不。

【0440】 另外，產生編碼下文描述之「異」二價caTCR構築體之核酸且用於轉導初級人類T細胞。使用***實例7***及當前實例中描述之方法表徵經轉導之caTCR-T細胞以評定經轉導之T細胞是否表現編碼之caTCR構築體，增殖良好，重新引導T細胞之特異性，及誘發PSMA特異性細胞毒性/腫瘤細胞殺死。

5. Ax1-Bx1-caTCR-1 (其在本文中可替代地稱為「純系A純系B caTCR-1」)為包含純系A scFv及純系B Fab之抗PSMA caTCR。參見例如以下SEQ ID NO: 91。

METDTLLLWVLLLWVPGSTGQSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNSNRPSGVPDR
FSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDSSLSGYVFGTGTKVTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEVKK
PGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYC
ARSMGSSLYASSDVWGQGTLVTVSSGGGGSEVQLVQSGAEMKKPGESLKISCKGSGYNFASYWVGWVRQMPGKGLEWMGTIYP
DDSDTRYGPAFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARDSYYGIDVWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTS
GGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKS
CEVKTDSTDHVKPKETENTKQPSKSCHKPKAIVHTEKVNMMSLTVLGLRMLFAKTVAVNFLLTAKLFFLRAKRSGSGAPVKQT
LNFDLLKLAGDVESNPGPMETDTLLLWVLLLWVPGSTGQAVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNTVNWYQQLPGTAP
KLLMYSNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDDSLNGYVFGTGTKVTVLGQPKANPTVTLFPPSSEE
LQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADGSPVKAGVETTKPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVA
PTECSPIKTDVITMDPKDNCSKDANDTLLLQLTNTSAYYMYLLLLLKSVVYFAIITCCLLRRTAFCCNGEKS **(SEQ ID NO: 91)**

6. Ax1-Bx1-caTCR-2 (其在本文中可替代地稱為「純系A純系B caTCR-2」)為包含純系A Fab及純系B Fab之抗PSMA caTCR。參見例如以下SEQ ID NO: 92。

METDTLLLWVLLLWVPGSTGEVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRYSPS
FQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARSMGSSLYASSDVWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSEVQLVQSGAEMKKPG
ESLKISCKGSGYNFASYWVGWVRQMPGKGLEWMGTIYPDDSDTRYGPAFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCAR
DSYYGIDVWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS
LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCEVKTDSTDHVKPKETENTKQPSKSCHKPKAIVHTEKVNMMSLTV
LGLRMLFAKTVAVNFLLTAKLFFLRAKRSGSGAPVKQTLNFDLLKLAGDVESNPGPMETDTLLLWVLLLWVPGSTGQSVLTQP
PSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNSNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYC
QSYDSSLSGYVFGTGTKVTVLGGGGGSGGGGSQAVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLMYS

NNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDDSLNGYVFGTGTKVTVLGQPKANPTVTLFPPSSEELQANKA
TLVCLISDFYPGAVTVAWKADGSPVKAGVETTKPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECSP
IKTDVITMDPKDNCSKDANDTLLLQLTNTSAYYMYLLLLLKSVVYFAIITCCLLRRTAFCCNGEKS **(SEQ ID NO: 92)**

實例11：表現具有caTCR及CSR受體之構築體組合之T細胞的產生及表徵

【0441】將編碼抗PSMA純系A嵌合信號傳導受體(CSR)或抗PSMA純系B CSR之核酸與編碼***實例10***中所述之單價或二價抗PSMA caTCR構築體之核酸融合以產生編碼多種caTCR+CSR構築體組合之全長核酸。包含全長核酸之病毒用於轉導初級人類T細胞，從而使得caTCR+CSR構築體組合在T細胞之表面上表現。

【0442】特定言之，設計編碼以下所列之抗PSMA CSR構築體之核酸且已產生許多。

<u>純系A-CSR-1A</u> (自N端至C端依序為：抗PSMA純系A scFv + myc標籤(粗體) + 來源於CD28之序列(加下劃線))

QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNSNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAE
DEADYYCQSYDSSLSGYVFGTGTKVTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYW
IGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARSMGSSLYASSDVWGQGTL
VTVSS**EQKLISEEDL**AAAIEVMYPPPYLDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPLFPGPSKPFWVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFW
<u>VRSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRS</u> **(SEQ ID NO: 55)**

<u>純系A-CSR-1B</u> (自N端至C端依序為：抗PSMA純系A scFv + 來源於CD28之序列(加下劃線))

QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNSNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAE
DEADYYCQSYDSSLSGYVFGTGTKVTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYW
IGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARSMGSSLYASSDVWGQGTL
VTVSSAAAIEVMYPPPYLDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPLFPGPSKPFWVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRLLH
<u>SDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRS</u> **(SEQ ID NO: 37)**

<u>純系A-CSR-2A</u> (自N端至C端依序為：抗PSMA純系A scFv + myc標籤(粗體) + 來源於4-1BB之序列(加下劃線))

QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNSNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAE
DEADYYCQSYDSSLSGYVFGTGTKVTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYW
IGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARSMGSSLYASSDVWGQGTL
VTVSS**EQKLISEEDL**<u>AAATGPADLSPGASSVTPPAPAREPGHSPQIISFFLALTSTALLFLLFFLTLRFSVVKRGRKKLLYIF
KQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCEL</u> **(SEQ ID NO: 56)**

<u>純系A-CSR-2B</u> (自N端至C端依序為：抗PSMA純系A scFv + 來源於4-1BB之序列(加下劃線))

QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNSNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAE
DEADYYCQSYDSSLSGYVFGTGTKVTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYW
IGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARSMGSSLYASSDVWGQGTL
VTVSSAAATGPADLSPGASSVTPPAPAREPGHSPQIISFFLALTSTALLFLLFFLTLRFSVVKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQT
TQEEDGCSCRFPEEEEGGCEL **(SEQ ID NO: 57)**

純系A-CSR-3A (自N端至C端依序為：抗PSMA純系A scFv + myc 標籤(粗體) + 來源於CD27之序列(加下劃線))

QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNSNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAE
DEADYYCQSYDSSLSGYVFGTGTKVTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYW
IGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARSMGSSLYASSDVWGQGTL
VTVSS**EQKLISEEDL**AAATGPTHLPYVSEMLEARTAGHMQTLADFRQLPARTLSTHWPPQRSLCSSDFIRILVIFSGMFLVFT
LAGALFLHQRRKYRSNKGESPVEPAEPCRYSCPREEEGSTIPIQEDYRKPEPACSP **(SEQ ID NO: 58)**

純系A-CSR-3B (自N端至C端依序為：抗PSMA純系A scFv + 來源於CD27之序列(加下劃線))

QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNSNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAE
DEADYYCQSYDSSLSGYVFGTGTKVTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYW
IGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARSMGSSLYASSDVWGQGTL
VTVSSAAATGPTHLPYVSEMLEARTAGHMQTLADFRQLPARTLSTHWPPQRSLCSSDFIRILVIFSGMFLVFTLAGALFLHQR
RKYRSNKGESPVEPAEPCRYSCPREEEGSTIPIQEDYRKPEPACSP **(SEQ ID NO: 59)**

純系A-CSR-4A (自N端至C端依序為：抗PSMA純系A scFv + myc 標籤(粗體) + 來源於CD30之序列(加下劃線))

QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNSNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAE
DEADYYCQSYDSSLSGYVFGTGTKVTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYW
IGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARSMGSSLYASSDVWGQGTL
VTVSS**EQKLISEEDL**AAATGAPPLGTQPDCNPTPENGEAPASTSPTQSLLVDSQASKTLPIPTSAPVALSSTGKPVLDAGPVL
FWVILVLVVVVGSSAFLLCHRRACRKRIRQKLHLCYPVQTSQPKLELVDSRPRRSSTQLRSGASVTEPVAEERGLMSQPLMET
CHSVGAAYLESLPLQDASPAGGPSSPRDLPEPRVSTEHTNNKIEKIYIMKADTVIVGTVKAELPEGRGLAGPAEPELEEELEA
DHTPHYPEQETEPPLGSCSDVMLSVEEEGKEDPLPTAASGK **(SEQ ID NO: 60)**

純系A-CSR-4B (自N端至C端依序為：抗PSMA純系A scFv + 來源於CD30之序列(加下劃線))

QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNSNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAE
DEADYYCQSYDSSLSGYVFGTGTKVTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYW
IGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARSMGSSLYASSDVWGQGTL
VTVSSAAATGAPPLGTQPDCNPTPENGEAPASTSPTQSLLVDSQASKTLPIPTSAPVALSSTGKPVLDAGPVLFWVILVLVVV
VGSSAFLLCHRRACRKRIRQKLHLCYPVQTSQPKLELVDSRPRRSSTQLRSGASVTEPVAEERGLMSQPLMETCHSVGAAYLE
SLPLQDASPAGGPSSPRDLPEPRVSTEHTNNKIEKIYIMKADTVIVGTVKAELPEGRGLAGPAEPELEEELEADHTPHYPEQE
TEPPLGSCSDVMLSVEEEGKEDPLPTAASGK **(SEQ ID NO: 61)**

純系A-CSR-5A (自N端至C端依序為：抗PSMA純系A scFv + myc 標籤(粗體) + 來源於OX40之序列(加下劃線))

QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNSNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAE
DEADYYCQSYDSSLSGYVFGTGTKVTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYW
IGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARSMGSSLYASSDVWGQGTL
VTVSS**EQKLISEEDL**AAATGDRDPPATQPQETQGPPARPITVQPTEAWPRTSQGPSTRPVEVPGGRAVAAILGLGLVLGLLGP
LAILLALYLLRRDQRLPPDAHKPPGGGSFRTPIQEEQADAHSTLAKI **(SEQ ID NO: 62)**

純系A-CSR-5B (自N端至C端依序為：抗PSMA純系A scFv + 來源

於OX40之序列(加下劃線))

QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNSNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAE
DEADYYCQSYDSSLSGYVFGTGTKVTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYW
IGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARSMGSSLYASSDVWGQGTL
VTVSS<u>AAATGDRDPPATQPQETQGPPARPITVQPTEAWPRTSQGPSTRPVEVPGGRAVAAILGLGLVLGLLGPLAILLALYLL
RRDQRLPPDAHKPPGGGSFRTPIQEEQADAHSTLAKI</u> **(SEQ ID NO: 63)**

<u>純系A-CSR-6A</u> (自N端至C端依序為：抗PSMA純系A scFv + myc 標籤(粗體) + CD8 TM及CD27 IC (加下劃線))

QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNSNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAE
DEADYYCQSYDSSLSGYVFGTGTKVTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYW
IGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARSMGSSLYASSDVWGQGTL
VTVSS**EQKLISEEDL**<u>AAATGTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSL
VITLYCQRRKYRSNKGESPVEPAEPCRYSCPREEEGSTIPIQEDYRKPEPACSP</u> **(SEQ ID NO: 64)**

<u>純系A-CSR-6B</u> (自N端至C端依序為：抗PSMA純系A scFv + CD8 TM及CD27 IC (加下劃線))

QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNSNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAE
DEADYYCQSYDSSLSGYVFGTGTKVTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYW
IGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARSMGSSLYASSDVWGQGTL
VTVSS<u>AAATGTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCQRRK
YRSNKGESPVEPAEPCRYSCPREEEGSTIPIQEDYRKPEPACSP</u> **(SEQ ID NO: 65)**

<u>純系A-CSR-7A</u> (自N端至C端依序為：抗PSMA純系A scFv + myc 標籤(粗體) + CD8 TM及CD30 IC (加下劃線))

QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNSNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAE
DEADYYCQSYDSSLSGYVFGTGTKVTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYW
IGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARSMGSSLYASSDVWGQGTL
VTVSS**EQKLISEEDL**<u>AAATGTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSL
VITLYCHRRACRKRIRQKLHLCYPVQTSQPKLELVDSRPRRSSTQLRSGASVTEPVAEERGLMSQPLMETCHSVGAAYLESLP
LQDASPAGGPSSPRDLPEPRVSTEHTNNKIEKIYIMKADTVIVGTVKAELPEGRGLAGPAEPELEEELEADHTPHYPEQETEP
PLGSCSDVMLSVEEEGKEDPLPTAASGK</u> **(SEQ ID NO: 66)**

<u>純系A-CSR-7B</u> (自N端至C端依序為：抗PSMA純系A scFv + CD8 TM及CD30 IC (加下劃線))

QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNSNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAE
DEADYYCQSYDSSLSGYVFGTGTKVTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYW
IGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARSMGSSLYASSDVWGQGTL
VTVSS<u>AAATGTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCHRRA
CRKRIRQKLHLCYPVQTSQPKLELVDSRPRRSSTQLRSGASVTEPVAEERGLMSQPLMETCHSVGAAYLESLPLQDASPAGGP
SSPRDLPEPRVSTEHTNNKIEKIYIMKADTVIVGTVKAELPEGRGLAGPAEPELEEELEADHTPHYPEQETEPPLGSCSDVML
SVEEEGKEDPLPTAASGK</u> **(SEQ ID NO: 67)**

<u>純系A-CSR-8A</u> (自N端至C端依序為：抗PSMA純系A scFv + myc 標籤(粗體) + CD8 TM及OX40 IC (加下劃線))

QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNSNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAE
DEADYYCQSYDSSLSGYVFGTGTKVTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYW
IGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARSMGSSLYASSDVWGQGTL
VTVSS**EQKLISEEDL**<u>AAATGTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSL
VITLYCALYLLRRDQRLPPDAHKPPGGGSFRTPIQEEQADAHSTLAKI</u> **(SEQ ID NO: 68)**

純系A-CSR-8B (自N端至C端依序為：抗PSMA純系A scFv + CD8 TM及OX40 IC (加下劃線))

QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNSNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAE
DEADYYCQSYDSSLSGYVFGTGTKVTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYW
IGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARSMGSSLYASSDVWGQGTL
VTVSSAAATGTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCALYL
LRRDQRLPPDAHKPPGGGSFRTPIQEEQADAHSTLAKI **(SEQ ID NO: 69)**

純系B-CSR-1A (自N端至C端依序為：抗PSMA純系B scFv + myc標籤(粗體) + 來源於CD28之序列(加下劃線))

QAVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLMYSNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSED
EADYYCAAWDDSLNGYVFGTGTKVTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEMKKPGESLKISCKGSGYNFASYWV
GWVRQMPGKGLEWMGIIYPDDSDTRYGPAFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARDSYYGIDVWGQGTLVTVSS
EQKLISEEDLAAAIEVMYPPPYLDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPLFPGPSKPFWVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKR
SRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRS **(SEQ ID NO: 70)**

純系B-CSR-1B (自N端至C端依序為：抗PSMA純系B scFv + 來源於CD28之序列(加下劃線))

QAVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLMYSNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSED
EADYYCAAWDDSLNGYVFGTGTKVTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEMKKPGESLKISCKGSGYNFASYWV
GWVRQMPGKGLEWMGIIYPDDSDTRYGPAFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARDSYYGIDVWGQGTLVTVSS
AAAIEVMYPPPYLDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPLFPGPSKPFWVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRLLHSDYMN
MTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRS **(SEQ ID NO: 38)**

純系B-CSR-2A (自N端至C端依序為：抗PSMA純系B scFv + myc標籤(粗體) + 來源於4-1BB之序列(加下劃線))

QAVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLMYSNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSED
EADYYCAAWDDSLNGYVFGTGTKVTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEMKKPGESLKISCKGSGYNFASYWV
GWVRQMPGKGLEWMGIIYPDDSDTRYGPAFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARDSYYGIDVWGQGTLVTVSS
EQKLISEEDLAAATGPADLSPGASSVTPPAPAREPGHSPQIISFFLALTSTALLFLLFFLTLRFSVVKRGRKKLLYIFKQPFM
RPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCEL **(SEQ ID NO: 71)**

純系B-CSR-2B (自N端至C端：抗PSMA純系B scFv + 來源於4-1BB之序列(加下劃線))

QAVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLMYSNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSED
EADYYCAAWDDSLNGYVFGTGTKVTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEMKKPGESLKISCKGSGYNFASYWV
GWVRQMPGKGLEWMGIIYPDDSDTRYGPAFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARDSYYGIDVWGQGTLVTVSS
AAATGPADLSPGASSVTPPAPAREPGHSPQIISFFLALTSTALLFLLFFLTLRFSVVKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEED
GCSCRFPEEEEGGCEL **(SEQ ID NO: 72)**

純系B-CSR-3A (自N端至C端依序為：抗PSMA純系B scFv + myc標籤(粗體) + 來源於CD27之序列(加下劃線))

QAVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLMYSNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSED
EADYYCAAWDDSLNGYVFGTGTKVTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEMKKPGESLKISCKGSGYNFASYWV
GWVRQMPGKGLEWMGIIYPDDSDTRYGPAFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARDSYYGIDVWGQGTLVTVSS
EQKLISEEDLAAATGPTHLPYVSEMLEARTAGHMQTLADFRQLPARTLSTHWPPQRSLCSSDFIRILVIFSGMFLVFTLAGAL
FLHQRRKYRSNKGESPVEPAEPCRYSCPREEEGSTIPIQEDYRKPEPACSP **(SEQ ID NO: 73)**

純系B-CSR-3B (自N端至C端依序為：抗PSMA純系B scFv + 來源於CD27之序列(加下劃線))

QAVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLMYSNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSED
EADYYCAAWDDSLNGYVFGTGTKVTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEMKKPGESLKISCKGSGYNFASYWV
GWVRQMPGKGLEWMGIIYPDDSDTRYGPAFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARDSYYGIDVWGQGTLVTVSS
AAATGPTHLPVVSEMLEARTAGHMQTLADFRQLPARTLSTHWPPQRSLCSSDFIRILVIFSGMFLVFTLAGALFLHQRRKYRS
NKGESPVEPAEPCRYSCPREEEGSTIPIQEDYRKPEPACSP **(SEQ ID NO: 74)**

純系B-CSR-4A (自N端至C端依序為：抗PSMA純系B scFv + myc標籤(粗體) + 來源於CD30之序列(加下劃線))

QAVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLMYSNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSED
EADYYCAAWDDSLNGYVFGTGTKVTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEMKKPGESLKISCKGSGYNFASYWV
GWVRQMPGKGLEWMGIIYPDDSDTRYGPAFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARDSYYGIDVWGQGTLVTVSS
EQKLISEEDLAAATGAPPLGTQPDCNPTPENGEAPASTSPTQSLLVDSQASKTLPIPTSAPVALSSTGKPVLDAGPVLFWVIL
VLVVVVGSSAFLLCHRRACRKRIRQKLHLCYPVQTSQPKLELVDSRPRRSSTQLRSGASVTEPVAEERGLMSQPLMETCHSVG
AAYLESLPLQDASPAGGPSSPRDLPEPRVSTEHTNNKIEKIYIMKADTVIVGTVKAELPEGRGLAGPAEPELEEELEADHTPH
YPEQETEPPLGSCSDVMLSVEEEGKEDPLPTAASGK **(SEQ ID NO: 75)**

純系B-CSR-4B (自N端至C端依序為：抗PSMA純系B scFv + 來源於CD30之序列(加下劃線))

QAVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLMYSNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSED
EADYYCAAWDDSLNGYVFGTGTKVTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEMKKPGESLKISCKGSGYNFASYWV
GWVRQMPGKGLEWMGIIYPDDSDTRYGPAFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARDSYYGIDVWGQGTLVTVSS
AAATGAPPLGTQPDCNPTPENGEAPASTSPTQSLLVDSQASKTLPIPTSAPVALSSTGKPVLDAGPVLFWVILVLVVVVGSSA
FLLCHRRACRKRIRQKLHLCYPVQTSQPKLELVDSRPRRSSTQLRSGASVTEPVAEERGLMSQPLMETCHSVGAAYLESLPLQ
DASPAGGPSSPRDLPEPRVSTEHTNNKIEKIYIMKADTVIVGTVKAELPEGRGLAGPAEPELEEELEADHTPHYPEQETEPPL
GSCSDVMLSVEEEGKEDPLPTAASGK **(SEQ ID NO: 76)**

純系B-CSR-5A (自N端至C端依序為：抗PSMA純系B scFv + myc標籤(粗體) + 來源於OX40之序列(加下劃線))

QAVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLMYSNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSED
EADYYCAAWDDSLNGYVFGTGTKVTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEMKKPGESLKISCKGSGYNFASYWV
GWVRQMPGKGLEWMGIIYPDDSDTRYGPAFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARDSYYGIDVWGQGTLVTVSS
EQKLISEEDLAAATGDRDPPATQPQETQGPPARPITVQPTEAWPRTSQGPSTRPVEVPGGRAVAAILGLGLVLGLLGPLAILL
ALYLLRRDQRLPPDAHKPPGGGSFRTPIQEEQADAHSTLAKI **(SEQ ID NO: 77)**

純系B-CSR-5B (自N端至C端依序為：抗PSMA純系B scFv + 來源於OX40之序列(加下劃線))

QAVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLMYSNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSED
EADYYCAAWDDSLNGYVFGTGTKVTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEMKKPGESLKISCKGSGYNFASYWV
GWVRQMPGKGLEWMGIIYPDDSDTRYGPAFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARDSYYGIDVWGQGTLVTVSS
AAATGDRDPPATQPQETQGPPARPITVQPTEAWPRTSQGPSTRPVEVPGGRAVAAILGLGLVLGLLGPLAILLALYLLRRDQR
LPPDAHKPPGGGSFRTPIQEEQADAHSTLAKI **(SEQ ID NO: 78)**

純系B-CSR-6A (自N端至C端依序為：抗PSMA純系B scFv + myc標籤(粗體) + CD8 TM及CD27 IC (加下劃線))

QAVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLMYSNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSED
EADYYCAAWDDSLNGYVFGTGTKVTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEMKKPGESLKISCKGSGYNFASYWV
GWVRQMPGKGLEWMGIIYPDDSDTRYGPAFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARDSYYGIDVWGQGTLVTVSS
EQKLISEEDLAAATGTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLY
CQRRKYRSNKGESPVEPAEPCRYSCPREEEGSTIPIQEDYRKPEPACSP **(SEQ ID NO: 79)**

純系B-CSR-6B (自N端至C端依序為：抗PSMA純系B scFv + CD8 TM及CD27 IC (加下劃線))

QAVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLMYSNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSED
EADYYCAAWDDSLNGYVFGTGTKVTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEMKKPGESLKISCKGSGYNFASYWV
GWVRQMPGKGLEWMGIIYPDDSDTRYGPAFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARDSYYGIDVWGQGTLVTVSS
AAATGTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCQRRKYRSNK
GESPVEPAEPCRYSCPREEEGSTIPIQEDYRKPEPACSP **(SEQ ID NO: 80)**

純系B-CSR-7A (自N端至C端依序為：抗PSMA純系B scFv + myc 標籤(粗體) + CD8 TM及CD30 IC (加下劃線))

QAVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLMYSNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSED
EADYYCAAWDDSLNGYVFGTGTKVTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEMKKPGESLKISCKGSGYNFASYWV
GWVRQMPGKGLEWMGIIYPDDSDTRYGPAFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARDSYYGIDVWGQGTLVTVSS
EQKLISEEDLAAATGTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLY
CHRRACRKRIRQKLHLCYPVQTSQPKLELVDSRPRRSSTQLRSGASVTEPVAEERGLMSQPLMETCHSVGAAYLESLPLQDAS
PAGGPSSPRDLPEPRVSTEHTNNKIEKIYIMKADTVIVGTVKAELPEGRGLAGPAEPELEEELEADHTPHYPEQETEPPLGSC
SDVMLSVEEEGKEDPLPTAASGK **(SEQ ID NO: 81)**

純系B-CSR-7B (自N端至C端依序為：抗PSMA純系B scFv + CD8 TM及CD30 IC (加下劃線))

QAVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLMYSNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSED
EADYYCAAWDDSLNGYVFGTGTKVTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEMKKPGESLKISCKGSGYNFASYWV
GWVRQMPGKGLEWMGIIYPDDSDTRYGPAFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARDSYYGIDVWGQGTLVTVSS
AAATGTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCHRRACRKRI
RQKLHLCYPVQTSQPKLELVDSRPRRSSTQLRSGASVTEPVAEERGLMSQPLMETCHSVGAAYLESLPLQDASPAGGPSSPRD
LPEPRVSTEHTNNKIEKIYIMKADTVIVGTVKAELPEGRGLAGPAEPELEEELEADHTPHYPEQETEPPLGSCSDVMLSVEEE
GKEDPLPTAASGK **(SEQ ID NO: 82)**

純系B-CSR-8A (自N端至C端依序為：抗PSMA純系B scFv + myc 標籤(粗體) + CD8 TM及OX40 IC (加下劃線))

QAVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLMYSNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSED
EADYYCAAWDDSLNGYVFGTGTKVTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEMKKPGESLKISCKGSGYNFASYWV
GWVRQMPGKGLEWMGIIYPDDSDTRYGPAFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARDSYYGIDVWGQGTLVTVSS
EQKLISEEDLAAATGTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLY
CALYLLRRDQRLPPDAHKPPGGGSFRTPIQEEQADAHSTLAKI **(SEQ ID NO: 83)**

純系B-CSR-8B (自N端至C端依序為：抗PSMA純系B scFv + CD8 TM及OX40 IC (加下劃線))

QAVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLMYSNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSED
EADYYCAAWDDSLNGYVFGTGTKVTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEMKKPGESLKISCKGSGYNFASYWV
GWVRQMPGKGLEWMGIIYPDDSDTRYGPAFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARDSYYGIDVWGQGTLVTVSS
AAATGTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCALYLLRRDQ
RLPPDAHKPPGGGSFRTPIQEEQADAHSTLAKI **(SEQ ID NO: 84)**

【0443】 設計編碼以下所列之caTCR + CSR構築體組合之核酸且已

產生此等核酸中之許多。

Ax1-caTCR + A-CSR-1A (Ax1-caTCR + P2A自我裂解肽(粗體) + 信號序列(斜體) +純系A-CSR-1A (加下劃線))

*METDTLLLWVLLLWVPGSTG*EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRYSPS
FQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARSMGSSLYASSDVWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL
GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCEVKTD
STDHVKPKETENTKQPSKSCHKPKAIVHTEKVNMMSLTVLGLRMLFAKTVAVNFLLTAKLFFLRAKRSGSGAPVKQTLNFDLL
KLAGDVESNPGP*METDTLLLWVLLLWVPGSTG*QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIY
GNSNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDSSLSGYVFGTGTKVTVLGQPKANPTVTLFPPSSEELQANK
ATLVCLISDFYPGAVTVAWKADGSPVKAGVETTKPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
PIKTDVITMDPKDNCSKDANDTLLLQLTNTSAYYMYLLLLLKSVVYFAIITCCLLRRTAFCCNGEKS**GSGATNFSLLKQAGDV
EENPGP***METDTLLLWVLLLWVPGSTG***QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNSNRP
SGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDSSLSGYVFGTGTKVTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQS
GAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASD
TAMYYCARSMGSSLYASSDVWGQGTLVTVSSEQKLISEEDLAAAIEVMYPPPYLDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPLFPGPSKP
FWVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRS **(SEQ ID NO: 85)**

A-CSR-1A + Ax1-caTCR (信號序列(斜體) +純系A-CSR-1A (加下劃線) + P2A自我裂解肽(斜體) + Ax1-caTCR)

*METDTLLLWVLLLWVPGSTG*QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNSNRPSGVPDR
FSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDSSLSGYVFGTGTKVTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEVKK
PGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYC
ARSMGSSLYASSDVWGQGTLVTVSSEQKLISEEDLAAAIEVMYPPPYLDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPLFPGPSKPFWVLVV
VGGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRS**GSGATNFSLLKQAGDVEENPG
P***METDTLLLWVLLLWVPGSTG***EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRYSP
SFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARSMGSSLYASSDVWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA
LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCEVKT
DSTDHVKPKETENTKQPSKSCHKPKAIVHTEKVNMMSLTVLGLRMLFAKTVAVNFLLTAKLFFLRAKRSGSGAPVKQTLNFDL
LKLAGDVESNPGP*METDTLLLWVLLLWVPGSTG*QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLI
YGNSNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDSSLSGYVFGTGTKVTVLGQPKANPTVTLFPPSSEELQAN
KATLVCLISDFYPGAVTVAWKADGSPVKAGVETTKPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTEC
SPIKTDVITMDPKDNCSKDANDTLLLQLTNTSAYYMYLLLLLKSVVYFAIITCCLLRRTAFCCNGEKS **(SEQ ID NO: 161)**

Ax1-caTCR + B-CSR-1A (Ax1-caTCR + P2A自我裂解肽(粗體) + 信號序列(斜體) +純系B-CSR-1A (加下劃線))

*METDTLLLWVLLLWVPGSTG*EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRYSPS
FQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARSMGSSLYASSDVWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL
GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCEVKTD
STDHVKPKETENTKQPSKSCHKPKAIVHTEKVNMMSLTVLGLRMLFAKTVAVNFLLTAKLFFLRAKRSGSGAPVKQTLNFDLL
KLAGDVESNPGP*METDTLLLWVLLLWVPGSTG*QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIY
GNSNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDSSLSGYVFGTGTKVTVLGQPKANPTVTLFPPSSEELQANK
ATLVCLISDFYPGAVTVAWKADGSPVKAGVETTKPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
PIKTDVITMDPKDNCSKDANDTLLLQLTNTSAYYMYLLLLLKSVVYFAIITCCLLRRTAFCCNGEKS**GSGATNFSLLKQAGDV
EENPGP***METDTLLLWVLLLWVPGSTG***QAVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLMYSNNQRPS
GVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDDSLNGYVFGTGTKVTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSG
AEMKKPGESLKISCKGSGYNFASYWVGWVRQMPGKGLEWMGTIYPDDSDTRYGPAFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDT
AMYYCARDSYYGIDVWGQGTLVTVSSEQKLISEEDLAAAIEVMYPPPYLDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPLFPGPSKPFWVLV
VVGGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRS **(SEQ ID NO: 86)**

B-CSR-1A + Ax1-caTCR (信號序列(斜體) +純系B-CSR-1A (加下劃線) + P2A自我裂解肽(斜體) + Ax1-caTCR)

*METDTLLLWVLLLWVPGSTG*QAVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLMYSNNQRPSGVPDRF
SGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDDSLNGYVFGTGTKVTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEMKKP
GESLKISCKGSGYNFASYWVGWVRQMPGKGLEWMGIIYPDDSDTRYGPAFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCA
RDSYYGIDVWGQGTLVTVSSEQKLISEEDLAAAIEVMYPPPYLDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPLFPGPSKPFWVLVVVGGVL
ACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRS**GSGATNFSLLKQAGDVEENPGP***METD*
*TLLLWVLLLWVPGSTG*EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRYSPSFQGQ
VTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARSMGSSLYASSDVWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV
KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCEVKTDSTDH
VKPKETENTKQPSKSCHKPKAIVHTEKVNMMSLTVLGLRMLFAKTVAVNFLLTAKLFFLRAKRSGSGAPVKQTLNFDLLKLAG
DVESNPGP*METDTLLLWVLLLWVPGSTG*QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNSN
RPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDSSLSGYVFGTGTKVTVLGQPKANPTVTLFPPSSEELQANKATLV
CLISDFYPGAVTVAWKADGSPVKAGVETTKPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECSPIKT
DVITMDPKDNCSKDANDTLLLQLTNTSAYYMYLLLLLKSVVYFAIITCCLLRRTAFCCNGEKS **(SEQ ID NO: 162)**

Bx1-caTCR + A-CSR-1A (Bx1-caTCR + P2A自我裂解肽(粗體) + 信號序列(斜體) +純系A-CSR-1A (加下劃線))

*METDTLLLWVLLLWVPGSTG*EVQLVQSGAEMKKPGESLKISCKGSGYNFASYWVGWVRQMPGKGLEWMGIIYPDDSDTRYGPA
FQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARDSYYGIDVWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV
KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCEVKTDSTDH
VKPKETENTKQPSKSCHKPKAIVHTEKVNMMSLTVLGLRMLFAKTVAVNFLLTAKLFFLRAKRSGSGAPVKQTLNFDLLKLAG
DVESNPGP*METDTLLLWVLLLWVPGSTG*QAVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLMYSNNQR
PSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDDSLNGYVFGTGTKVTVLGQPKANPTVTLFPPSSEELQANKATLVC
LISDFYPGAVTVAWKADGSPVKAGVETTKPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECSPIKTD
VITMDPKDNCSKDANDTLLLQLTNTSAYYMYLLLLLKSVVYFAIITCCLLRRTAFCCNGEKS**GSGATNFSLLKQAGDVEENPG**
P*METDTLLLWVLLLWVPGSTG*QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNSNRPSGVPD
RFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDSSLSGYVFGTGTKVTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEVK
KPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYY
CARSMGSSLYASSDVWGQGTLVTVSSEQKLISEEDLAAAIEVMYPPPYLDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPLFPGPSKPFWVLV
VVGGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRS **(SEQ ID NO: 87)**

A-CSR-1A + Bx1-caTCR (信號序列(斜體) +純系A-CSR-1A (加下劃線) + P2A自我裂解肽(斜體) + Bx1-caTCR)

*METDTLLLWVLLLWVPGSTG*QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNSNRPSGVPDR
FSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDSSLSGYVFGTGTKVTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEVKK
PGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYC
ARSMGSSLYASSDVWGQGTLVTVSSEQKLISEEDLAAAIEVMYPPPYLDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPLFPGPSKPFWVLVV
VGGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRS**GSGATNFSLLKQAGDVEENPG**
*METDTLLLWVLLLWVPGSTG*EVQLVQSGAEMKKPGESLKISCKGSGYNFASYWVGWVRQMPGKGLEWMGIIYPDDSDTRYGPA
FQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARDSYYGIDVWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV
KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCEVKTDSTDH
VKPKETENTKQPSKSCHKPKAIVHTEKVNMMSLTVLGLRMLFAKTVAVNFLLTAKLFFLRAKRSGSGAPVKQTLNFDLLKLAG
DVESNPGP*METDTLLLWVLLLWVPGSTG*QAVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLMYSNNQR
PSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDDSLNGYVFGTGTKVTVLGQPKANPTVTLFPPSSEELQANKATLVC
LISDFYPGAVTVAWKADGSPVKAGVETTKPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECSPIKTD
VITMDPKDNCSKDANDTLLLQLTNTSAYYMYLLLLLKSVVYFAIITCCLLRRTAFCCNGEKS **(SEQ ID NO: 163)**

Bx1-caTCR + B-CSR-1A (Bx1-caTCR + P2A自我裂解肽(粗體) + 信號序列(斜體) +純系B-CSR-1A (加下劃線))

*METDTLLLWVLLLWVPGSTG*EVQLVQSGAEMKKPGESLKISCKGSGYNFASYWVGWVRQMPGKGLEWMGTIYPDDSDTRYGPA
FQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARDSYYGIDVWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV
KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCEVKTDSTDH
VKPKETENTKQPSKSCHKPKAIVHTEKVNMMSLTVLGLRMLFAKTVAVNFLLTAKLFFLRAKRSGSGAPVKQTLNFDLLKLAG
DVESNPGP*METDTLLLWVLLLWVPGSTG*QAVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLMYSNNQR
PSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDDSLNGYVFGTGTKVTVLGQPKANPTVTLFPPSSEELQANKATLVC
LISDFYPGAVTVAWKADGSPVKAGVETTKPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECSPIKTD
VITMDPKDNCSKDANDTLLLQLTNTSAYYMYLLLLLKSVVYFAIITCCLLRRTAFCCNGEKS**GSGATNFSLLKQAGDVEENPG**
P*METDTLLLWVLLLWVPGSTG*QAVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLMYSNNQRPSGVPDR
FSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDDSLNGYVFGTGTKVTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEMKK
PGESLKISCKGSGYNFASYWVGWVRQMPGKGLEWMGTIYPDDSDTRYGPAFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYC
ARDSYYGIDVWGQGTLVTVSSEQKLISEEDLAAAIEVMYPPPYLDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPLFPGPSKPFWVLVVVGGV
LACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRS **(SEQ ID NO: 88)**

B-CSR-1A + Bx1-caTCR (信號序列(斜體) +純系A-CSR-1A (加下劃線) + P2A自我裂解肽(斜體) + Bx1-caTCR)

*METDTLLLWVLLLWVPGSTG*QAVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLMYSNNQRPSGVPDRF
SGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDDSLNGYVFGTGTKVTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEMKKP
GESLKISCKGSGYNFASYWVGWVRQMPGKGLEWMGTIYPDDSDTRYGPAFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCA
RDSYYGIDVWGQGTLVTVSSEQKLISEEDLAAAIEVMYPPPYLDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPLFPGPSKPFWVLVVVGGVL
ACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRS**GSGATNFSLLKQAGDVEENPGP***METD*
*TLLLWVLLLWVPGSTG*EVQLVQSGAEMKKPGESLKISCKGSGYNFASYWVGWVRQMPGKGLEWMGTIYPDDSDTRYGPAFQGQ
VTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARDSYYGIDVWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF
PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCEVKTDSTDHVKPK
ETENTKQPSKSCHKPKAIVHTEKVNMMSLTVLGLRMLFAKTVAVNFLLTAKLFFLRAKRSGSGAPVKQTLNFDLLKLAGDVES
NPGP*METDTLLLWVLLLWVPGSTG*QAVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLMYSNNQRPSGV
PDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDDSLNGYVFGTGTKVTVLGQPKANPTVTLFPPSSEELQANKATLVCLISD
FYPGAVTVAWKADGSPVKAGVETTKPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECSPIKTDVITM
DPKDNCSKDANDTLLLQLTNTSAYYMYLLLLLKSVVYFAIITCCLLRRTAFCCNGEKS **(SEQ ID NO: 164)**

Ax2-caTCR-1 + B-CSR-1A (自N端至C端：Ax2-caTCR + P2A自我裂解肽(粗體) + 信號序列(斜體) +純系A-CSR-1A (加下劃線))

*METDTLLLWVLLLWVPGSTG*QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNSNRPSGVPDR
FSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDSSLSGYVFGTGTKVTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEVKK
PGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYC
ARSMGSSLYASSDVWGQGTLVTVSSGGGGSEVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYP
GDSDTRYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARSMGSSLYASSDVWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSS
KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRV
EPKSCEVKTDSTDHVKPKETENTKQPSKSCHKPKAIVHTEKVNMMSLTVLGLRMLFAKTVAVNFLLTAKLFFLRAKRSGSGAP
VKQTLNFDLLKLAGDVESNPGP*METDTLLLWVLLLWVPGSTG*QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQL
PGTAPKLLIYGNSNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDSSLSGYVFGTGTKVTVLGQPKANPTVTLFP
PSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADGSPVKAGVETTKPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTV
EKTVAPTECSPIKTDVITMDPKDNCSKDANDTLLLQLTNTSAYYMYLLLLLKSVVYFAIITCCLLRRTAFCCNGEKS**GSGATN**
FSLLKQAGDVEENPGP*METDTLLLWVLLLWVPGSTG*QAVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKL
LMYSNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDDSLNGYVFGTGTKVTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLE
MAEVQLVQSGAEMKKPGESLKISCKGSGYNFASYWVGWVRQMPGKGLEWMGTIYPDDSDTRYGPAFQGQVTISADKSISTAYL
QWSSLKASDTAMYYCARDSYYGIDVWGQGTLVTVSSEQKLISEEDLAAAIEVMYPPPYLDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPLFP
GPSKPFWVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRS **(SEQ ID NO: 89)**

【0444】亦設計編碼以下及*表12* (以下再現)中以**粗體**列出之caTCR+CSR構築體組合的核酸。

【0445】編碼**B-CSR-1A + Ax2-caTCR-1**之核酸包含編碼(自5'至3')以下主要組分之序列：B-CSR-1A (SEQ ID NO: 70)、與SEQ ID NO: 133 (亦即，RAKRSGSGATNFSLLKQAGDVEENPGP)之P2A自裂解肽融

合之弗林裂解位點及包含SEQ ID NO: 47 (Ax2-caTCR-1)之多肽。

【0446】 編碼**Ax2-caTCR-1 + B-CSR-1B**之核酸包含編碼(自5'至3')以下之序列：包含SEQ ID NO: 47 (Ax2-caTCR-1)之多肽、SEQ ID NO: 132 (GSGATNFSLLKQAGDVEENPGP)之P2A自裂解肽及B-CSR-1B (SEQ ID NO: 38)。(亦參見以下再現之***表12***中第3行。)

【0447】 編碼**B-CSR-1B + Ax2-caTCR-1**之核酸包含編碼(自5'至3')以下之序列：B-CSR-1B (SEQ ID NO: 38)、與SEQ ID NO: 133之P2A自裂解肽融合之弗林裂解位點及包含SEQ ID NO: 47 (Ax2-caTCR-1)之多肽。(亦參見以下再現之***表12***中第4行。)

表12

由核酸編碼之 caTCR + CSR組合		**由核酸編碼之多肽中的組件次序 (自N端至C端)**	**示例性抗 PSMA caTCR**	**示例性抗 PSMA CSR**	**示例性連接子**
1	**Ax2-caTCR-1 + B-CSR-1A**	caTCR-連接子-CSR **(參見例如 SEQ ID NO: 89)**	Ax2-caTCR-1 **(SEQ ID NO: 47)**	B-CSR-1A **(SEQ ID NO: 70)**	P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 132)**
2	**B-CSR-1A + Ax2-caTCR-1**	CSR-連接子-caTCR **(參見例如段落 [0441])**	Ax2-caTCR-1 **(SEQ ID NO: 47)**	B-CSR-1A **(SEQ ID NO: 70)**	弗林蛋白酶裂解位點 + P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 133)**
3	**Ax2-caTCR-1 + B-CSR-1B**	caTCR-連接子-CSR **(參見例如段落 [0442])**	Ax2-caTCR-1 **(SEQ ID NO: 47)**	B-CSR-1B **(SEQ ID NO: 38)**	P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 132)**
4	**B-CSR-1B + Ax2-caTCR-1**	CSR-連接子-caTCR **(參見例如段落 [0443])**	Ax2-caTCR-1 **(SEQ ID NO: 47)**	B-CSR-1B **(SEQ ID NO: 38)**	弗林蛋白酶裂解位點 + P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 133)**
5	**Ax2-caTCR-1 + B-CSR-2A**	caTCR-連接子-CSR	Ax2-caTCR-1 **(SEQ ID NO: 47)**	B-CSR-2A **(SEQ ID NO: 71)**	P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 132)**
6	**B-CSR-2A + Ax2-caTCR-1**	CSR-連接子-caTCR	Ax2-caTCR-1 **(SEQ ID NO: 47)**	B-CSR-2A **(SEQ ID NO: 71)**	弗林蛋白酶裂解位點 + P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 133)**
7	**Ax2-caTCR-1**	caTCR-連接子-	Ax2-caTCR-1	B-CSR-2B	P2A自我裂解肽

由核酸編碼之 caTCR + CSR組合		由核酸編碼之多肽中的組件次序 (自N端至C端)	示例性抗 PSMA caTCR	示例性抗 PSMA CSR	示例性連接子
	+ B-CSR-2B	CSR	**(SEQ ID NO: 47)**	**(SEQ ID NO: 72)**	**(SEQ ID NO: 132)**
8	**B-CSR-2B + Ax2-caTCR-1**	CSR-連接子-caTCR	Ax2-caTCR-1 **(SEQ ID NO: 47)**	B-CSR-2B **(SEQ ID NO: 72)**	弗林蛋白酶裂解位點 + P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 133)**
9	**Ax2-caTCR-1 + B-CSR-3A**	caTCR-連接子-CSR	Ax2-caTCR-1 **(SEQ ID NO: 47)**	B-CSR-3A **(SEQ ID NO: 73)**	P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 132)**
10	**B-CSR-3A + Ax2-caTCR-1**	CSR-連接子-caTCR	Ax2-caTCR-1 **(SEQ ID NO: 47)**	B-CSR-3A **(SEQ ID NO: 73)**	弗林蛋白酶裂解位點 + P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 133)**
11	**Ax2-caTCR-1 + B-CSR-3B**	caTCR-連接子-CSR	Ax2-caTCR-1 **(SEQ ID NO: 47)**	B-CSR-3B **(SEQ ID NO: 74)**	P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 132)**
12	**B-CSR-3B + Ax2-caTCR-1**	CSR-連接子-caTCR	Ax2-caTCR-1 **(SEQ ID NO: 47)**	B-CSR-3B **(SEQ ID NO: 74)**	弗林蛋白酶裂解位點 + P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 133)**
13	**Ax2-caTCR-1 + B-CSR-4A**	caTCR-連接子-CSR	Ax2-caTCR-1 **(SEQ ID NO: 47)**	B-CSR-4A **(SEQ ID NO: 75)**	P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 132)**
14	**B-CSR-4A + Ax2-caTCR-1**	CSR-連接子-caTCR	Ax2-caTCR-1 **(SEQ ID NO: 47)**	B-CSR-4A **(SEQ ID NO: 75)**	弗林蛋白酶裂解位點 + P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 133)**
15	**Ax2-caTCR-1 + B-CSR-4B**	caTCR-連接子-CSR	Ax2-caTCR-1 **(SEQ ID NO: 47)**	B-CSR-4B **(SEQ ID NO: 76)**	P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 132)**
16	**B-CSR-4B + Ax2-caTCR-1**	CSR-連接子-caTCR	Ax2-caTCR-1 **(SEQ ID NO: 47)**	B-CSR-4B **(SEQ ID NO: 76)**	弗林蛋白酶裂解位點 + P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 133)**
17	**Ax2-caTCR-1 + B-CSR-5A**	caTCR-連接子-CSR	Ax2-caTCR-1 **(SEQ ID NO: 47)**	B-CSR-5A **(SEQ ID NO: 77)**	P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 132)**
18	**B-CSR-5A + Ax2-caTCR-1**	CSR-連接子-caTCR	Ax2-caTCR-1 **(SEQ ID NO: 47)**	B-CSR-5A **(SEQ ID NO: 77)**	弗林蛋白酶裂解位點 + P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 133)**
19	**Ax2-caTCR-1 + B-CSR-5B**	caTCR-連接子-CSR	Ax2-caTCR-1 **(SEQ ID NO: 47)**	B-CSR-5B **(SEQ ID NO: 78)**	P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 132)**
20	**B-CSR-5B +**	CSR-連接子-	Ax2-caTCR-1	B-CSR-5B	弗林蛋白酶裂解

由核酸編碼之 caTCR + CSR組合		由核酸編碼之多肽中的組件次序 (自N端至C端)	示例性抗 PSMA caTCR	示例性抗 PSMA CSR	示例性連接子
	Ax2-caTCR-1	caTCR	**(SEQ ID NO: 47)**	**(SEQ ID NO: 78)**	位點 + P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 133)**
21	**Ax2-caTCR-1 + B-CSR-6A**	caTCR-連接子-CSR	Ax2-caTCR-1 **(SEQ ID NO: 47)**	B-CSR-6A **(SEQ ID NO: 79)**	P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 132)**
22	**B-CSR-6A + Ax2-caTCR-1**	CSR-連接子-caTCR	Ax2-caTCR-1 **(SEQ ID NO: 47)**	B-CSR-6A **(SEQ ID NO: 79)**	弗林蛋白酶裂解位點 + P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 133)**
23	**Ax2-caTCR-1 + B-CSR-6B**	caTCR-連接子-CSR	Ax2-caTCR-1 **(SEQ ID NO: 47)**	B-CSR-6B **(SEQ ID NO: 80)**	P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 132)**
24	**B-CSR-6B + Ax2-caTCR-1**	CSR-連接子-caTCR	Ax2-caTCR-1 **(SEQ ID NO: 47)**	B-CSR-6B **(SEQ ID NO: 80)**	弗林蛋白酶裂解位點 + P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 133)**
25	**Ax2-caTCR-1 + B-CSR-7A**	caTCR-連接子-CSR	Ax2-caTCR-1 **(SEQ ID NO: 47)**	B-CSR-7A **(SEQ ID NO: 81)**	P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 132)**
26	**B-CSR-7A + Ax2-caTCR-1**	CSR-連接子-caTCR	Ax2-caTCR-1 **(SEQ ID NO: 47)**	B-CSR-7A **(SEQ ID NO: 81)**	弗林蛋白酶裂解位點 + P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 133)**
27	**Ax2-caTCR-1 + B-CSR-7B**	caTCR-連接子-CSR	Ax2-caTCR-1 **(SEQ ID NO: 47)**	B-CSR-7B **(SEQ ID NO: 82)**	P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 132)**
28	**B-CSR-7B + Ax2-caTCR-1**	CSR-連接子-caTCR	Ax2-caTCR-1 **(SEQ ID NO: 47)**	B-CSR-7B **(SEQ ID NO: 82)**	弗林蛋白酶裂解位點 + P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 133)**
29	**Ax2-caTCR-1 + B-CSR-8A**	caTCR-連接子-CSR	Ax2-caTCR-1 **(SEQ ID NO: 47)**	B-CSR-8A **(SEQ ID NO: 83)**	P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 132)**
30	**B-CSR-8A + Ax2-caTCR-1**	CSR-連接子-caTCR	Ax2-caTCR-1 **(SEQ ID NO: 47)**	B-CSR-8A **(SEQ ID NO: 83)**	弗林蛋白酶裂解位點 + P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 133)**
31	**Ax2-caTCR-1 + B-CSR-8B**	caTCR-連接子-CSR	Ax2-caTCR-1 **(SEQ ID NO: 47)**	B-CSR-8B **(SEQ ID NO: 84)**	P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 132)**
32	**B-CSR-8B + Ax2-caTCR-1**	CSR-連接子-caTCR	Ax2-caTCR-1 **(SEQ ID NO: 47)**	B-CSR-8B **(SEQ ID NO: 84)**	弗林蛋白酶裂解位點 + P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 133)**

由核酸編碼之 caTCR + CSR組合		由核酸編碼之多肽中的組件次序 (自N端至C端)	示例性抗 PSMA caTCR	示例性抗 PSMA CSR	示例性連接子
33	**Bx2-caTCR-1 + A-CSR-1A**	caTCR-連接子-CSR **(例如SEQ ID NO:90)**	Bx2-caTCR-1 **(SEQ ID NO: 49)**	A-CSR-1A **(SEQ ID NO: 55)**	P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 132)**
34	**A-CSR-1A + Bx2-caTCR-1**	CSR-連接子-caTCR	Bx2-caTCR-1 **(SEQ ID NO: 49)**	A-CSR-1A **(SEQ ID NO: 55)**	弗林蛋白酶裂解位點 + P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 133)**
35	**Bx2-caTCR-1 + A-CSR-1B**	caTCR-連接子-CSR	Bx2-caTCR-1 **(SEQ ID NO: 49)**	A-CSR-1B **(SEQ ID NO: 37)**	P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 132)**
36	**A-CSR-1B + Bx2-caTCR-1**	CSR-連接子-caTCR	Bx2-caTCR-1 **(SEQ ID NO: 49)**	A-CSR-1B **(SEQ ID NO: 37)**	弗林蛋白酶裂解位點 + P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 133)**
37	**Bx2-caTCR-1 + A-CSR-2A**	caTCR-連接子-CSR	Bx2-caTCR-1 **(SEQ ID NO: 49)**	A-CSR-2A **(SEQ ID NO: 56)**	P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 132)**
38	**A-CSR-2A + Bx2-caTCR-1**	CSR-連接子-caTCR	Bx2-caTCR-1 **(SEQ ID NO: 49)**	A-CSR-2A **(SEQ ID NO: 56)**	弗林蛋白酶裂解位點 + P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 133)**
39	**Bx2-caTCR-1 + A-CSR-2B**	caTCR-連接子-CSR	Bx2-caTCR-1 **(SEQ ID NO: 49)**	A-CSR-2B **(SEQ ID NO: 57)**	P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 132)**
40	**A-CSR-2B + Bx2-caTCR-1**	CSR-連接子-caTCR	Bx2-caTCR-1 **(SEQ ID NO: 49)**	A-CSR-2B **(SEQ ID NO: 57)**	弗林蛋白酶裂解位點 + P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 133)**
41	**Bx2-caTCR-1 + A-CSR-3A**	caTCR-連接子-CSR	Bx2-caTCR-1 **(SEQ ID NO: 49)**	A-CSR-3A **(SEQ ID NO: 58)**	P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 132)**
42	**A-CSR-3A + Bx2-caTCR-1**	CSR-連接子-caTCR	Bx2-caTCR-1 **(SEQ ID NO: 49)**	A-CSR-3A **(SEQ ID NO:58)**	弗林蛋白酶裂解位點 + P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 133)**
43	**Bx2-caTCR-1 + A-CSR-3B**	caTCR-連接子-CSR	Bx2-caTCR-1 **(SEQ ID NO: 49)**	A-CSR-3B **(SEQ ID NO: 59)**	P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 132)**
44	**A-CSR-3B + Bx2-caTCR-1**	CSR-連接子-caTCR	Bx2-caTCR-1 **(SEQ ID NO: 49)**	A-CSR-3B **(SEQ ID NO: 59)**	弗林蛋白酶裂解位點 + P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 133)**
45	**Bx2-caTCR-1 + A-CSR-4A**	caTCR-連接子-CSR	Bx2-caTCR-1 **(SEQ ID**	A-CSR-4A **(SEQ ID NO:**	P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 132)**

由核酸編碼之 caTCR + CSR組合		由核酸編碼之多肽中的組件次序 (自N端至C端)	示例性抗 PSMA caTCR	示例性抗 PSMA CSR	示例性連接子
			NO: 49)	**60)**	
46	**A-CSR-4A + Bx2-caTCR-1**	CSR-連接子-caTCR	Bx2-caTCR-1 **(SEQ ID NO: 49)**	A-CSR-4A **(SEQ ID NO: 60)**	弗林蛋白酶裂解位點 + P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 133)**
47	**Bx2-caTCR-1 + A-CSR-4B**	caTCR-連接子-CSR	Bx2-caTCR-1 **(SEQ ID NO: 49)**	A-CSR-4B **(SEQ ID NO: 61)**	P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 132)**
48	**A-CSR-4B + Bx2-caTCR-1**	CSR-連接子-caTCR	Bx2-caTCR-1 **(SEQ ID NO: 49)**	A-CSR-4B **(SEQ ID NO: 61)**	弗林蛋白酶裂解位點 + P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 133)**
49	**Bx2-caTCR-1 + A-CSR-5A**	caTCR-連接子-CSR	Bx2-caTCR-1 **(SEQ ID NO: 49)**	A-CSR-5A **(SEQ ID NO: 62)**	P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 132)**
50	**A-CSR-5A + Bx2-caTCR-1**	CSR-連接子-caTCR	Bx2-caTCR-1 **(SEQ ID NO: 49)**	A-CSR-5A **(SEQ ID NO:62)**	弗林蛋白酶裂解位點 + P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 133)**
51	**Bx2-caTCR-1 + A-CSR-5B**	caTCR-連接子-CSR	Bx2-caTCR-1 **(SEQ ID NO: 49)**	A-CSR-5B **(SEQ ID NO: 63)**	P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 132)**
52	**A-CSR-5B + Bx2-caTCR-1**	CSR-連接子-caTCR	Bx2-caTCR-1 **(SEQ ID NO: 49)**	A-CSR-5B **(SEQ ID NO: 63)**	弗林蛋白酶裂解位點 + P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 133)**
53	**Bx2-caTCR-1 + A-CSR-6A**	caTCR-連接子-CSR	Bx2-caTCR-1 **(SEQ ID NO: 49)**	A-CSR-6A **(SEQ ID NO:64)**	P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 132)**
54	**A-CSR-6A + Bx2-caTCR-1**	CSR-連接子-caTCR	Bx2-caTCR-1 **(SEQ ID NO: 49)**	A-CSR-6A **(SEQ ID NO: 64)**	弗林蛋白酶裂解位點 + P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 133)**
55	**Bx2-caTCR-1 + A-CSR-6B**	caTCR-連接子-CSR	Bx2-caTCR-1 **(SEQ ID NO: 49)**	A-CSR-6B **(SEQ ID NO: 65)**	P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 132)**
56	**A-CSR-6B + Bx2-caTCR-1**	CSR-連接子-caTCR	Bx2-caTCR-1 **(SEQ ID NO: 49)**	A-CSR-6B **(SEQ ID NO: 65)**	弗林蛋白酶裂解位點 + P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 133)**
57	**Bx2-caTCR-1 + A-CSR-7A**	caTCR-連接子-CSR	Bx2-caTCR-1 **(SEQ ID NO: 49)**	A-CSR-7A **(SEQ ID NO: 66)**	P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 132)**
58	**A-CSR-7A + Bx2-caTCR-1**	CSR-連接子-caTCR	Bx2-caTCR-1 **(SEQ ID**	A-CSR-7A **(SEQ ID NO:**	弗林蛋白酶裂解位點 + P2A自我裂

由核酸編碼之 caTCR + CSR組合		由核酸編碼之多肽中的組件次序 (自N端至C端)	示例性抗 PSMA caTCR	示例性抗 PSMA CSR	示例性連接子
			NO: 49)	**66)**	解肽 **(SEQ ID NO: 133)**
59	**Bx2-caTCR-1 + A-CSR-7B**	caTCR-連接子-CSR	Bx2-caTCR-1 **(SEQ ID NO: 49)**	A-CSR-7B **(SEQ ID NO: 67)**	P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 132)**
60	**A-CSR-7B + Bx2-caTCR-1**	CSR-連接子-caTCR	Bx2-caTCR-1 **(SEQ ID NO: 49)**	A-CSR-7B **(SEQ ID NO: 67)**	弗林蛋白酶裂解位點 + P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 133)**
61	**Bx2-caTCR-1 + A-CSR-8A**	caTCR-連接子-CSR	Bx2-caTCR-1 **(SEQ ID NO: 49)**	A-CSR-8A **(SEQ ID NO: 68)**	P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 132)**
62	**A-CSR-8A + Bx2-caTCR-1**	CSR-連接子-caTCR	Bx2-caTCR-1 **(SEQ ID NO: 49)**	A-CSR-8A **(SEQ ID NO: 68)**	弗林蛋白酶裂解位點 + P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 133)**
63	**Bx2-caTCR-1 + A-CSR-8B**	caTCR-連接子-CSR	Bx2-caTCR-1 **(SEQ ID NO: 49)**	A-CSR-8B **(SEQ ID NO: 69)**	P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 132)**
64	**A-CSR-8B + Bx2-caTCR-1**	CSR-連接子-caTCR	Bx2-caTCR-1 **(SEQ ID NO: 49)**	A-CSR-8B **(SEQ ID NO: 69)**	弗林蛋白酶裂解位點 + P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 133)**
65	**Ax2-caTCR-2 + B-CSR-1A**	caTCR-連接子-CSR	Ax2-caTCR-2 **(SEQ ID NO: 48)**	B-CSR-1A **(SEQ ID NO: 70)**	P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 132)**
66	**B-CSR-1A + Ax2-caTCR-2**	CSR-連接子-caTCR	Ax2-caTCR-2 **(SEQ ID NO: 48)**	B-CSR-1A **(SEQ ID NO: 70)**	弗林蛋白酶裂解位點 + P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 133)**
67	**Ax2-caTCR-2 + B-CSR-1B**	caTCR-連接子-CSR	Ax2-caTCR-2 **(SEQ ID NO: 48)**	B-CSR-1B **(SEQ ID NO: 38)**	P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 132)**
68	**B-CSR-1B + Ax2-caTCR-2**	CSR-連接子-caTCR	Ax2-caTCR-2 **(SEQ ID NO: 48)**	B-CSR-1B **(SEQ ID NO: 38)**	弗林蛋白酶裂解位點 + P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 133)**
69	**Ax2-caTCR-2 + B-CSR-2A**	caTCR-連接子-CSR	Ax2-caTCR-2 **(SEQ ID NO: 48)**	B-CSR-2A **(SEQ ID NO: 71)**	P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 132)**
70	**B-CSR-2A + Ax2-caTCR-2**	CSR-連接子-caTCR	Ax2-caTCR-2 **(SEQ ID NO: 48)**	B-CSR-2A **(SEQ ID NO: 71)**	弗林蛋白酶裂解位點 + P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 133)**
71	**Ax2-caTCR-2**	caTCR-連接子-	Ax2-caTCR-2	B-CSR-2B	P2A自我裂解肽

由核酸編碼之 caTCR + CSR組合		由核酸編碼之多肽中的組件次序(自N端至C端)	示例性抗 PSMA caTCR	示例性抗 PSMA CSR	示例性連接子
	+ B-CSR-2B	CSR	**(SEQ ID NO: 48)**	**(SEQ ID NO: 72)**	**(SEQ ID NO: 132)**
72	**B-CSR-2B + Ax2-caTCR-2**	CSR-連接子-caTCR	Ax2-caTCR-2 **(SEQ ID NO: 48)**	B-CSR-2B **(SEQ ID NO: 72)**	弗林蛋白酶裂解位點 + P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 133)**
73	**Ax2-caTCR-2 + B-CSR-3A**	caTCR-連接子-CSR	Ax2-caTCR-2 **(SEQ ID NO: 48)**	B-CSR-3A **(SEQ ID NO: 73)**	P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 132)**
74	**B-CSR-3A + Ax2-caTCR-2**	CSR-連接子-caTCR	Ax2-caTCR-2 **(SEQ ID NO: 48)**	B-CSR-3A **(SEQ ID NO: 73)**	弗林蛋白酶裂解位點 + P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 133)**
75	**Ax2-caTCR-2 + B-CSR-3B**	caTCR-連接子-CSR	Ax2-caTCR-2 **(SEQ ID NO: 48)**	B-CSR-3B **(SEQ ID NO: 74)**	P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 132)**
76	**B-CSR-3B + Ax2-caTCR-2**	CSR-連接子-caTCR	Ax2-caTCR-2 **(SEQ ID NO: 48)**	B-CSR-3B **(SEQ ID NO: 74)**	弗林蛋白酶裂解位點 + P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 133)**
77	**Ax2-caTCR-2 + B-CSR-4A**	caTCR-連接子-CSR	Ax2-caTCR-2 **(SEQ ID NO: 48)**	B-CSR-4A **(SEQ ID NO: 75)**	P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 132)**
78	**B-CSR-4A + Ax2-caTCR-2**	CSR-連接子-caTCR	Ax2-caTCR-2 **(SEQ ID NO: 48)**	B-CSR-4A **(SEQ ID NO: 75)**	弗林蛋白酶裂解位點 + P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 133)**
79	**Ax2-caTCR-2 + B-CSR-4B**	caTCR-連接子-CSR	Ax2-caTCR-2 **(SEQ ID NO: 48)**	B-CSR-4B **(SEQ ID NO: 76)**	P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 132)**
80	**B-CSR-4B + Ax2-caTCR-2**	CSR-連接子-caTCR	Ax2-caTCR-2 **(SEQ ID NO: 48)**	B-CSR-4B **(SEQ ID NO: 76)**	弗林蛋白酶裂解位點 + P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 133)**
81	**Ax2-caTCR-2 + B-CSR-5A**	caTCR-連接子-CSR	Ax2-caTCR-2 **(SEQ ID NO: 48)**	B-CSR-5A **(SEQ ID NO: 77)**	P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 132)**
82	**B-CSR-5A + Ax2-caTCR-2**	CSR-連接子-caTCR	Ax2-caTCR-2 **(SEQ ID NO: 48)**	B-CSR-5A **(SEQ ID NO: 77)**	弗林蛋白酶裂解位點 + P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 133)**
83	**Ax2-caTCR-2 + B-CSR-5B**	caTCR-連接子-CSR	Ax2-caTCR-2 **(SEQ ID NO: 48)**	B-CSR-5B **(SEQ ID NO: 78)**	P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 132)**
84	**B-CSR-5B +**	CSR-連接子-	Ax2-caTCR-2	B-CSR-5B	弗林蛋白酶裂解

由核酸編碼之 caTCR + CSR組合		由核酸編碼之多肽中的組件次序 (自N端至C端)	示例性抗 PSMA caTCR	示例性抗 PSMA CSR	示例性連接子
	Ax2-caTCR-2	caTCR	**(SEQ ID NO: 48)**	**(SEQ ID NO: 78)**	位點 + P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 133)**
85	**Ax2-caTCR-2 + B-CSR-6A**	caTCR-連接子-CSR	Ax2-caTCR-2 **(SEQ ID NO: 48)**	B-CSR-6A **(SEQ ID NO: 79)**	P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 132)**
86	**B-CSR-6A + Ax2-caTCR-2**	CSR-連接子-caTCR	Ax2-caTCR-2 **(SEQ ID NO: 48)**	B-CSR-6A **(SEQ ID NO: 79)**	弗林蛋白酶裂解位點 + P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 133)**
87	**Ax2-caTCR-2 + B-CSR-6B**	caTCR-連接子-CSR	Ax2-caTCR-2 **(SEQ ID NO: 48)**	B-CSR-6B **(SEQ ID NO: 80)**	P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 132)**
88	**B-CSR-6B + Ax2-caTCR-2**	CSR-連接子-caTCR	Ax2-caTCR-2 **(SEQ ID NO: 48)**	B-CSR-6B **(SEQ ID NO: 80)**	弗林蛋白酶裂解位點 + P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 133)**
89	**Ax2-caTCR-2 + B-CSR-7A**	caTCR-連接子-CSR	Ax2-caTCR-2 **(SEQ ID NO: 48)**	B-CSR-7A **(SEQ ID NO: 81)**	P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 132)**
90	**B-CSR-7A + Ax2-caTCR-2**	CSR-連接子-caTCR	Ax2-caTCR-2 **(SEQ ID NO: 48)**	B-CSR-7A **(SEQ ID NO: 81)**	弗林蛋白酶裂解位點 + P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 133)**
91	**Ax2-caTCR-2 + B-CSR-7B**	caTCR-連接子-CSR	Ax2-caTCR-2 **(SEQ ID NO: 48)**	B-CSR-7B **(SEQ ID NO: 82)**	P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 132)**
92	**B-CSR-7B + Ax2-caTCR-2**	CSR-連接子-caTCR	Ax2-caTCR-2 **(SEQ ID NO: 48)**	B-CSR-7B **(SEQ ID NO: 82)**	弗林蛋白酶裂解位點 + P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 133)**
93	**Ax2-caTCR-2 + B-CSR-8A**	caTCR-連接子-CSR	Ax2-caTCR-2 **(SEQ ID NO: 48)**	B-CSR-8A **(SEQ ID NO: 83)**	P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 132)**
94	**B-CSR-8A + Ax2-caTCR-2**	CSR-連接子-caTCR	Ax2-caTCR-2 **(SEQ ID NO: 48)**	B-CSR-8A **(SEQ ID NO: 83)**	弗林蛋白酶裂解位點 + P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 133)**
95	**Ax2-caTCR-2 + B-CSR-8B**	caTCR-連接子-CSR	Ax2-caTCR-2 **(SEQ ID NO: 48)**	B-CSR-8B **(SEQ ID NO: 84)**	P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 132)**
96	**B-CSR-8B + Ax2-caTCR-2**	CSR-連接子-caTCR	Ax2-caTCR-2 **(SEQ ID NO: 48)**	B-CSR-8B **(SEQ ID NO: 84)**	弗林蛋白酶裂解位點 + P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 133)**

由核酸編碼之 caTCR + CSR組合		由核酸編碼之多肽中的組件次序 (自N端至C端)	示例性抗 PSMA caTCR	示例性抗 PSMA CSR	示例性連接子
97	**Bx2-caTCR-2 + A-CSR-1A**	caTCR-連接子-CSR	Bx2-caTCR-2 **(SEQ ID NO: 50)**	A-CSR-1A **(SEQ ID NO: 55)**	P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 132)**
98	**A-CSR-1A + Bx2-caTCR-2**	CSR-連接子-caTCR	Bx2-caTCR-2 **(SEQ ID NO: 50)**	A-CSR-1A **(SEQ ID NO: 55)**	弗林蛋白酶裂解位點 + P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 133)**
99	**Bx2-caTCR-2 + A-CSR-1B**	caTCR-連接子-CSR	Bx2-caTCR-2 **(SEQ ID NO: 50)**	A-CSR-1B **(SEQ ID NO: 37)**	P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 132)**
100	**A-CSR-1B + Bx2-caTCR-2**	CSR-連接子-caTCR	Bx2-caTCR-2 **(SEQ ID NO: 50)**	A-CSR-1B **(SEQ ID NO: 37)**	弗林蛋白酶裂解位點 + P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 133)**
101	**Bx2-caTCR-2 + A-CSR-2A**	caTCR-連接子-CSR	Bx2-caTCR-2 **(SEQ ID NO: 50)**	A-CSR-2A **(SEQ ID NO: 56)**	P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 132)**
102	**A-CSR-2A + Bx2-caTCR-2**	CSR-連接子-caTCR	Bx2-caTCR-2 **(SEQ ID NO: 50)**	A-CSR-2A **(SEQ ID NO: 56)**	弗林蛋白酶裂解位點 + P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 133)**
103	**Bx2-caTCR-2 + A-CSR-2B**	caTCR-連接子-CSR	Bx2-caTCR-2 **(SEQ ID NO: 50)**	A-CSR-2B **(SEQ ID NO: 57)**	P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 132)**
104	**A-CSR-2B + Bx2-caTCR-2**	CSR-連接子-caTCR	Bx2-caTCR-2 **(SEQ ID NO: 50)**	A-CSR-2B **(SEQ ID NO: 57)**	弗林蛋白酶裂解位點 + P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 133)**
105	**Bx2-caTCR-2 + A-CSR-3A**	caTCR-連接子-CSR	Bx2-caTCR-2 **(SEQ ID NO: 50)**	A-CSR-3A **(SEQ ID NO: 58)**	P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 132)**
106	**A-CSR-3A + Bx2-caTCR-2**	CSR-連接子-caTCR	Bx2-caTCR-2 **(SEQ ID NO: 50)**	A-CSR-3A **(SEQ ID NO:58)**	弗林蛋白酶裂解位點 + P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 133)**
107	**Bx2-caTCR-2 + A-CSR-3B**	caTCR-連接子-CSR	Bx2-caTCR-2 **(SEQ ID NO: 50)**	A-CSR-3B **(SEQ ID NO: 59)**	P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 132)**
108	**A-CSR-3B + Bx2-caTCR-2**	CSR-連接子-caTCR	Bx2-caTCR-2 **(SEQ ID NO: 50)**	A-CSR-3B **(SEQ ID NO: 59)**	弗林蛋白酶裂解位點 + P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 133)**
109	**Bx2-caTCR-2 + A-CSR-4A**	caTCR-連接子-CSR	Bx2-caTCR-2 **(SEQ ID NO: 50)**	A-CSR-4A **(SEQ ID NO: 60)**	P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 132)**

由核酸編碼之 caTCR + CSR組合		由核酸編碼之多肽中的組件次序 (自N端至C端)	示例性抗 PSMA caTCR	示例性抗 PSMA CSR	示例性連接子
110	**A-CSR-4A + Bx2-caTCR-2**	CSR-連接子-caTCR	Bx2-caTCR-2 **(SEQ ID NO: 50)**	A-CSR-4A **(SEQ ID NO: 60)**	弗林蛋白酶裂解位點 + P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 133)**
111	**Bx2-caTCR-2 + A-CSR-4B**	caTCR-連接子-CSR	Bx2-caTCR-2 **(SEQ ID NO: 50)**	A-CSR-4B **(SEQ ID NO: 61)**	P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 132)**
112	**A-CSR-4B + Bx2-caTCR-2**	CSR-連接子-caTCR	Bx2-caTCR-2 **(SEQ ID NO: 50)**	A-CSR-4B **(SEQ ID NO: 61)**	弗林蛋白酶裂解位點 + P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 133)**
113	**Bx2-caTCR-2 + A-CSR-5A**	caTCR-連接子-CSR	Bx2-caTCR-2 **(SEQ ID NO: 50)**	A-CSR-5A **(SEQ ID NO: 62)**	P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 132)**
114	**A-CSR-5A + Bx2-caTCR-2**	CSR-連接子-caTCR	Bx2-caTCR-2 **(SEQ ID NO: 50)**	A-CSR-5A **(SEQ ID NO:62)**	弗林蛋白酶裂解位點 + P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 133)**
115	**Bx2-caTCR-2 + A-CSR-5B**	caTCR-連接子-CSR	Bx2-caTCR-2 **(SEQ ID NO: 50)**	A-CSR-5B **(SEQ ID NO: 63)**	P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 132)**
116	**A-CSR-5B + Bx2-caTCR-2**	CSR-連接子-caTCR	Bx2-caTCR-2 **(SEQ ID NO: 50)**	A-CSR-5B **(SEQ ID NO: 63)**	弗林蛋白酶裂解位點 + P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 133)**
117	**Bx2-caTCR-2 + A-CSR-6A**	caTCR-連接子-CSR	Bx2-caTCR-2 **(SEQ ID NO: 50)**	A-CSR-6A **(SEQ ID NO:64)**	P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 132)**
118	**A-CSR-6A + Bx2-caTCR-2**	CSR-連接子-caTCR	Bx2-caTCR-2 **(SEQ ID NO: 50)**	A-CSR-6A **(SEQ ID NO: 64)**	弗林蛋白酶裂解位點 + P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 133)**
119	**Bx2-caTCR-2 + A-CSR-6B**	caTCR-連接子-CSR	Bx2-caTCR-2 **(SEQ ID NO: 50)**	A-CSR-6B **(SEQ ID NO: 65)**	P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 132)**
120	**A-CSR-6B + Bx2-caTCR-2**	CSR-連接子-caTCR	Bx2-caTCR-2 **(SEQ ID NO: 50)**	A-CSR-6B **(SEQ ID NO: 65)**	弗林蛋白酶裂解位點 + P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 133)**
121	**Bx2-caTCR-2 + A-CSR-7A**	caTCR-連接子-CSR	Bx2-caTCR-2 **(SEQ ID NO: 50)**	A-CSR-7A **(SEQ ID NO: 66)**	P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 132)**
122	**A-CSR-7A + Bx2-caTCR-2**	CSR-連接子-caTCR	Bx2-caTCR-2 **(SEQ ID NO: 50)**	A-CSR-7A **(SEQ ID NO: 66)**	弗林蛋白酶裂解位點 + P2A自我裂解肽

由核酸編碼之 caTCR + CSR組合		由核酸編碼之多肽中的組件次序 (自N端至C端)	示例性抗 PSMA caTCR	示例性抗 PSMA CSR	示例性連接子
					(SEQ ID NO: 133)
123	**Bx2-caTCR-2 + A-CSR-7B**	caTCR-連接子-CSR	Bx2-caTCR-2 **(SEQ ID NO: 50)**	A-CSR-7B **(SEQ ID NO: 67)**	P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 132)**
124	**A-CSR-7B + Bx2-caTCR-2**	CSR-連接子-caTCR	Bx2-caTCR-2 **(SEQ ID NO: 50)**	A-CSR-7B **(SEQ ID NO: 67)**	弗林蛋白酶裂解位點 + P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 133)**
125	**Bx2-caTCR-2 + A-CSR-8A**	caTCR-連接子-CSR	Bx2-caTCR-2 **(SEQ ID NO: 50)**	A-CSR-8A **(SEQ ID NO: 68)**	P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 132)**
126	**A-CSR-8A + Bx2-caTCR-2**	CSR-連接子-caTCR	Bx2-caTCR-2 **(SEQ ID NO: 50)**	A-CSR-8A **(SEQ ID NO: 68)**	弗林蛋白酶裂解位點 + P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 133)**
127	**Bx2-caTCR-2 + A-CSR-8B**	caTCR-連接子-CSR	Bx2-caTCR-2 **(SEQ ID NO: 50)**	A-CSR-8B **(SEQ ID NO: 69)**	P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 132)**
128	**A-CSR-8B + Bx2-caTCR-2**	CSR-連接子-caTCR	Bx2-caTCR-2 **(SEQ ID NO: 50)**	A-CSR-8B **(SEQ ID NO: 69)**	弗林蛋白酶裂解位點 + P2A自我裂解肽 **(SEQ ID NO: 133)**

【0448】 編碼***表12***中第1-128行中之任一行之抗PSMA caTCR+抗PSMA CSR的單一核酸可進一步編碼一或多種信號肽(例如在編碼caTCR之鏈1及/或鏈2之序列上游及/或編碼抗PSMA CSR之序列上游)。雖然特定連接子在***表12***中之第1-128行中列出，但可使用替代連接子(參見例如***表6A***)。編碼***表12***中第1-128行中之任一行之抗PSMA caTCR+抗PSMA CSR的單一核酸可進一步編碼一或多種肽連接子(例如可裂解連接子)及/或肽標籤。參見例如***表6A及6B***。

【0449】 表現在此實例中描述之caTCR+CSR構築體組合中之一些構築體組合的T細胞藉由用包含對應核酸之病毒轉導初級人類T細胞產生，且使用***實例3***及***7***中所述之方法評估其特徵及功能。載有此類標籤之CSR構築體中的myc標籤用作表現標記物。此類T細胞表現編碼之caTCR

及CSR構築體，增殖良好，重新引導T細胞之特異性，且展示陽性PSMA特異性細胞毒性/殺死腫瘤活性。

【0450】 在實例10中描述之兩種代表性腫瘤細胞殺死實驗中，連同經模擬轉導之T細胞及經編碼caTCR之核酸轉導之T細胞一起，一些初級T細胞經編碼多種caTCR+CSR組合之核酸轉導且亦標準化為60%受體陽性，且與相同三種目標細胞株在2:1 E:T比率(受體陽性效應:目標比率1.2:1)下一起培育16小時。此等實驗之結果展示於**圖6**及**圖7**中，該等圖展現此等T細胞之陽性PSMA特異性細胞毒性。與表現單獨caTCR之T細胞相比，在大多數情況下表現抗PSMA caTCR與抗PSMA CSR之T細胞殺死較高百分比之PSMA+腫瘤細胞。

【0451】 在另一代表性腫瘤細胞殺死實驗中，經編碼Ax2-caTCR+B-CSR或Bx2-caTCR+A-CSR組合之核酸轉導之T細胞，連同表現包含SEQ ID NO: 29之胺基酸序列之抗PSMA CAR構築體或包含SEQ ID NO: 30之胺基酸序列之抗PSMA CAR構築體的T細胞一起，標準化為53%受體陽性，且與目標細胞在2:1 E:T比率(0.2M:0.1M，受體陽性效應:目標比率1.06:1)下一起培育16小時。使用兩種$PSMA^+$目標細胞株：LNCaP及PC3-PMSA。此腫瘤細胞殺死實驗之結果展示於**圖8**中，該圖展示此等T細胞之陽性PSMA特異性細胞毒性。另外，將此實驗重複實驗中之細胞短暫離心，且收集上清液用於Luminex分析以量測包括諸如IL-6之若干炎性細胞介素的多種細胞介素之釋放水準。結果表明經編碼caTCR+CSR之核酸轉導之T細胞分泌比經編碼CAR之核酸轉導之T細胞所分泌水平(資料未示出)低的水準之炎性細胞介素，包括IL-6。

【0452】 除腫瘤細胞殺死實驗之外，用表現構築體組合Ax1-caTCR

+ B-CSR (亦稱為Ax1-caTCR + B-CSR-1A，SEQ ID NO: 86)或Bx1-caTCR + A-CSR (亦稱為Bx1-caTCR + A-CSR-1A, SEQ ID NO: 87)之T細胞以及表現純系A CAR(SEQ ID NO:29)或純系B CAR(SEQ ID NO: 30)之T細胞進行如***實例7***中所述之基於螢光之流動式細胞量測術分析以評定T細胞增殖，該等T細胞均用經模擬轉導之T細胞標準化為50%受體陽性。LNCaP用作PSMA+目標細胞株且E:T比率為2:1 (0.1M/0.05M，受體陽性效應:目標比率1:1)。用CFSE染色T細胞。每7天用0.1M目標細胞再攻擊T細胞，多達4個週期(4次嚙合)。在各嚙合期之D3、D5及D7，藉由流動式細胞量測術檢查CFSE信號傳導。結果展示於**圖5**中，該圖展現兩種caTCR+CSR構築體組合以及CAR能夠經由抗原識別刺激T細胞增殖。

【0453】 使用表現***表12***中所示之caTCR+CSR構築體組合之T細胞重複上述實驗。

實施例之清單

1. 一種抗前列腺特異性膜抗原(PSMA)構築體，其包含特異性識別細胞表面結合之PSMA之胞外結構域的抗體部分，該胞外結構域包含SEQ ID NO: 44中所闡述之胺基酸序列。

2. 實施例1之抗PSMA構築體，其中該PSMA在癌細胞之表面上表現。

3. 實施例3之抗PSMA構築體，其中該癌細胞為前列腺癌細胞、腎細胞癌細胞、子宮癌細胞或肝癌細胞。

4. 實施例3之抗PSMA構築體，其中該癌細胞為前列腺癌細胞。

5. 實施例4之抗PSMA構築體，其中該前列腺癌細胞為激素難治性前列腺癌細胞或轉移性前列腺癌細胞。

6. 實施例3之抗PSMA構築體，其中該癌細胞為腎癌細胞。

7. 實施例6之抗PSMA構築體，其中該腎癌細胞為透明細胞腎細胞癌(CCRCC)細胞。

8. 實施例1至7中任一例之抗PSMA構築體，其中該PSMA在選自由以下組成之群之細胞的表面上表現：LNCaP、MDA PCa 2b、VCaP、22Rv1、Caki-1、HCC1482及HuH-7。

9. 實施例1至8中任一例之抗PSMA構築體，其中該抗體部分包含：

i)重鏈可變域(V_H)，其包括包含SEQ ID NO: 1-2中之任一者之胺基酸序列或包含至多約5個胺基酸取代之其變異體的CDR-H1、包含SEQ ID NO: 3-4中之任一者之胺基酸序列或包含至多約5個胺基酸取代之其變異體的CDR-H2及包含SEQ ID NO: 5-6中之任一者之胺基酸序列或包含至多約5個胺基酸取代之其變異體的CDR-H3；及

ii)輕鏈可變域(V_L)，其包括包含SEQ ID NO: 7-8中之任一者之胺基酸序列或包含至多約5個胺基酸取代之其變異體的CDR-L1、包含胺基酸序列GNS或SSN或包含約2個胺基酸取代之其變異體的CDR-L2及包含SEQ ID NO: 9-10中之任一者之胺基酸序列或包含至多約5個胺基酸取代之其變異體的CDR-L3。

10. 實施例9之抗PSMA構築體，其中該抗體部分包含：i) V_H，其包括包含SEQ ID NO: 1-2中之任一者之胺基酸序列的CDR-H1、包含SEQ ID NO: 3-4中之任一者之胺基酸序列的CDR-H2及包含SEQ ID NO: 5-6中之任一者之胺基酸序列的CDR-H3；及ii) V_L，其包括包含SEQ ID NO: 7-8中之任一者之胺基酸序列的CDR-L1、包含GNS或SNN之胺基酸序列的

CDR-L2及包含SEQ ID NO: 9-10中之任一者之胺基酸序列的CDR-L3。

11. 實施例9或10之抗PSMA構築體，其中該抗體部分包含

i) V_H，其包括包含SEQ ID NO: 1之胺基酸序列的CDR-H1、包含SEQ ID NO: 3之胺基酸序列的CDR-H2及包含SEQ ID NO: 5之胺基酸序列的CDR-H3；及

ii)輕鏈可變域(V_L)，其包括包含SEQ ID NO: 7之胺基酸序列的CDR-L1、包含胺基酸序列GNS之CDR-L2及包含SEQ ID NO: 9之胺基酸序列的CDR-L3。

12. 實施例9或10之抗PSMA構築體，其中該抗體部分包含

i) V_H，其包括包含SEQ ID NO: 2之胺基酸序列的CDR-H1、包含SEQ ID NO: 4之胺基酸序列的CDR-H2及包含SEQ ID NO: 6之胺基酸序列的CDR-H3；及

ii) V_L，其包括包含SEQ ID NO: 8之胺基酸序列的CDR-L1、包含胺基酸序列SNN之CDR-L2及包含SEQ ID NO: 10之胺基酸序列的CDR-L3。

13. 實施例1至8中任一例之抗PSMA構築體，其中該抗體部分包含SEQ ID NO: 16或17中闡述之重鏈可變域(V_H)之CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3及SEQ ID NO: 18或19中闡述之輕鏈可變域(V_L)之CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3。

14. 實施例13之抗PSMA構築體，其中該抗體部分包含SEQ ID NO: 16中闡述之V_H之CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3及SEQ ID NO: 18中闡述之V_L之CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3。

15. 實施例13之抗PSMA構築體，其中該抗體部分包含SEQ ID NO:

17中闡述之V_H之CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3及SEQ ID NO: 19中闡述之V_L之CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3。

16. 實施例1至8中任一例之抗PSMA構築體，其中該抗體部分包含：i)包含與SEQ ID NO: 16或17具有至少約85%序列一致性之胺基酸序列的V_H及ii)包含與SEQ ID NO: 18或19具有至少約85%序列一致性之胺基酸序列的V_L。

17. 實施例1至16中任一例之抗PSMA構築體，其中該抗體部分包含：i) 包含與SEQ ID NO: 16或17具有至少約90%序列一致性之胺基酸序列的V_H及ii)包含與SEQ ID NO: 18或19具有至少約90%序列一致性之胺基酸序列的V_L。

18. 實施例1至17中任一例之抗PSMA構築體，其中該抗體部分包含：i) 包含與SEQ ID NO: 16或17具有至少約95%序列一致性之胺基酸序列的V_H及ii)包含與SEQ ID NO: 18或19具有至少約95%序列一致性之胺基酸序列的V_L。

19. 實施例1至18之抗PSMA構築體，其中該抗體部分包含：包含SEQ ID NO: 16之胺基酸序列的V_H及包含SEQ ID NO: 18之胺基酸序列的V_L。

20. 實施例1至18之抗PSMA構築體，其中該抗體部分包含：包含SEQ ID NO: 17之胺基酸序列的V_H；及包含SEQ ID NO: 19之胺基酸序列的V_L。

21. 實施例1至8中任一例之抗PSMA構築體，其中該抗體部分包含：

i)包含SEQ ID NO: 1、3及5之胺基酸序列的重鏈可變域(V_H)及包含

SEQ ID NO: 7、GNS及SEQ ID NO: 9之胺基酸序列的輕鏈可變域(V_L)；或

ii)包含SEQ ID NO: 2、4及6之胺基酸序列的V_H及包含SEQ ID NO: 8、SSN及SEQ ID NO: 10之胺基酸序列的V_L。

22. 一種抗PSMA構築體，其包含與實施例19或實施例20之抗PSMA構築體競爭特異性結合於PSMA之抗體部分。

23. 實施例1至22中任一例之抗PSMA構築體，其中該特異性識別PSMA之抗體部分為嵌合、人類、部分人類化、完全人類化或半合成的。

24. 實施例1至23中任一例之抗PSMA構築體，其中該特異性識別PSMA之抗體部分為全長抗體、Fab、Fab'、$F(ab')_2$、Fv或單鏈Fv (scFv)。

25. 實施例24之抗PSMA構築體，其中該特異性識別PSMA之抗體部分為scFv。

26. 實施例25之抗PSMA構築體，其中該scFv包含SEQ ID NO: 20中闡述之胺基酸序列或與SEQ ID NO: 20具有至少85%、90%或95%序列一致性之胺基酸序列。

27. 實施例25之抗PSMA構築體，其中該scFv包含SEQ ID NO: 21中闡述之胺基酸序列或與SEQ ID NO: 21具有至少85%、90%或95%序列一致性之胺基酸序列。

28. 實施例24之抗PSMA構築體，其中該特異性識別PSMA之抗體部分為Fab或Fab'。

29. 實施例1至28中任一例之抗PSMA構築體，其中該特異性識別PSMA之抗體部分與Fc片段視情況經由連接子融合。

30. 實施例29之抗PSMA構築體，其中該Fc片段為人類IgG Fc片段。

31. 實施例30之抗PSMA構築體，其中該人類IgG為IgG1、IgG2、IgG3或IgG4。

32. 實施例1至23中任一例之抗PSMA構築體，其中該抗PSMA抗體部分為全長抗體。

33. 實施例30之抗PSMA構築體，其中該全長抗體包括包含SEQ ID NO: 39之胺基酸序列或與SEQ ID NO: 39具有至少85%序列一致性之胺基酸序列的重鏈及包含SEQ ID NO: 40之胺基酸序列或與SEQ ID NO: 40具有至少85%序列一致性之胺基酸序列的輕鏈。

34. 實施例30之抗PSMA構築體，其中該全長抗體包括包含與SEQ ID NO: 39具有至少90%序列一致性之胺基酸序列的重鏈及包含與SEQ ID NO: 40具有至少90%序列一致性之胺基酸序列的輕鏈。

35. 實施例30之抗PSMA構築體，其中該全長抗體包括包含與SEQ ID NO: 39具有至少95%序列一致性之胺基酸序列的重鏈及包含與SEQ ID NO: 40具有至少95%序列一致性之胺基酸序列的輕鏈。

36. 實施例30之抗PSMA構築體，其中該全長抗體包括包含與SEQ ID NO: 41具有至少85%序列一致性之胺基酸序列的重鏈及包含與SEQ ID NO: 42具有至少85%序列一致性之胺基酸的輕鏈。

37. 實施例30之抗PSMA構築體，其中該全長抗體包括包含與SEQ ID NO: 41具有至少90%序列一致性之胺基酸序列的重鏈及包含與SEQ ID NO: 42具有至少90%序列一致性之胺基酸的輕鏈。

38. 實施例30之抗PSMA構築體，其中該全長抗體包括包含與SEQ

ID NO: 41具有至少95%序列一致性之胺基酸序列的重鏈及包含與SEQ ID NO: 42具有至少95%序列一致性之胺基酸的輕鏈。

39. 實施例1至38中任一例之抗PSMA構築體，其中該構築體為單特異性的。

40. 實施例1至38中任一例之抗PSMA構築體，其中該構築體為多特異性的。

41. 實施例40之抗PSMA構築體，其中該構築體為雙特異性的。

42. 實施例40或41之抗PSMA構築體，其中該構築體為串聯scFv、雙價抗體(Db)、單鏈雙價抗體(scDb)、雙親和力再靶向(DART)抗體、F(ab')2、雙可變域(DVD)抗體、杵臼(KiH)抗體、錨栓(DNL)抗體、化學交聯抗體、雜多聚體抗體或異源結合抗體。

43. 實施例42之抗PSMA構築體，其中該構築體為包含兩個由肽連接子連接之scFv的串聯scFv。

44. 實施例40至43中任一例之抗PSMA構築體，其中該構築體進一步包含特異性識別第二抗原之第二抗體部分。

45. 實施例44之抗PSMA構築體，其中該第二抗原為T細胞表面上之抗原。

46. 實施例45之抗PSMA構築體，其中該第二抗原係選自由以下組成之群：CD3γ、CD3δ、CD3ε、CD3ζ、CD28、OX40、GITR、CD137、CD27、CD40L及HVEM。

47. 實施例46之抗PSMA構築體，其中該第二抗原為CD3ε。

48. 實施例47之抗PSMA構築體，其中該構築體為包含特異性識別PSMA之N端scFv及特異性識別CD3ε之C端scFv的串聯scFv。

49. 實施例48之抗PSMA構築體，其包含與SEQ ID NO: 25或26具有至少85%、90%、95%或100%序列一致性之胺基酸序列。

50. 實施例48之抗PSMA構築體，其包含與SEQ ID NO: 27或28具有至少85%、90%、95%或100%序列一致性之胺基酸序列。

51. 實施例45之抗PSMA構築體，其中該T細胞係選自由細胞毒性T細胞、輔助T細胞及自然殺手T細胞組成之群。

52. 實施例45至51中任一例之抗PSMA構築體，其中該抗PSMA構築體之表現藉由活化經工程改造之T細胞來誘導。

53. 實施例52之抗PSMA構築體，其中該經工程改造之T細胞為包含嵌合抗原受體(CAR)之T細胞。

54. 實施例53之抗PSMA構築體，其中該CAR特異性結合於PSMA。

55. 實施例53之抗PSMA構築體，其中該CAR結合於除PSMA外之抗原。

56. 實施例52之抗PSMA構築體，其中該經工程改造之T細胞為包含嵌合抗體-T細胞受體(TCR)構築體(caTCR)之T細胞。

57. 實施例56之抗PSMA構築體，其中該caTCR特異性結合於PSMA。

58. 實施例56之抗PSMA構築體，其中該caTCR結合於除PSMA外之抗原。

59. 實施例44之抗PSMA構築體，其中該第二抗原為B細胞、自然殺手細胞、樹突狀細胞、巨噬細胞、單核球或嗜中性白血球之表面上之抗原。

60. 實施例1至27中任一例之抗PSMA構築體，其中該構築體為包含以下之CAR：

(a)包含該抗PSMA抗體部分之胞外結構域；

(b)跨膜結構域；以及

(c)胞內信號傳導結構域。

61. 實施例60之抗PSMA構築體，其中該胞內信號傳導結構域包含來源於CD3ζ、TCRζ、FcRγ、FcRβ、CD3γ、CD3δ、CD3ε、CD5、CD22、CD79a、CD79b或CD66d之初級免疫細胞信號傳導序列。

62. 實施例61之抗PSMA構築體，其中該胞內信號傳導結構域進一步包含來源於CD28、4-1BB、ICOS或OX40之共刺激信號傳導序列。

63. 實施例60、61或62之抗PSMA構築體，其中該胞內信號傳導結構域包含來源於CD3ζ之初級免疫細胞信號傳導序列及來源於CD28之共刺激信號傳導序列。

64. 實施例60至63中任一例之抗PSMA構築體，其包含與SEQ ID NO: 29具有至少85%、90%、95%或100%序列一致性之胺基酸序列。

65. 實施例60至63中任一例之抗PSMA構築體，其包含與SEQ ID NO: 30具有至少85%、90%、95%或100%序列一致性之胺基酸序列。

66. 實施例1至23中任一例之抗PSMA構築體，其中該構築體為包含以下之caTCR：

(a)包含該抗PSMA抗體部分之胞外結構域；以及

(b)T細胞受體模組(TCRM)，其包括包含第一TCR跨膜結構域(TCR-TM)之第一TCR結構域(TCRD)及包含第二TCR-TM之第二TCRD，其中該TCRM促進至少一種TCR相關信號傳導分子之募集。

67. 實施例66之抗PSMA構築體，其中該第一TCR-TM來源於第一天然存在之TCR之跨膜結構域中的一者，且該第二TCR-TM來源於該第一天然存在之TCR之另一跨膜結構域。

68. 實施例67之抗PSMA構築體，其中該TCR-TM中之至少一者為非天然存在的。

69. 實施例68之抗PSMA構築體，其中該包含至少一個非天然存在之TCR-TM之TCRM相較於包含該第一天然存在之T細胞受體跨膜結構域之TCRM，增強至少一種TCR相關信號傳導分子之募集。

70. 實施例66或67之抗PSMA構築體，其中該第一TCR-TM及該第二TCR-TM為天然存在的。

71. 實施例66至70中任一例之抗PSMA構築體，其中該第一TCR-TM及該第二TCR-TM來源於γ/δ TCR，

視情況其中該第一TCR-TM來源於TCR γ鏈且該第二TCR-TM來源於TCR δ鏈，或

視情況其中該第一TCR-TM來源於TCR δ鏈且該第二TCR-TM來源於TCR γ鏈。

72. 實施例71之抗PSMA構築體，其中該構築體包括包含與SEQ ID NO: 31具有至少85%、90%、95%或100%序列一致性之胺基酸序列的第一多肽鏈及包含與SEQ ID NO: 32具有至少85%、90%、95%或100%序列一致性之胺基酸序列的第二多肽鏈。

73. 實施例71之抗PSMA構築體，其中該構築體包括包含與SEQ ID NO: 34具有至少85%、90%、95%或100%序列一致性之胺基酸序列的第一多肽鏈及包含與SEQ ID NO: 35具有至少85%、90%、95%或100%序列

一致性之胺基酸序列的第二多肽鏈。

74. 實施例71之抗PSMA構築體，其中該構築體包括包含與SEQ ID NO: 165具有至少85%、90%、95%或100%序列一致性之胺基酸序列的第一多肽鏈及包含與SEQ ID NO: 166具有至少85%、90%、95%或100%序列一致性之胺基酸序列的第二多肽鏈。

75. 實施例71之抗PSMA構築體，其中該構築體包括包含與SEQ ID NO: 167具有至少85%、90%、95%或100%序列一致性之胺基酸序列的第一多肽鏈及包含與SEQ ID NO: 168具有至少85%、90%、95%或100%序列一致性之胺基酸序列的第二多肽鏈。

76. 實施例71之抗PSMA構築體，其中該構築體包括包含與SEQ ID NO: 169具有至少85%、90%、95%或100%序列一致性之胺基酸序列的第一多肽鏈及包含與SEQ ID NO: 170具有至少85%、90%、95%或100%序列一致性之胺基酸序列的第二多肽鏈。

77. 實施例71之抗PSMA構築體，其中該構築體包括包含與SEQ ID NO: 171具有至少85%、90%、95%或100%序列一致性之胺基酸序列的第一多肽鏈及包含與SEQ ID NO: 172具有至少85%、90%、95%或100%序列一致性之胺基酸序列的第二多肽鏈。

78. 實施例71之抗PSMA構築體，其中該構築體包括包含與SEQ ID NO: 173具有至少85%、90%、95%或100%序列一致性之胺基酸序列的第一多肽鏈及包含與SEQ ID NO: 174具有至少85%、90%、95%或100%序列一致性之胺基酸序列的第二多肽鏈。

79. 實施例71之抗PSMA構築體，其中該構築體包括包含與SEQ ID NO: 175具有至少85%、90%、95%或100%序列一致性之胺基酸序列的第

一多肽鏈及包含與SEQ ID NO: 176具有至少85%、90%、95%或100%序列一致性之胺基酸序列的第二多肽鏈。

80. 實施例71之抗PSMA構築體，其中該構築體包括包含與SEQ ID NO: 177具有至少85%、90%、95%或100%序列一致性之胺基酸序列的第一多肽鏈及包含與SEQ ID NO: 178具有至少85%、90%、95%或100%序列一致性之胺基酸序列的第二多肽鏈。

81. 實施例71之抗PSMA構築體，其中該構築體包括包含與SEQ ID NO: 179具有至少85%、90%、95%或100%序列一致性之胺基酸序列的第一多肽鏈及包含與SEQ ID NO: 180具有至少85%、90%、95%或100%序列一致性之胺基酸序列的第二多肽鏈。

82. 實施例66至70中任一例之抗PSMA構築體，其中該第一TCR-TM及該第二TCR-TM來源於α/β TCR，

視情況其中該第一TCR-TM來源於TCR α鏈且該第二TCR-TM來源於TCR β鏈，或

視情況其中該第一TCR-TM來源於TCR β鏈且該第二TCR-TM來源於TCR α鏈。

83. 實施例66至82中任一例之抗PSMA構築體，其中該TCR相關信號傳導分子係選自由CD3δε、CD3γε及CD3ζζ組成之群。

84. 實施例66至83中任一例之抗PSMA構築體，其中該caTCR缺乏功能性初級免疫細胞信號傳導結構域。

85. 實施例1至23中任一例之抗PSMA構築體，其中該構築體為包含以下之嵌合信號傳導受體(CSR)：

i)能夠與PSMA結合或相互作用之配位體結合模組；

ii)跨膜模組；以及

iii)共刺激免疫細胞信號傳導模組，其能夠向效應細胞提供共刺激信號，

其中該配位體結合模組及該共刺激免疫細胞信號傳導模組並非來源於同一分子，且其中該CSR缺乏功能性初級免疫細胞信號傳導結構域。

86. 實施例85之抗PSMA構築體，其中該CSR缺乏任何初級免疫細胞信號傳導序列。

87. 實施例85或86之抗PSMA構築體，其中該配位體結合模組包含實施例1至25中任一例之抗PSMA構築體。

88. 實施例85至87中任一例之抗PSMA構築體，其中該CSR之該跨膜模組及該CSR之該共刺激免疫細胞信號傳導模組來自同一分子。

89. 實施例88之抗PSMA構築體，其中該分子係選自由以下組成之群：CD28、4-1BB (CD137)、OX40、CD30、CD27、CD40、PD-1、ICOS、淋巴細胞功能相關抗原-1 (LFA-1)、CD2、CD7、LIGHT、NKG2C、B7-H3及特異性結合CD83之配位體。

90. 實施例89之抗PSMA構築體，其中該分子係選自由以下組成之群：CD28、4-1BB (CD137)、OX40、CD30及CD27。

91. 實施例85至87中任一例之抗PSMA構築體，其中該CSR之該跨膜模組及該CSR之該共刺激免疫細胞信號傳導模組來自不同分子。

92. 實施例85至91中任一例之抗PSMA構築體，其中該CSR之該跨膜模組包含來源於CD28、CD3ε、CD3ζ、CD45、CD4、CD5、CD8、CD9、CD16、CD22、CD27、CD30、CD33、CD37、CD64、CD80、CD86、CD134、CD137、CD154、4-1BB、OX40或T細胞受體之α、β、

δ、γ或ζ鏈的跨膜結構域。

93. 實施例85至92中任一例之抗PSMA構築體，其中該CSR之該跨膜模組包含CD8、4-1BB、CD27、CD28、CD30或OX40之跨膜結構域。

94. 實施例93之抗PSMA構築體，其中該CSR之該跨膜模組包含與SEQ ID NO: 94-99中之任一者具有至少85%、90%、95%或100%序列一致性的序列。

95. 實施例85至94中任一例之抗PSMA構築體，其中該共刺激免疫細胞信號傳導模組來源於TCR之共刺激受體之胞內結構域。

96. 實施例95之抗PSMA構築體，其中該共刺激受體係選自由4-1BB、CD27、CD28、CD30、OX40、ICOS及CD40組成之群。

97. 實施例96之抗PSMA構築體，其中該CSR之該共刺激免疫細胞信號傳導模組包含與SEQ ID NO: 100-103及183中之任一者具有至少85%、90%、95%或100%序列一致性的序列。

98. 實施例85至97中任一例之抗PSMA構築體，其中該CSR之表現在活化經工程改造之T細胞時為誘導性的。

99. 實施例98之抗PSMA構築體，其中該經工程改造之T細胞為包含CAR之T細胞。

100. 實施例99之抗PSMA構築體，其中該CAR特異性結合於PSMA。

101. 實施例99之抗PSMA構築體，其中該CAR結合於除PSMA外之抗原。

102. 實施例98之抗PSMA構築體，其中該經工程改造之T細胞為包含caTCR之T細胞。

103. 實施例102之抗PSMA構築體，其中該caTCR特異性結合於PSMA。

104. 實施例102之抗PSMA構築體，其中該caTCR結合於除PSMA外之抗原。

105. 實施例85至104中任一例之抗PSMA構築體，其包含與SEQ ID NO: 3、55-69、93及184-186中之任一者具有至少85%、90%、95%或100%序列一致性之胺基酸序列。

106. 實施例105之抗PSMA構築體，其包含與SEQ ID NO: 37具有至少85%、90%、95%或100%序列一致性之胺基酸序列。

107. 實施例85至104中任一例之抗PSMA構築體，其包含與SEQ ID NO: 38、70-84、93及184-186中之任一者具有至少85%、90%、95%或100%序列一致性之胺基酸序列。

108. 實施例107之抗PSMA構築體，其包含與SEQ ID NO 38具有至少85%、90%、95%或100%序列一致性之胺基酸序列。

109. 實施例85至108中任一例之抗PSMA構築體，其包含信號肽。

110. 實施例109之抗PSMA構築體，其中該信號肽包含METDTLLLWVLLLWVPGSTG SEQ ID NO:128之序列。

111. 實施例1至42中任一例之抗PSMA構築體，其結合於效應分子。

112. 實施例111之抗PSMA構築體，其中該效應分子為選自由以下組成之群的治療劑：藥物、毒素、放射性同位素、蛋白質、肽及核酸。

113. 實施例112之抗PSMA構築體，其中該治療劑為藥物或毒素。

114. 實施例111之抗PSMA構築體，其中該效應分子為可偵測標記。

115. 一種效應細胞，其經編碼實施例60至65中任一例之抗PSMA CAR或實施例66至84中任一例之抗PSMA caTCR的一或多種核酸進行基因修飾。

116. 實施例115之效應細胞，其中編碼該抗PSMA CAR或抗PSMA caTCR之該一或多種核酸亦編碼包含結合目標抗原之配位體結合模組之CSR。

117. 實施例115之效應細胞，其經編碼包含結合目標抗原之配位體結合模組之CSR的一或多種其他核酸進行基因修飾。

118. 實施例116或117之效應細胞，其中該目標抗原為PSMA。

119. 實施例116或117之效應細胞，其中該目標抗原為除PSMA外之抗原。

120. 實施例115之效應細胞，其中編碼該抗PSMA CAR或抗PSMA caTCR之該一或多種核酸亦編碼包含結合目標抗原之第一scFv的串聯scFv。

121. 實施例115之效應細胞，其經編碼包含結合目標抗原之第一scFv之串聯scFv的一或多種其他核酸進行基因修飾。

122. 實施例120或121之效應細胞，其中該目標抗原為PSMA。

123. 實施例120或121之效應細胞，其中該目標為除PSMA外之抗原。

124. 一種效應細胞，其經編碼實施例43至59中任一例之抗PSMA串聯scFv或實施例85至110中任一例之抗PSMA CSR的一或多種核酸進行基因修飾。

125. 實施例124之效應細胞，其中編碼該抗PSMA串聯scFv或抗

PSMA CSR之該一或多種核酸亦編碼CAR。

126. 實施例124之效應細胞，其經編碼CAR之一或多種其他核酸進行基因修飾。

127. 實施例125或126之效應細胞，其中該CAR特異性結合PSMA。

128. 實施例125或126之效應細胞，其中該CAR特異性結合除PSMA外之抗原。

129. 實施例124之效應細胞，其中編碼該抗PSMA串聯scFv或抗PSMA CSR之該一或多種核酸亦編碼caTCR。

130. 實施例124之效應細胞，其經編碼caTCR之一或多種其他核酸進行基因修飾。

131. 實施例129或130之效應細胞，其中該caTCR特異性結合PSMA。

132. 實施例129或130之效應細胞，其中該caTCR特異性結合除PSMA外之抗原。

133. 實施例115至132中任一例之效應細胞，其中該效應細胞為免疫細胞。

134. 實施例133之效應細胞，其中該免疫細胞為T細胞。

135. 實施例122之效應細胞，其中該T細胞為細胞毒性T細胞、輔助T細胞或自然殺手T細胞。

136. 一種產生效應細胞之方法，其包含用編碼實施例60至65中任一例之抗PSMA CAR或實施例66至84中任一例之抗PSMA caTCR的一或多種核酸對細胞進行基因修飾。

137. 實施例136之方法，其中編碼該抗PSMA CAR或抗PSMA

caTCR之該一或多種核酸亦編碼包含結合目標抗原之配位體結合模組之CSR。

138. 實施例136之方法，其包含進一步用編碼包含結合目標抗原之配位體結合模組之CSR的一或多種其他核酸對該細胞進行基因修飾。

139. 實施例137或138之方法，其中該目標抗原為PSMA。

140. 實施例137或138之方法，其中該目標抗原為除PSMA外之抗原。

141. 實施例136之方法，其中編碼該抗PSMA CAR或抗PSMA caTCR之該一或多種核酸亦編碼包含結合目標抗原之第一scFv的串聯scFv。

142. 實施例136之方法，其包含進一步用編碼包含結合目標抗原之第一scFv之串聯scFv的一或多種其他核酸對該細胞進行基因修飾。

143. 實施例141或142之方法，其中該目標抗原為PSMA。

144. 實施例141或142之方法，其中該目標為除PSMA外之抗原。

145. 一種產生效應細胞之方法，其包含用編碼實施例37至53中任一例之抗PSMA串聯scFv或實施例85至110中任一例之抗PSMA CSR的一或多種核酸對細胞進行基因修飾。

146. 實施例145之方法，其中編碼該抗PSMA串聯scFv或抗PSMA CSR之該一或多種核酸亦編碼CAR。

147. 實施例145之方法，其包含進一步用編碼CAR之一或多種其他核酸對該細胞進行基因修飾。

148. 實施例146或147之方法，其中該CAR特異性結合PSMA。

149. 實施例146或147之方法，其中該CAR特異性結合除PSMA外之

抗原。

150. 實施例145之方法，其中編碼抗PSMA CAR或抗PSMA caTCR之該一或多種核酸亦編碼caTCR。

151. 實施例145之方法，其包含進一步用編碼caTCR之一或多種其他核酸對該細胞進行基因修飾。

152. 實施例150或151之方法，其中該caTCR特異性結合PSMA。

153. 實施例150或151之方法，其中該caTCR特異性結合除PSMA外之抗原。

154. 實施例136至153中任一例之方法，其中該效應細胞為免疫細胞。

155. 實施例154之方法，其中該免疫細胞為T細胞。

156. 實施例155之方法，其中該T細胞為細胞毒性T細胞、輔助T細胞或自然殺手T細胞。

157. 一種核酸，其編碼實施例1至110中任一例之抗PSMA構築體之多肽部分。

158. 一種載體，其包含實施例157之核酸。

159. 一種宿主細胞，其包含實施例157之核酸或158之載體。

160. 一種產生實施例1至59中任一例之抗PSMA構築體的方法，其包含在表現該抗PSMA構築體之條件下培養實施例159之宿主細胞，且回收由該宿主細胞產生之該抗PSMA構築體。

161. 一種醫藥組合物，其包含實施例1至59及111至113中任一例之抗PSMA構築體、實施例115至135中任一例之效應細胞、實施例157之核酸或實施例158之載體及醫藥學上可接受之載劑。

162. 一種套組，其包含實施例1至59及111至113中任一例之抗PSMA構築體、實施例115至135中任一例之效應細胞、實施例157之核酸或實施例158之載體及/或實施例159之宿主細胞。

163. 一種偵測樣品中之PSMA之方法，其包含使該樣品接觸實施例114之抗PSMA構築體，及偵測該標記之存在。

164. 實施例163之方法，其中該樣品包含表現PSMA之細胞。

165. 一種治療患有PSMA相關疾病或病症之個體的方法，其包含向該個體投與有效量之實施例161之醫藥組合物。

166. 一種治療患有PSMA相關疾病或病症之個體的方法，其包含向該個體投與經編碼實施例60至65中任一例之抗PSMA CAR或實施例66至84中任一例之抗PSMA caTCR的一或多種核酸進行基因修飾之效應細胞。

167. 實施例166之方法，其包含在投與前用該一或多種核酸對該效應細胞進行基因修飾。

168. 實施例167之方法，其中編碼該抗PSMA CAR或該抗PSMA caTCR之該一或多種核酸亦編碼CSR或串聯scFv。

169. 實施例167之方法，其包含進一步用編碼CSR或串聯scFv之一或多種其他核酸對該效應細胞進行基因修飾。

170. 實施例168或169之方法，其中該串聯scFv特異性結合PSMA。

171. 實施例168或169之方法，其中該串聯scFv特異性結合除PSMA外之抗原。

172. 實施例168或169之方法，其中該CSR特異性結合PSMA。

173. 實施例168或169之方法，其中該CSR特異性結合除PSMA外之抗原。

174. 一種治療患有PSMA相關疾病或病症之個體的方法，其包含向該個體投與經編碼實施例43至59中任一例之抗PSMA串聯scFv或實施例85至110中任一例之抗PSMA CSR的一或多種核酸進行基因修飾之效應細胞。

175. 實施例174之方法，其包含在投與前用該一或多種核酸對該效應細胞進行基因修飾。

176. 實施例175之方法，其中編碼該抗PSMA CSR或抗PSMA串聯scFv之該一或多種核酸亦編碼CAR或caTCR。

177. 實施例175之方法，其包含進一步用編碼CAR或caTCR之一或多種其他核酸對該效應細胞進行基因修飾。

178. 實施例176或177之方法，其中該CAR特異性結合PSMA。

179. 實施例176或177之方法，其中該CAR特異性結合除PSMA外之抗原。

180. 實施例176或177之方法，其中該caTCR特異性結合PSMA。

181. 實施例176或177之方法，其中該caTCR特異性結合除PSMA外之抗原。

182. 實施例166至181中任一例之方法，其中該效應細胞為免疫細胞。

183. 實施例182之方法，其中該免疫細胞為T細胞。

184. 實施例183之方法，其中該T細胞為細胞毒性T細胞、輔助T細胞或自然殺手T細胞。

185. 實施例166至184中任一例之方法，其中該方法進一步包含在對該效應細胞進行基因修飾及投與前自個體獲得效應細胞。

186. 實施例185之方法，其中該效應細胞所獲自之該個體為投與該經基因修飾之效應細胞的個體。

187. 實施例186之方法，其中該效應細胞所獲自之該個體不為投與該經基因修飾之效應細胞的個體。

188. 實施例187之方法，其中該經基因修飾之效應細胞與投與該經基因修飾之效應細胞的個體係同種異體的。

189. 實施例188之方法，其中該經基因修飾之效應細胞與投與該經基因修飾之效應細胞的個體係同基因型的。

190. 實施例188之方法，其中該經基因修飾之效應細胞與投與該經基因修飾之效應細胞的個體係異種的。

191. 實施例165至190中任一例之方法，其進一步包含向該個體施予其他療法。

192. 實施例165至191中任一例之方法，其中該PSMA相關疾病或病症為癌症。

193. 實施例192之方法，其中該癌症係選自由以下組成之群：前列腺癌、腎癌細胞、子宮癌及肝癌。

194. 實施例193之方法，其中該癌症為前列腺癌。

195. 實施例194之方法，其中該前列腺癌為激素難治性前列腺癌或轉移性前列腺癌。

196. 實施例193之方法，其中該癌症為腎癌。

197. 實施例196之方法，其中該腎癌為透明細胞腎細胞癌(CCRCC)。

198. 實施例165至197中任一例之方法，其中患有該PSMA相關疾病

或病症之該個體為哺乳動物。

199. 實施例198之方法，其中該哺乳動物為人類。

200. 一種診斷懷疑患有PSMA相關疾病或病症之個體的方法，其包含：

a)向該個體投與有效量之實施例114之抗PSMA構築體；以及

b)測定該個體中該標記之水準，其中該標記之水準超過臨限值水準指示該個體患有該PSMA相關疾病或病症。

201. 一種診斷懷疑患有PSMA相關疾病或病症之個體的方法，其包含：

a)使包含來源於該個體之細胞之樣品接觸實施例114之抗PSMA構築體；以及

b)測定該樣品中結合於該抗PSMA構築體之細胞之數目，其中結合於該抗PSMA構築體之細胞之數目的值超過臨限值水準指示該個體患有該PSMA相關疾病或病症。

202. 實施例200或201之方法，其中PSMA相關疾病或病症為癌症。

203. 實施例202之方法，其中該癌症係選自由以下組成之群：前列腺癌、腎癌細胞、子宮癌及肝癌。

204. 實施例203之方法，其中該癌症為前列腺癌。

205. 實施例204之方法，其中該前列腺癌為激素難治性前列腺癌或轉移性前列腺癌。

206. 實施例203之方法，其中該癌症為腎癌。

207. 實施例206之方法，其中該腎癌為透明細胞腎細胞癌(CCRCC)。

208. 實施例200至207中任一例之方法，其中該懷疑患有與PSMA表現、異常表現及/或異常活性相關之疾病或病症的個體為哺乳動物。

209. 實施例208之方法，其中該哺乳動物為人類。

【序列表】

<110> 美商優瑞科生物技術公司(Eureka Therapeutics, Inc.)

<120> 靶向前列腺-特異性膜抗原(PSMA)之構築體及其用途

<130> 75004-20015.41

<140> TW 108121155
<141> 2019-06-18

<150> US 62/686,605
<151> 2018-06-18

<160> 186

<170> FastSEQ for Windows Version 4.0

<210> 1
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 1
Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr Trp
 1   5

<210> 2
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 2
Gly Tyr Asn Phe Ala Ser Tyr Trp
 1   5

<210> 3
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 3
Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr
 1   5

<210> 4
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 4
Ile Tyr Pro Asp Asp Ser Asp Thr
 1   5

<210> 5
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 5
Ala Arg Ser Met Gly Ser Ser Leu Tyr Ala Ser Ser Asp Val
 1   5   10

<210> 6
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 6
Ala Arg Asp Ser Tyr Tyr Gly Ile Asp Val
 1   5   10

<210> 7
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 7
Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly Tyr Asp
 1   5

<210> 8
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 8
Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Thr
 1   5

<210> 9
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 9
Gln Ser Tyr Asp Ser Ser Leu Ser Gly Tyr Val
 1   5   10

<210> 10
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 10

Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Asn Gly Tyr Val
1 5 10

<210> 11
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> VARIANT
<222> 3
<223> Xaa = S或N

<220>
<221> VARIANT
<222> 5
<223> Xaa = T或A

<400> 11
Gly Tyr Xaa Phe Xaa Ser Tyr Trp
1 5

<210> 12
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> VARIANT
<222> 4
<223> Xaa = G或D

<400> 12
Ile Tyr Pro Xaa Asp Ser Asp Thr
1 5

<210> 13
<211> 14

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> VARIANT
<222> 3
<223> Xaa = S或不存在

<220>
<221> VARIANT
<222> 4
<223> Xaa = M或不存在

<220>
<221> VARIANT
<222> 5
<223> Xaa = G或不存在

<220>
<221> VARIANT
<222> 6
<223> Xaa = S或不存在

<220>
<221> VARIANT
<222> 7
<223> Xaa = S或D

<220>
<221> VARIANT
<222> 8
<223> Xaa = L或S

<220>
<221> VARIANT
<222> 10
<223> Xaa = A或Y

<220>
<221> VARIANT
<222> 11
<223> Xaa = S或G

<220>
<221> VARIANT

<222> 12
<223> Xaa = S或I

<400> 13
Ala Arg Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Tyr Xaa Xaa Xaa Asp Val
 1   5   10

<210> 14
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> VARIANT
<222> 6
<223> Xaa = A或S

<220>
<221> VARIANT
<222> 7
<223> Xaa = G或N

<220>
<221> VARIANT
<222> 8
<223> Xaa = Y或T

<220>
<221> VARIANT
<222> 9
<223> Xaa = D或不存在

<400> 14
Ser Ser Asn Ile Gly Xaa Xaa Xaa Xaa
 1   5

<210> 15
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> VARIANT
<222> 1
<223> Xaa = Q或A

<220>
<221> VARIANT
<222> 2
<223> Xaa = S或A

<220>
<221> VARIANT
<222> 3
<223> Xaa = Y或W

<220>
<221> VARIANT
<222> 5
<223> Xaa = S或D

<220>
<221> VARIANT
<222> 8
<223> Xaa = S或N

<400> 15
Xaa Xaa Xaa Asp Xaa Ser Leu Xaa Gly Tyr Val
 1   5   10

<210> 16
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 16
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
 1   5   10   15
Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr
            20   25   30
Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
        35   40   45
Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe
    50   55   60

```
Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80
Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ala Arg Ser Met Gly Ser Ser Leu Tyr Ala Ser Ser Asp Val Trp Gly
            100                 105                 110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 17
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 17

```
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Met Lys Lys Pro Gly Glu
 1               5                  10                  15
Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Asn Phe Ala Ser Tyr
            20                  25                  30
Trp Val Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45
Gly Thr Ile Tyr Pro Asp Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Gly Pro Ala Phe
    50                  55                  60
Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80
Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ala Arg Asp Ser Tyr Tyr Gly Ile Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu
            100                 105                 110
Val Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 18
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 18

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

```
Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly
            20                  25                  30
Tyr Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
        35                  40                  45
Leu Ile Tyr Gly Asn Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
    50                  55                  60
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu
65                  70                  75                  80
Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser Ser
                85                  90                  95
Leu Ser Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
            100                 105                 110
```

<210> 19
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

```
<400> 19
Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
 1               5                  10                  15
Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
            20                  25                  30
Thr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
        35                  40                  45
Met Tyr Ser Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
    50                  55                  60
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln
65                  70                  75                  80
Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu
                85                  90                  95
Asn Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
            100                 105                 110
```

<210> 20
<211> 254
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 20

```
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln
 1               5                  10                  15
Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly
            20                  25                  30
Tyr Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
        35                  40                  45
Leu Ile Tyr Gly Asn Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
    50                  55                  60
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu
65                  70                  75                  80
Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser Ser
                85                  90                  95
Leu Ser Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
            100                 105                 110
Ser Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
        115                 120                 125
Ser Leu Glu Met Ala Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val
    130                 135                 140
Lys Lys Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr
145                 150                 155                 160
Ser Phe Thr Ser Tyr Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys
                165                 170                 175
Gly Leu Glu Trp Met Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg
            180                 185                 190
Tyr Ser Pro Ser Phe Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser
        195                 200                 205
Ile Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr
    210                 215                 220
Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Met Gly Ser Ser Leu Tyr Ala Ser
225                 230                 235                 240
Ser Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
                245                 250
```

<210> 21
<211> 249
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 21

```
Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
 1               5                  10                  15
Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
            20                  25                  30
Thr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
```

```
        35                  40                  45
Met Tyr Ser Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
    50                  55                  60
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln
65                  70                  75                  80
Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu
                85                  90                  95
Asn Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Ser
            100                 105                 110
Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
        115                 120                 125
Leu Glu Met Ala Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Met Lys
    130                 135                 140
Lys Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Asn
145                 150                 155                 160
Phe Ala Ser Tyr Trp Val Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly
                165                 170                 175
Leu Glu Trp Met Gly Thr Ile Tyr Pro Asp Asp Ser Asp Thr Arg Tyr
            180                 185                 190
Gly Pro Ala Phe Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile
        195                 200                 205
Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala
    210                 215                 220
Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Ser Tyr Tyr Gly Ile Asp Val Trp Gly
225                 230                 235                 240
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
                245
```

<210> 22
<211> 222
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 22

```
Ala Ala Ala Ile Glu Val Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Leu Asp Asn Glu
 1               5                  10                  15
Lys Ser Asn Gly Thr Ile Ile His Val Lys Gly Lys His Leu Cys Pro
            20                  25                  30
Ser Pro Leu Phe Pro Gly Pro Ser Lys Pro Phe Trp Val Leu Val Val
        35                  40                  45
Val Gly Gly Val Leu Ala Cys Tyr Ser Leu Leu Val Thr Val Ala Phe
    50                  55                  60
Ile Ile Phe Trp Val Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu His Ser Asp
65                  70                  75                  80
```

```
Tyr Met Asn Met Thr Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr
                85                  90                  95
Gln Pro Tyr Ala Pro Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser Arg Val
            100                 105                 110
Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn
        115                 120                 125
Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val
    130                 135                 140
Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg
145                 150                 155                 160
Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys
                165                 170                 175
Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg
            180                 185                 190
Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys
        195                 200                 205
Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
    210                 215                 220
```

<210> 23
<211> 225
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 23

```
Thr Gly Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr
 1               5                  10                  15
Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala
            20                  25                  30
Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile
        35                  40                  45
Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser
    50                  55                  60
Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr
65                  70                  75                  80
Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu
                85                  90                  95
Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu
            100                 105                 110
Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln
        115                 120                 125
Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu
    130                 135                 140
Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly
```

145 150 155 160
Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln
165 170 175
Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu
180 185 190
Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr
195 200 205
Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro
210 215 220
Arg
225

<210> 24
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 24
Ser Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Glu Met Ala
20

<210> 25
<211> 510
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 25
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15
Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly
20 25 30
Tyr Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
35 40 45
Leu Ile Tyr Gly Asn Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu
65 70 75 80
Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser Ser

```
                85                  90                  95
Leu Ser Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
            100                 105                 110
Ser Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
        115                 120                 125
Ser Leu Glu Met Ala Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val
    130                 135                 140
Lys Lys Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr
145                 150                 155                 160
Ser Phe Thr Ser Tyr Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys
                165                 170                 175
Gly Leu Glu Trp Met Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg
            180                 185                 190
Tyr Ser Pro Ser Phe Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser
        195                 200                 205
Ile Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr
    210                 215                 220
Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Met Gly Ser Ser Leu Tyr Ala Ser
225                 230                 235                 240
Ser Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Thr Ser
                245                 250                 255
Gly Gly Gly Gly Ser Asp Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val
            260                 265                 270
Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr
        275                 280                 285
Thr Phe Thr Arg Tyr Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln
    290                 295                 300
Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr Asn
305                 310                 315                 320
Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Thr Thr Asp Lys Ser
                325                 330                 335
Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr
            340                 345                 350
Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Cys Leu Asp
        355                 360                 365
Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Glu Gly Thr
    370                 375                 380
Ser Thr Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ala Asp Asp Ile
385                 390                 395                 400
Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg
                405                 410                 415
Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp
            420                 425                 430
Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Thr
        435                 440                 445
Ser Lys Val Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
    450                 455                 460
Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Asn Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala
```

```
465                 470                 475                 480
Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Leu Thr Phe Gly
                485                 490                 495
Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys His His His His His His
            500                 505                 510


<210> 26
<211> 504
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 26
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln
 1               5                  10                  15
Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly
            20                  25                  30
Tyr Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
        35                  40                  45
Leu Ile Tyr Gly Asn Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
    50                  55                  60
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu
65                  70                  75                  80
Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser Ser
                85                  90                  95
Leu Ser Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
            100                 105                 110
Ser Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
        115                 120                 125
Ser Leu Glu Met Ala Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val
    130                 135                 140
Lys Lys Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr
145                 150                 155                 160
Ser Phe Thr Ser Tyr Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys
                165                 170                 175
Gly Leu Glu Trp Met Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg
            180                 185                 190
Tyr Ser Pro Ser Phe Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser
        195                 200                 205
Ile Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr
    210                 215                 220
Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Met Gly Ser Ser Leu Tyr Ala Ser
225                 230                 235                 240
Ser Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Thr Ser
                245                 250                 255
```

```
Gly Gly Gly Gly Ser Asp Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val
            260                 265                 270
Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr
        275                 280                 285
Thr Phe Thr Arg Tyr Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln
    290                 295                 300
Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr Asn
305                 310                 315                 320
Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Thr Thr Asp Lys Ser
                325                 330                 335
Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr
            340                 345                 350
Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Cys Leu Asp
        355                 360                 365
Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Glu Gly Thr
    370                 375                 380
Ser Thr Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ala Asp Asp Ile
385                 390                 395                 400
Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg
                405                 410                 415
Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp
            420                 425                 430
Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Thr
        435                 440                 445
Ser Lys Val Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
    450                 455                 460
Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Asn Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala
465                 470                 475                 480
Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Leu Thr Phe Gly
                485                 490                 495
Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            500
```

<210> 27
<211> 505
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 27

```
Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
 1               5                  10                  15
Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
            20                  25                  30
Thr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
```

```
        35                  40                  45
Met Tyr Ser Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
    50                  55                  60
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln
65                  70                  75                  80
Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu
                85                  90                  95
Asn Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Ser
            100                 105                 110
Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
        115                 120                 125
Leu Glu Met Ala Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Met Lys
    130                 135                 140
Lys Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Asn
145                 150                 155                 160
Phe Ala Ser Tyr Trp Val Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly
                165                 170                 175
Leu Glu Trp Met Gly Thr Ile Tyr Pro Asp Asp Ser Asp Thr Arg Tyr
            180                 185                 190
Gly Pro Ala Phe Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile
        195                 200                 205
Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala
    210                 215                 220
Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Ser Tyr Tyr Gly Ile Asp Val Trp Gly
225                 230                 235                 240
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Thr Ser Gly Gly Gly Gly Ser
                245                 250                 255
Asp Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
            260                 265                 270
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr
        275                 280                 285
Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
    290                 295                 300
Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val
305                 310                 315                 320
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Thr Thr Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
                325                 330                 335
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
            340                 345                 350
Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Cys Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
        355                 360                 365
Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Glu Gly Thr Ser Thr Gly Ser Gly
    370                 375                 380
Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ala Asp Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser
385                 390                 395                 400
Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys
                405                 410                 415
Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
```

```
            420                 425                 430
Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Thr Ser Lys Val Ala Ser
        435                 440                 445
Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser
    450                 455                 460
Leu Thr Ile Asn Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
465                 470                 475                 480
Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val
                485                 490                 495
Glu Ile Lys His His His His His His
            500                 505
```

<210> 28
<211> 499
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 28

```
Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
 1               5                  10                  15
Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
            20                  25                  30
Thr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
        35                  40                  45
Met Tyr Ser Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
    50                  55                  60
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln
65                  70                  75                  80
Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu
                85                  90                  95
Asn Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Ser
            100                 105                 110
Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
        115                 120                 125
Leu Glu Met Ala Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Met Lys
    130                 135                 140
Lys Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Asn
145                 150                 155                 160
Phe Ala Ser Tyr Trp Val Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly
                165                 170                 175
Leu Glu Trp Met Gly Thr Ile Tyr Pro Asp Asp Ser Asp Thr Arg Tyr
            180                 185                 190
Gly Pro Ala Phe Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile
        195                 200                 205
```

```
Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala
    210                 215                 220
Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Ser Tyr Tyr Gly Ile Asp Val Trp Gly
225                 230                 235                 240
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Thr Ser Gly Gly Gly Gly Ser
                245                 250                 255
Asp Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
            260                 265                 270
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr
        275                 280                 285
Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
    290                 295                 300
Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val
305                 310                 315                 320
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Thr Thr Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
                325                 330                 335
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
            340                 345                 350
Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Cys Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
        355                 360                 365
Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Glu Gly Thr Ser Thr Gly Ser Gly
    370                 375                 380
Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ala Asp Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser
385                 390                 395                 400
Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys
                405                 410                 415
Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
            420                 425                 430
Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Thr Ser Lys Val Ala Ser
        435                 440                 445
Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser
    450                 455                 460
Leu Thr Ile Asn Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
465                 470                 475                 480
Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val
                485                 490                 495
Glu Ile Lys
```

<210> 29
<211> 486
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體：純系A-CAR

<400> 29

```
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln
 1               5                  10                  15
Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly
            20                  25                  30
Tyr Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
        35                  40                  45
Leu Ile Tyr Gly Asn Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
    50                  55                  60
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu
65                  70                  75                  80
Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser Ser
                85                  90                  95
Leu Ser Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
            100                 105                 110
Ser Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
        115                 120                 125
Ser Leu Glu Met Ala Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val
    130                 135                 140
Lys Lys Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr
145                 150                 155                 160
Ser Phe Thr Ser Tyr Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys
                165                 170                 175
Gly Leu Glu Trp Met Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg
            180                 185                 190
Tyr Ser Pro Ser Phe Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser
        195                 200                 205
Ile Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr
    210                 215                 220
Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Met Gly Ser Ser Leu Tyr Ala Ser
225                 230                 235                 240
Ser Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Glu Gln
                245                 250                 255
Lys Leu Ile Ser Glu Glu Asp Leu Ala Ala Ala Ile Glu Val Met Tyr
            260                 265                 270
Pro Pro Pro Tyr Leu Asp Asn Glu Lys Ser Asn Gly Thr Ile Ile His
        275                 280                 285
Val Lys Gly Lys His Leu Cys Pro Ser Pro Leu Phe Pro Gly Pro Ser
    290                 295                 300
Lys Pro Phe Trp Val Leu Val Val Val Gly Gly Val Leu Ala Cys Tyr
305                 310                 315                 320
Ser Leu Leu Val Thr Val Ala Phe Ile Ile Phe Trp Val Arg Ser Lys
                325                 330                 335
Arg Ser Arg Leu Leu His Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr Pro Arg Arg
            340                 345                 350
Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro Pro Arg Asp
        355                 360                 365
Phe Ala Ala Tyr Arg Ser Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala
```

```
    370                 375                 380
Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu
385                 390                 395                 400
Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp
                405                 410                 415
Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu
            420                 425                 430
Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile
        435                 440                 445
Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr
    450                 455                 460
Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met
465                 470                 475                 480
Gln Ala Leu Pro Pro Arg
                485
```

<210> 30
<211> 481
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體：純系B-CAR

<400> 30

```
Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
 1               5                  10                  15
Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
            20                  25                  30
Thr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
        35                  40                  45
Met Tyr Ser Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
    50                  55                  60
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln
65                  70                  75                  80
Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu
                85                  90                  95
Asn Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Ser
            100                 105                 110
Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
        115                 120                 125
Leu Glu Met Ala Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Met Lys
    130                 135                 140
Lys Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Asn
145                 150                 155                 160
Phe Ala Ser Tyr Trp Val Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly
                165                 170                 175
```

```
Leu Glu Trp Met Gly Thr Ile Tyr Pro Asp Asp Ser Asp Thr Arg Tyr
            180                 185                 190
Gly Pro Ala Phe Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile
        195                 200                 205
Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala
    210                 215                 220
Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Ser Tyr Tyr Gly Ile Asp Val Trp Gly
225                 230                 235                 240
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Glu Gln Lys Leu Ile Ser Glu
                245                 250                 255
Glu Asp Leu Ala Ala Ala Ile Glu Val Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Leu
            260                 265                 270
Asp Asn Glu Lys Ser Asn Gly Thr Ile Ile His Val Lys Gly Lys His
        275                 280                 285
Leu Cys Pro Ser Pro Leu Phe Pro Gly Pro Ser Lys Pro Phe Trp Val
    290                 295                 300
Leu Val Val Val Gly Gly Val Leu Ala Cys Tyr Ser Leu Leu Val Thr
305                 310                 315                 320
Val Ala Phe Ile Ile Phe Trp Val Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu
                325                 330                 335
His Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg
            340                 345                 350
Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg
        355                 360                 365
Ser Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln
    370                 375                 380
Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu
385                 390                 395                 400
Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly
                405                 410                 415
Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln
            420                 425                 430
Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu
        435                 440                 445
Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr
    450                 455                 460
Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro
465                 470                 475                 480
Arg
```

<210> 31
<211> 292
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 31

```
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
 1               5                  10                  15
Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr
            20                  25                  30
Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45
Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe
    50                  55                  60
Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80
Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ala Arg Ser Met Gly Ser Ser Leu Tyr Ala Ser Ser Asp Val Trp Gly
            100                 105                 110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
        115                 120                 125
Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
    130                 135                 140
Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145                 150                 155                 160
Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
                165                 170                 175
Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
            180                 185                 190
Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
        195                 200                 205
Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys
    210                 215                 220
Glu Val Lys Thr Asp Ser Thr Asp His Val Lys Pro Lys Glu Thr Glu
225                 230                 235                 240
Asn Thr Lys Gln Pro Ser Lys Ser Cys His Lys Pro Lys Ala Ile Val
                245                 250                 255
His Thr Glu Lys Val Asn Met Met Ser Leu Thr Val Leu Gly Leu Arg
            260                 265                 270
Met Leu Phe Ala Lys Thr Val Ala Val Asn Phe Leu Leu Thr Ala Lys
        275                 280                 285
Leu Phe Phe Leu
    290
```

<210> 32
<211> 284
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 32
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln
 1   5   10   15
Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly
            20   25   30
Tyr Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
        35   40   45
Leu Ile Tyr Gly Asn Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
    50   55   60
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu
65   70   75   80
Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser Ser
                85   90   95
Leu Ser Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
            100   105   110
Gln Pro Lys Ala Asn Pro Thr Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu
        115   120   125
Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe
    130   135   140
Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Gly Ser Pro Val
145   150   155   160
Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys
                165   170   175
Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser
            180   185   190
His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu
        195   200   205
Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser Pro Ile Lys Thr Asp Val Ile
    210   215   220
Thr Met Asp Pro Lys Asp Asn Cys Ser Lys Asp Ala Asn Asp Thr Leu
225   230   235   240
Leu Leu Gln Leu Thr Asn Thr Ser Ala Tyr Tyr Met Tyr Leu Leu Leu
                245   250   255
Leu Leu Lys Ser Val Val Tyr Phe Ala Ile Ile Thr Cys Cys Leu Leu
            260   265   270
Arg Arg Thr Ala Phe Cys Cys Asn Gly Glu Lys Ser
        275   280

<210> 33
<211> 648
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體：抗PSMA caTCR #1 (亦稱為抗PSMA純系A caTCR、
「Ax1-caTCR」或「純系A-caTCR」)

<400> 33

```
Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro
 1               5                  10                  15
Gly Ser Thr Gly Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys
            20                  25                  30
Lys Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser
        35                  40                  45
Phe Thr Ser Tyr Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly
    50                  55                  60
Leu Glu Trp Met Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr
65                  70                  75                  80
Ser Pro Ser Phe Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile
                85                  90                  95
Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala
            100                 105                 110
Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Met Gly Ser Ser Leu Tyr Ala Ser Ser
        115                 120                 125
Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
    130                 135                 140
Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
145                 150                 155                 160
Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
                165                 170                 175
Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
            180                 185                 190
Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
        195                 200                 205
Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
    210                 215                 220
Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu
225                 230                 235                 240
Pro Lys Ser Cys Glu Val Lys Thr Asp Ser Thr Asp His Val Lys Pro
                245                 250                 255
Lys Glu Thr Glu Asn Thr Lys Gln Pro Ser Lys Ser Cys His Lys Pro
            260                 265                 270
Lys Ala Ile Val His Thr Glu Lys Val Asn Met Met Ser Leu Thr Val
        275                 280                 285
Leu Gly Leu Arg Met Leu Phe Ala Lys Thr Val Ala Val Asn Phe Leu
    290                 295                 300
Leu Thr Ala Lys Leu Phe Phe Leu Arg Ala Lys Arg Ser Gly Ser Gly
305                 310                 315                 320
Ala Pro Val Lys Gln Thr Leu Asn Phe Asp Leu Leu Lys Leu Ala Gly
                325                 330                 335
Asp Val Glu Ser Asn Pro Gly Pro Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu
            340                 345                 350
```

```
Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro Gly Ser Thr Gly Gln Ser Val Leu
        355                 360                 365
Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile
    370                 375                 380
Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly Tyr Asp Val His
385                 390                 395                 400
Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly
                405                 410                 415
Asn Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys
            420                 425                 430
Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln Ala Glu Asp
        435                 440                 445
Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser Ser Leu Ser Gly Tyr
    450                 455                 460
Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys Ala
465                 470                 475                 480
Asn Pro Thr Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala
                485                 490                 495
Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala
            500                 505                 510
Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Gly Ser Pro Val Lys Ala Gly Val
        515                 520                 525
Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser
    530                 535                 540
Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr
545                 550                 555                 560
Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala
                565                 570                 575
Pro Thr Glu Cys Ser Pro Ile Lys Thr Asp Val Ile Thr Met Asp Pro
            580                 585                 590
Lys Asp Asn Cys Ser Lys Asp Ala Asn Asp Thr Leu Leu Leu Gln Leu
        595                 600                 605
Thr Asn Thr Ser Ala Tyr Tyr Met Tyr Leu Leu Leu Leu Leu Lys Ser
    610                 615                 620
Val Val Tyr Phe Ala Ile Ile Thr Cys Cys Leu Leu Arg Arg Thr Ala
625                 630                 635                 640
Phe Cys Cys Asn Gly Glu Lys Ser
                645
```

<210> 34
<211> 288
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 34
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Met Lys Lys Pro Gly Glu
 1   5   10   15
Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Asn Phe Ala Ser Tyr
            20   25   30
Trp Val Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
        35   40   45
Gly Thr Ile Tyr Pro Asp Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Gly Pro Ala Phe
    50   55   60
Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65   70   75   80
Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
                85   90   95
Ala Arg Asp Ser Tyr Tyr Gly Ile Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu
            100   105   110
Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
        115   120   125
Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
    130   135   140
Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145   150   155   160
Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
                165   170   175
Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
            180   185   190
Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
        195   200   205
Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Glu Val Lys Thr
    210   215   220
Asp Ser Thr Asp His Val Lys Pro Lys Glu Thr Glu Asn Thr Lys Gln
225   230   235   240
Pro Ser Lys Ser Cys His Lys Pro Lys Ala Ile Val His Thr Glu Lys
                245   250   255
Val Asn Met Met Ser Leu Thr Val Leu Gly Leu Arg Met Leu Phe Ala
            260   265   270
Lys Thr Val Ala Val Asn Phe Leu Leu Thr Ala Lys Leu Phe Phe Leu
        275   280   285

<210> 35
<211> 283
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 35

```
Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
 1               5                  10                  15
Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
            20                  25                  30
Thr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
        35                  40                  45
Met Tyr Ser Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
    50                  55                  60
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln
65                  70                  75                  80
Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu
                85                  90                  95
Asn Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Gln
            100                 105                 110
Pro Lys Ala Asn Pro Thr Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu
        115                 120                 125
Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr
    130                 135                 140
Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Gly Ser Pro Val Lys
145                 150                 155                 160
Ala Gly Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr
                165                 170                 175
Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His
            180                 185                 190
Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys
        195                 200                 205
Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser Pro Ile Lys Thr Asp Val Ile Thr
    210                 215                 220
Met Asp Pro Lys Asp Asn Cys Ser Lys Asp Ala Asn Asp Thr Leu Leu
225                 230                 235                 240
Leu Gln Leu Thr Asn Thr Ser Ala Tyr Tyr Met Tyr Leu Leu Leu Leu
                245                 250                 255
Leu Lys Ser Val Val Tyr Phe Ala Ile Ile Thr Cys Cys Leu Leu Arg
            260                 265                 270
Arg Thr Ala Phe Cys Cys Asn Gly Glu Lys Ser
        275                 280
```

<210> 36
<211> 643
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體：抗PSMA caTCR #2 (亦稱為抗PSMA純系B caTCR、「Bx1-caTCR_ 或「純系B-caTCR」)

<400> 36

```
Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro
 1               5                  10                  15
Gly Ser Thr Gly Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Met Lys
            20                  25                  30
Lys Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Asn
        35                  40                  45
Phe Ala Ser Tyr Trp Val Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly
    50                  55                  60
Leu Glu Trp Met Gly Thr Ile Tyr Pro Asp Asp Ser Asp Thr Arg Tyr
65                  70                  75                  80
Gly Pro Ala Phe Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile
                85                  90                  95
Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala
            100                 105                 110
Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Ser Tyr Tyr Gly Ile Asp Val Trp Gly
        115                 120                 125
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
    130                 135                 140
Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
145                 150                 155                 160
Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
                165                 170                 175
Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
            180                 185                 190
Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
        195                 200                 205
Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
    210                 215                 220
Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys
225                 230                 235                 240
Glu Val Lys Thr Asp Ser Thr Asp His Val Lys Pro Lys Glu Thr Glu
                245                 250                 255
Asn Thr Lys Gln Pro Ser Lys Ser Cys His Lys Pro Lys Ala Ile Val
            260                 265                 270
His Thr Glu Lys Val Asn Met Met Ser Leu Thr Val Leu Gly Leu Arg
        275                 280                 285
Met Leu Phe Ala Lys Thr Val Ala Val Asn Phe Leu Leu Thr Ala Lys
    290                 295                 300
Leu Phe Phe Leu Arg Ala Lys Arg Ser Gly Ser Gly Ala Pro Val Lys
305                 310                 315                 320
Gln Thr Leu Asn Phe Asp Leu Leu Lys Leu Ala Gly Asp Val Glu Ser
                325                 330                 335
Asn Pro Gly Pro Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu
            340                 345                 350
Leu Trp Val Pro Gly Ser Thr Gly Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Pro
        355                 360                 365
Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly
    370                 375                 380
```

```
Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Thr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu
385                 390                 395                 400
Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu Met Tyr Ser Asn Asn Gln Arg Pro
                405                 410                 415
Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala
            420                 425                 430
Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr
        435                 440                 445
Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Asn Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly
    450                 455                 460
Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys Ala Asn Pro Thr Val Thr
465                 470                 475                 480
Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu
                485                 490                 495
Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp
            500                 505                 510
Lys Ala Asp Gly Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Lys Pro
        515                 520                 525
Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu
    530                 535                 540
Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr
545                 550                 555                 560
His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
                565                 570                 575
Pro Ile Lys Thr Asp Val Ile Thr Met Asp Pro Lys Asp Asn Cys Ser
            580                 585                 590
Lys Asp Ala Asn Asp Thr Leu Leu Leu Gln Leu Thr Asn Thr Ser Ala
        595                 600                 605
Tyr Tyr Met Tyr Leu Leu Leu Leu Leu Lys Ser Val Val Tyr Phe Ala
    610                 615                 620
Ile Ile Thr Cys Cys Leu Leu Arg Arg Thr Ala Phe Cys Cys Asn Gly
625                 630                 635                 640
Glu Lys Ser
```

<210> 37
<211> 364
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 37

```
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln
 1               5                  10                  15
Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly
```

```
            20                  25                  30
Tyr Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
        35                  40                  45
Leu Ile Tyr Gly Asn Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
    50                  55                  60
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu
65                  70                  75                  80
Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser Ser
                85                  90                  95
Leu Ser Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
            100                 105                 110
Ser Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
        115                 120                 125
Ser Leu Glu Met Ala Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val
    130                 135                 140
Lys Lys Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr
145                 150                 155                 160
Ser Phe Thr Ser Tyr Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys
                165                 170                 175
Gly Leu Glu Trp Met Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg
            180                 185                 190
Tyr Ser Pro Ser Phe Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser
        195                 200                 205
Ile Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr
    210                 215                 220
Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Met Gly Ser Ser Leu Tyr Ala Ser
225                 230                 235                 240
Ser Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ala
                245                 250                 255
Ala Ile Glu Val Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Leu Asp Asn Glu Lys Ser
            260                 265                 270
Asn Gly Thr Ile Ile His Val Lys Gly Lys His Leu Cys Pro Ser Pro
        275                 280                 285
Leu Phe Pro Gly Pro Ser Lys Pro Phe Trp Val Leu Val Val Val Gly
    290                 295                 300
Gly Val Leu Ala Cys Tyr Ser Leu Leu Val Thr Val Ala Phe Ile Ile
305                 310                 315                 320
Phe Trp Val Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu His Ser Asp Tyr Met
                325                 330                 335
Asn Met Thr Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro
            340                 345                 350
Tyr Ala Pro Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser
        355                 360
```

<210> 38
<211> 359
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 38

```
Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
 1               5                  10                  15
Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
            20                  25                  30
Thr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
        35                  40                  45
Met Tyr Ser Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
    50                  55                  60
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln
65                  70                  75                  80
Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu
                85                  90                  95
Asn Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Ser
            100                 105                 110
Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
        115                 120                 125
Leu Glu Met Ala Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Met Lys
    130                 135                 140
Lys Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Asn
145                 150                 155                 160
Phe Ala Ser Tyr Trp Val Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly
                165                 170                 175
Leu Glu Trp Met Gly Thr Ile Tyr Pro Asp Asp Ser Asp Thr Arg Tyr
            180                 185                 190
Gly Pro Ala Phe Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile
        195                 200                 205
Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala
    210                 215                 220
Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Ser Tyr Tyr Gly Ile Asp Val Trp Gly
225                 230                 235                 240
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Ile Glu Val Met
                245                 250                 255
Tyr Pro Pro Pro Tyr Leu Asp Asn Glu Lys Ser Asn Gly Thr Ile Ile
            260                 265                 270
His Val Lys Gly Lys His Leu Cys Pro Ser Pro Leu Phe Pro Gly Pro
        275                 280                 285
Ser Lys Pro Phe Trp Val Leu Val Val Val Gly Gly Val Leu Ala Cys
    290                 295                 300
Tyr Ser Leu Leu Val Thr Val Ala Phe Ile Ile Phe Trp Val Arg Ser
305                 310                 315                 320
Lys Arg Ser Arg Leu Leu His Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr Pro Arg
                325                 330                 335
```

```
Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro Pro Arg
            340                 345                 350
Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser
        355
```

<210> 39
<211> 451
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 39

```
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
 1               5                  10                  15
Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr
            20                  25                  30
Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45
Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe
    50                  55                  60
Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80
Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ala Arg Ser Met Gly Ser Ser Leu Tyr Ala Ser Ser Asp Val Trp Gly
            100                 105                 110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
        115                 120                 125
Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
    130                 135                 140
Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145                 150                 155                 160
Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
                165                 170                 175
Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
            180                 185                 190
Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
        195                 200                 205
Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
    210                 215                 220
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
225                 230                 235                 240
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
                245                 250                 255
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
```

```
            260                 265                 270
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
        275                 280                 285
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
    290                 295                 300
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305                 310                 315                 320
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
                325                 330                 335
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
            340                 345                 350
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
        355                 360                 365
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
    370                 375                 380
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385                 390                 395                 400
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
                405                 410                 415
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
            420                 425                 430
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
        435                 440                 445
Pro Gly Lys
    450
```

<210> 40
<211> 217
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 40

```
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln
 1               5                  10                  15
Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly
            20                  25                  30
Tyr Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
        35                  40                  45
Leu Ile Tyr Gly Asn Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
    50                  55                  60
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu
65                  70                  75                  80
Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser Ser
                85                  90                  95
```

```
Leu Ser Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
            100                 105                 110
Gln Pro Lys Ala Asn Pro Thr Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu
        115                 120                 125
Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe
    130                 135                 140
Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Gly Ser Pro Val
145                 150                 155                 160
Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys
                165                 170                 175
Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser
            180                 185                 190
His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu
        195                 200                 205
Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
    210                 215
```

<210> 41
<211> 447
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 41

```
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Met Lys Lys Pro Gly Glu
 1               5                  10                  15
Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Asn Phe Ala Ser Tyr
            20                  25                  30
Trp Val Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45
Gly Thr Ile Tyr Pro Asp Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Gly Pro Ala Phe
    50                  55                  60
Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80
Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ala Arg Asp Ser Tyr Tyr Gly Ile Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu
            100                 105                 110
Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
        115                 120                 125
Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
    130                 135                 140
Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145                 150                 155                 160
Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
```

```
                165                 170                 175
Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
            180                 185                 190
Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
        195                 200                 205
Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
    210                 215                 220
Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val
225                 230                 235                 240
Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
                245                 250                 255
Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
            260                 265                 270
Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
        275                 280                 285
Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
    290                 295                 300
Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305                 310                 315                 320
Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
                325                 330                 335
Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
            340                 345                 350
Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
        355                 360                 365
Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
    370                 375                 380
Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385                 390                 395                 400
Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
                405                 410                 415
Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
            420                 425                 430
His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
        435                 440                 445
```

<210> 42
<211> 216
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 42

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

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

<210> 43
<211> 750
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 43

```
Met Trp Asn Leu Leu His Glu Thr Asp Ser Ala Val Ala Thr Ala Arg
 1               5                  10                  15
Arg Pro Arg Trp Leu Cys Ala Gly Ala Leu Val Leu Ala Gly Gly Phe
            20                  25                  30
Phe Leu Leu Gly Phe Leu Phe Gly Trp Phe Ile Lys Ser Ser Asn Glu
        35                  40                  45
Ala Thr Asn Ile Thr Pro Lys His Asn Met Lys Ala Phe Leu Asp Glu
    50                  55                  60
Leu Lys Ala Glu Asn Ile Lys Lys Phe Leu Tyr Asn Phe Thr Gln Ile
65                  70                  75                  80
Pro His Leu Ala Gly Thr Glu Gln Asn Phe Gln Leu Ala Lys Gln Ile
```

```
                85                  90                  95
Gln Ser Gln Trp Lys Glu Phe Gly Leu Asp Ser Val Glu Leu Ala His
            100                 105                 110
Tyr Asp Val Leu Leu Ser Tyr Pro Asn Lys Thr His Pro Asn Tyr Ile
        115                 120                 125
Ser Ile Ile Asn Glu Asp Gly Asn Glu Ile Phe Asn Thr Ser Leu Phe
    130                 135                 140
Glu Pro Pro Pro Pro Gly Tyr Glu Asn Val Ser Asp Ile Val Pro Pro
145                 150                 155                 160
Phe Ser Ala Phe Ser Pro Gln Gly Met Pro Glu Gly Asp Leu Val Tyr
                165                 170                 175
Val Asn Tyr Ala Arg Thr Glu Asp Phe Phe Lys Leu Glu Arg Asp Met
            180                 185                 190
Lys Ile Asn Cys Ser Gly Lys Ile Val Ile Ala Arg Tyr Gly Lys Val
        195                 200                 205
Phe Arg Gly Asn Lys Val Lys Asn Ala Gln Leu Ala Gly Ala Lys Gly
    210                 215                 220
Val Ile Leu Tyr Ser Asp Pro Ala Asp Tyr Phe Ala Pro Gly Val Lys
225                 230                 235                 240
Ser Tyr Pro Asp Gly Trp Asn Leu Pro Gly Gly Gly Val Gln Arg Gly
                245                 250                 255
Asn Ile Leu Asn Leu Asn Gly Ala Gly Asp Pro Leu Thr Pro Gly Tyr
            260                 265                 270
Pro Ala Asn Glu Tyr Ala Tyr Arg Arg Gly Ile Ala Glu Ala Val Gly
        275                 280                 285
Leu Pro Ser Ile Pro Val His Pro Ile Gly Tyr Tyr Asp Ala Gln Lys
    290                 295                 300
Leu Leu Glu Lys Met Gly Gly Ser Ala Pro Pro Asp Ser Ser Trp Arg
305                 310                 315                 320
Gly Ser Leu Lys Val Pro Tyr Asn Val Gly Pro Gly Phe Thr Gly Asn
                325                 330                 335
Phe Ser Thr Gln Lys Val Lys Met His Ile His Ser Thr Asn Glu Val
            340                 345                 350
Thr Arg Ile Tyr Asn Val Ile Gly Thr Leu Arg Gly Ala Val Glu Pro
        355                 360                 365
Asp Arg Tyr Val Ile Leu Gly Gly His Arg Asp Ser Trp Val Phe Gly
    370                 375                 380
Gly Ile Asp Pro Gln Ser Gly Ala Ala Val Val His Glu Ile Val Arg
385                 390                 395                 400
Ser Phe Gly Thr Leu Lys Lys Glu Gly Trp Arg Pro Arg Arg Thr Ile
                405                 410                 415
Leu Phe Ala Ser Trp Asp Ala Glu Glu Phe Gly Leu Leu Gly Ser Thr
            420                 425                 430
Glu Trp Ala Glu Glu Asn Ser Arg Leu Leu Gln Glu Arg Gly Val Ala
        435                 440                 445
Tyr Ile Asn Ala Asp Ser Ser Ile Glu Gly Asn Tyr Thr Leu Arg Val
    450                 455                 460
Asp Cys Thr Pro Leu Met Tyr Ser Leu Val His Asn Leu Thr Lys Glu
```

```
465                 470                 475                 480
Leu Lys Ser Pro Asp Glu Gly Phe Glu Gly Lys Ser Leu Tyr Glu Ser
                485                 490                 495
Trp Thr Lys Lys Ser Pro Ser Pro Glu Phe Ser Gly Met Pro Arg Ile
            500                 505                 510
Ser Lys Leu Gly Ser Gly Asn Asp Phe Glu Val Phe Phe Gln Arg Leu
        515                 520                 525
Gly Ile Ala Ser Gly Arg Ala Arg Tyr Thr Lys Asn Trp Glu Thr Asn
    530                 535                 540
Lys Phe Ser Gly Tyr Pro Leu Tyr His Ser Val Tyr Glu Thr Tyr Glu
545                 550                 555                 560
Leu Val Glu Lys Phe Tyr Asp Pro Met Phe Lys Tyr His Leu Thr Val
                565                 570                 575
Ala Gln Val Arg Gly Gly Met Val Phe Glu Leu Ala Asn Ser Ile Val
            580                 585                 590
Leu Pro Phe Asp Cys Arg Asp Tyr Ala Val Val Leu Arg Lys Tyr Ala
        595                 600                 605
Asp Lys Ile Tyr Ser Ile Ser Met Lys His Pro Gln Glu Met Lys Thr
    610                 615                 620
Tyr Ser Val Ser Phe Asp Ser Leu Phe Ser Ala Val Lys Asn Phe Thr
625                 630                 635                 640
Glu Ile Ala Ser Lys Phe Ser Glu Arg Leu Gln Asp Phe Asp Lys Ser
                645                 650                 655
Asn Pro Ile Val Leu Arg Met Met Asn Asp Gln Leu Met Phe Leu Glu
            660                 665                 670
Arg Ala Phe Ile Asp Pro Leu Gly Leu Pro Asp Arg Pro Phe Tyr Arg
        675                 680                 685
His Val Ile Tyr Ala Pro Ser Ser His Asn Lys Tyr Ala Gly Glu Ser
    690                 695                 700
Phe Pro Gly Ile Tyr Asp Ala Leu Phe Asp Ile Glu Ser Lys Val Asp
705                 710                 715                 720
Pro Ser Lys Ala Trp Gly Glu Val Lys Arg Gln Ile Tyr Val Ala Ala
                725                 730                 735
Phe Thr Val Gln Ala Ala Ala Glu Thr Leu Ser Glu Val Ala
            740                 745                 750
```

<210> 44
<211> 707
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 44

```
Lys Ser Ser Asn Glu Ala Thr Asn Ile Thr Pro Lys His Asn Met Lys
 1               5                  10                  15
```

```
Ala Phe Leu Asp Glu Leu Lys Ala Glu Asn Ile Lys Lys Phe Leu Tyr
            20                  25                  30
Asn Phe Thr Gln Ile Pro His Leu Ala Gly Thr Glu Gln Asn Phe Gln
        35                  40                  45
Leu Ala Lys Gln Ile Gln Ser Gln Trp Lys Glu Phe Gly Leu Asp Ser
    50                  55                  60
Val Glu Leu Ala His Tyr Asp Val Leu Leu Ser Tyr Pro Asn Lys Thr
65                  70                  75                  80
His Pro Asn Tyr Ile Ser Ile Ile Asn Glu Asp Gly Asn Glu Ile Phe
                85                  90                  95
Asn Thr Ser Leu Phe Glu Pro Pro Pro Pro Gly Tyr Glu Asn Val Ser
            100                 105                 110
Asp Ile Val Pro Pro Phe Ser Ala Phe Ser Pro Gln Gly Met Pro Glu
        115                 120                 125
Gly Asp Leu Val Tyr Val Asn Tyr Ala Arg Thr Glu Asp Phe Phe Lys
    130                 135                 140
Leu Glu Arg Asp Met Lys Ile Asn Cys Ser Gly Lys Ile Val Ile Ala
145                 150                 155                 160
Arg Tyr Gly Lys Val Phe Arg Gly Asn Lys Val Lys Asn Ala Gln Leu
                165                 170                 175
Ala Gly Ala Lys Gly Val Ile Leu Tyr Ser Asp Pro Ala Asp Tyr Phe
            180                 185                 190
Ala Pro Gly Val Lys Ser Tyr Pro Asp Gly Trp Asn Leu Pro Gly Gly
        195                 200                 205
Gly Val Gln Arg Gly Asn Ile Leu Asn Leu Asn Gly Ala Gly Asp Pro
    210                 215                 220
Leu Thr Pro Gly Tyr Pro Ala Asn Glu Tyr Ala Tyr Arg Arg Gly Ile
225                 230                 235                 240
Ala Glu Ala Val Gly Leu Pro Ser Ile Pro Val His Pro Ile Gly Tyr
                245                 250                 255
Tyr Asp Ala Gln Lys Leu Leu Glu Lys Met Gly Gly Ser Ala Pro Pro
            260                 265                 270
Asp Ser Ser Trp Arg Gly Ser Leu Lys Val Pro Tyr Asn Val Gly Pro
        275                 280                 285
Gly Phe Thr Gly Asn Phe Ser Thr Gln Lys Val Lys Met His Ile His
    290                 295                 300
Ser Thr Asn Glu Val Thr Arg Ile Tyr Asn Val Ile Gly Thr Leu Arg
305                 310                 315                 320
Gly Ala Val Glu Pro Asp Arg Tyr Val Ile Leu Gly Gly His Arg Asp
                325                 330                 335
Ser Trp Val Phe Gly Gly Ile Asp Pro Gln Ser Gly Ala Ala Val Val
            340                 345                 350
His Glu Ile Val Arg Ser Phe Gly Thr Leu Lys Lys Glu Gly Trp Arg
        355                 360                 365
Pro Arg Arg Thr Ile Leu Phe Ala Ser Trp Asp Ala Glu Glu Phe Gly
    370                 375                 380
Leu Leu Gly Ser Thr Glu Trp Ala Glu Glu Asn Ser Arg Leu Leu Gln
385                 390                 395                 400
```

```
Glu Arg Gly Val Ala Tyr Ile Asn Ala Asp Ser Ser Ile Glu Gly Asn
                405                 410                 415
Tyr Thr Leu Arg Val Asp Cys Thr Pro Leu Met Tyr Ser Leu Val His
            420                 425                 430
Asn Leu Thr Lys Glu Leu Lys Ser Pro Asp Glu Gly Phe Glu Gly Lys
        435                 440                 445
Ser Leu Tyr Glu Ser Trp Thr Lys Lys Ser Pro Ser Pro Glu Phe Ser
    450                 455                 460
Gly Met Pro Arg Ile Ser Lys Leu Gly Ser Gly Asn Asp Phe Glu Val
465                 470                 475                 480
Phe Phe Gln Arg Leu Gly Ile Ala Ser Gly Arg Ala Arg Tyr Thr Lys
                485                 490                 495
Asn Trp Glu Thr Asn Lys Phe Ser Gly Tyr Pro Leu Tyr His Ser Val
            500                 505                 510
Tyr Glu Thr Tyr Glu Leu Val Glu Lys Phe Tyr Asp Pro Met Phe Lys
        515                 520                 525
Tyr His Leu Thr Val Ala Gln Val Arg Gly Gly Met Val Phe Glu Leu
    530                 535                 540
Ala Asn Ser Ile Val Leu Pro Phe Asp Cys Arg Asp Tyr Ala Val Val
545                 550                 555                 560
Leu Arg Lys Tyr Ala Asp Lys Ile Tyr Ser Ile Ser Met Lys His Pro
                565                 570                 575
Gln Glu Met Lys Thr Tyr Ser Val Ser Phe Asp Ser Leu Phe Ser Ala
            580                 585                 590
Val Lys Asn Phe Thr Glu Ile Ala Ser Lys Phe Ser Glu Arg Leu Gln
        595                 600                 605
Asp Phe Asp Lys Ser Asn Pro Ile Val Leu Arg Met Met Asn Asp Gln
    610                 615                 620
Leu Met Phe Leu Glu Arg Ala Phe Ile Asp Pro Leu Gly Leu Pro Asp
625                 630                 635                 640
Arg Pro Phe Tyr Arg His Val Ile Tyr Ala Pro Ser Ser His Asn Lys
                645                 650                 655
Tyr Ala Gly Glu Ser Phe Pro Gly Ile Tyr Asp Ala Leu Phe Asp Ile
            660                 665                 670
Glu Ser Lys Val Asp Pro Ser Lys Ala Trp Gly Glu Val Lys Arg Gln
        675                 680                 685
Ile Tyr Val Ala Ala Phe Thr Val Gln Ala Ala Ala Glu Thr Leu Ser
    690                 695                 700
Glu Val Ala
705
```

<210> 45
<211> 476
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體：純系A-CAR

<400> 45

```
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln
 1               5                  10                  15
Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly
            20                  25                  30
Tyr Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
        35                  40                  45
Leu Ile Tyr Gly Asn Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
    50                  55                  60
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu
65                  70                  75                  80
Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser Ser
                85                  90                  95
Leu Ser Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
            100                 105                 110
Ser Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
        115                 120                 125
Ser Leu Glu Met Ala Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val
    130                 135                 140
Lys Lys Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr
145                 150                 155                 160
Ser Phe Thr Ser Tyr Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys
                165                 170                 175
Gly Leu Glu Trp Met Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg
            180                 185                 190
Tyr Ser Pro Ser Phe Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser
        195                 200                 205
Ile Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr
    210                 215                 220
Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Met Gly Ser Ser Leu Tyr Ala Ser
225                 230                 235                 240
Ser Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ala
                245                 250                 255
Ala Ile Glu Val Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Leu Asp Asn Glu Lys Ser
            260                 265                 270
Asn Gly Thr Ile Ile His Val Lys Gly Lys His Leu Cys Pro Ser Pro
        275                 280                 285
Leu Phe Pro Gly Pro Ser Lys Pro Phe Trp Val Leu Val Val Val Gly
    290                 295                 300
Gly Val Leu Ala Cys Tyr Ser Leu Leu Val Thr Val Ala Phe Ile Ile
305                 310                 315                 320
Phe Trp Val Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu His Ser Asp Tyr Met
                325                 330                 335
Asn Met Thr Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro
            340                 345                 350
Tyr Ala Pro Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser Arg Val Lys Phe
```

```
        355                 360                 365
Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu
    370                 375                 380
Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp
385                 390                 395                 400
Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys
                405                 410                 415
Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala
            420                 425                 430
Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys
        435                 440                 445
Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr
    450                 455                 460
Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
465                 470                 475
```

<210> 46
<211> 471
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體：純系B-CAR

<400> 46

```
Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
 1               5                  10                  15
Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
            20                  25                  30
Thr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
        35                  40                  45
Met Tyr Ser Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
    50                  55                  60
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln
65                  70                  75                  80
Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu
                85                  90                  95
Asn Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Ser
            100                 105                 110
Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
        115                 120                 125
Leu Glu Met Ala Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Met Lys
    130                 135                 140
Lys Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Asn
145                 150                 155                 160
Phe Ala Ser Tyr Trp Val Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly
                165                 170                 175
```

```
Leu Glu Trp Met Gly Thr Ile Tyr Pro Asp Asp Ser Asp Thr Arg Tyr
            180                 185                 190
Gly Pro Ala Phe Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile
        195                 200                 205
Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala
    210                 215                 220
Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Ser Tyr Tyr Gly Ile Asp Val Trp Gly
225                 230                 235                 240
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Ile Glu Val Met
                245                 250                 255
Tyr Pro Pro Pro Tyr Leu Asp Asn Glu Lys Ser Asn Gly Thr Ile Ile
            260                 265                 270
His Val Lys Gly Lys His Leu Cys Pro Ser Pro Leu Phe Pro Gly Pro
        275                 280                 285
Ser Lys Pro Phe Trp Val Leu Val Val Val Gly Gly Val Leu Ala Cys
    290                 295                 300
Tyr Ser Leu Leu Val Thr Val Ala Phe Ile Ile Phe Trp Val Arg Ser
305                 310                 315                 320
Lys Arg Ser Arg Leu Leu His Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr Pro Arg
                325                 330                 335
Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro Pro Arg
            340                 345                 350
Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp
        355                 360                 365
Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn
    370                 375                 380
Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg
385                 390                 395                 400
Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly
                405                 410                 415
Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu
            420                 425                 430
Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu
        435                 440                 445
Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His
    450                 455                 460
Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
465                 470
```

<210> 47
<211> 907
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體：具有1個scFv及1個Fab之二價抗PSMA純系A caTCR (亦稱為「Ax2-caTCR-1」或「二價純系A caTCR-1」)

<400> 47

```
Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro
 1               5                  10                  15
Gly Ser Thr Gly Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly
            20                  25                  30
Ala Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn
        35                  40                  45
Ile Gly Ala Gly Tyr Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr
    50                  55                  60
Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Asn Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val
65                  70                  75                  80
Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala
                85                  90                  95
Ile Thr Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser
            100                 105                 110
Tyr Asp Ser Ser Leu Ser Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val
        115                 120                 125
Thr Val Leu Gly Ser Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
    130                 135                 140
Gly Gly Gly Gly Ser Leu Glu Met Ala Glu Val Gln Leu Val Gln Ser
145                 150                 155                 160
Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys
                165                 170                 175
Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln
            180                 185                 190
Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp
        195                 200                 205
Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser
    210                 215                 220
Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys
225                 230                 235                 240
Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Met Gly Ser Ser
                245                 250                 255
Leu Tyr Ala Ser Ser Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
            260                 265                 270
Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala
        275                 280                 285
Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser
    290                 295                 300
Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro
305                 310                 315                 320
Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp
                325                 330                 335
Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp
            340                 345                 350
Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser
```

```
        355                 360                 365
Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Met Gly Ser Ser Leu Tyr
    370                 375                 380
Ala Ser Ser Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
385                 390                 395                 400
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
                405                 410                 415
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
            420                 425                 430
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
        435                 440                 445
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
    450                 455                 460
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
465                 470                 475                 480
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                485                 490                 495
Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Glu Val Lys Thr Asp Ser Thr Asp His
            500                 505                 510
Val Lys Pro Lys Glu Thr Glu Asn Thr Lys Gln Pro Ser Lys Ser Cys
        515                 520                 525
His Lys Pro Lys Ala Ile Val His Thr Glu Lys Val Asn Met Met Ser
    530                 535                 540
Leu Thr Val Leu Gly Leu Arg Met Leu Phe Ala Lys Thr Val Ala Val
545                 550                 555                 560
Asn Phe Leu Leu Thr Ala Lys Leu Phe Phe Leu Arg Ala Lys Arg Ser
                565                 570                 575
Gly Ser Gly Ala Pro Val Lys Gln Thr Leu Asn Phe Asp Leu Leu Lys
            580                 585                 590
Leu Ala Gly Asp Val Glu Ser Asn Pro Gly Pro Met Glu Thr Asp Thr
        595                 600                 605
Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro Gly Ser Thr Gly Gln
    610                 615                 620
Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln Arg
625                 630                 635                 640
Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly Tyr
                645                 650                 655
Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
            660                 665                 670
Ile Tyr Gly Asn Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
        675                 680                 685
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln
    690                 695                 700
Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser Ser Leu
705                 710                 715                 720
Ser Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Gln
                725                 730                 735
Pro Lys Ala Asn Pro Thr Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu
```

```
            740                 745                 750
Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr
        755                 760                 765
Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Gly Ser Pro Val Lys
    770                 775                 780
Ala Gly Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr
785                 790                 795                 800
Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His
                805                 810                 815
Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys
            820                 825                 830
Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser Pro Ile Lys Thr Asp Val Ile Thr
        835                 840                 845
Met Asp Pro Lys Asp Asn Cys Ser Lys Asp Ala Asn Asp Thr Leu Leu
    850                 855                 860
Leu Gln Leu Thr Asn Thr Ser Ala Tyr Tyr Met Tyr Leu Leu Leu Leu
865                 870                 875                 880
Leu Lys Ser Val Val Tyr Phe Ala Ile Ile Thr Cys Cys Leu Leu Arg
                885                 890                 895
Arg Thr Ala Phe Cys Cys Asn Gly Glu Lys Ser
            900                 905
```

<210> 48
<211> 901
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體：具有2個Fab之二價抗PSMA純系A caTCR (亦稱為「Ax2-caTCR-2」或「二價純系A caTCR-2」)

```
<400> 48
Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro
 1               5                  10                  15
Gly Ser Thr Gly Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys
            20                  25                  30
Lys Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser
        35                  40                  45
Phe Thr Ser Tyr Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly
    50                  55                  60
Leu Glu Trp Met Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr
65                  70                  75                  80
Ser Pro Ser Phe Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile
                85                  90                  95
Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala
            100                 105                 110
```

```
Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Met Gly Ser Ser Leu Tyr Ala Ser Ser
        115                 120                 125
Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
    130                 135                 140
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala
145                 150                 155                 160
Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser
                165                 170                 175
Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro
            180                 185                 190
Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp
        195                 200                 205
Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp
    210                 215                 220
Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser
225                 230                 235                 240
Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Met Gly Ser Ser Leu Tyr
                245                 250                 255
Ala Ser Ser Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
            260                 265                 270
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
        275                 280                 285
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
    290                 295                 300
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
305                 310                 315                 320
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
                325                 330                 335
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
            340                 345                 350
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
        355                 360                 365
Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Glu Val Lys Thr Asp Ser Thr Asp His
    370                 375                 380
Val Lys Pro Lys Glu Thr Glu Asn Thr Lys Gln Pro Ser Lys Ser Cys
385                 390                 395                 400
His Lys Pro Lys Ala Ile Val His Thr Glu Lys Val Asn Met Met Ser
                405                 410                 415
Leu Thr Val Leu Gly Leu Arg Met Leu Phe Ala Lys Thr Val Ala Val
            420                 425                 430
Asn Phe Leu Leu Thr Ala Lys Leu Phe Phe Leu Arg Ala Lys Arg Ser
        435                 440                 445
Gly Ser Gly Ala Pro Val Lys Gln Thr Leu Asn Phe Asp Leu Leu Lys
    450                 455                 460
Leu Ala Gly Asp Val Glu Ser Asn Pro Gly Pro Met Glu Thr Asp Thr
465                 470                 475                 480
Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro Gly Ser Thr Gly Gln
                485                 490                 495
```

```
Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln Arg
            500                 505                 510
Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly Tyr
        515                 520                 525
Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
    530                 535                 540
Ile Tyr Gly Asn Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
545                 550                 555                 560
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln
                565                 570                 575
Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser Ser Leu
            580                 585                 590
Ser Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Gly
        595                 600                 605
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro
    610                 615                 620
Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr
625                 630                 635                 640
Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly Tyr Asp Val His Trp Tyr Gln
                645                 650                 655
Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Asn Ser Asn
            660                 665                 670
Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr
        675                 680                 685
Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp
    690                 695                 700
Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser Ser Leu Ser Gly Tyr Val Phe Gly
705                 710                 715                 720
Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys Ala Asn Pro Thr
                725                 730                 735
Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala
            740                 745                 750
Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val
        755                 760                 765
Ala Trp Lys Ala Asp Gly Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr
    770                 775                 780
Lys Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu
785                 790                 795                 800
Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln
                805                 810                 815
Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu
            820                 825                 830
Cys Ser Pro Ile Lys Thr Asp Val Ile Thr Met Asp Pro Lys Asp Asn
        835                 840                 845
Cys Ser Lys Asp Ala Asn Asp Thr Leu Leu Leu Gln Leu Thr Asn Thr
    850                 855                 860
Ser Ala Tyr Tyr Met Tyr Leu Leu Leu Leu Leu Lys Ser Val Val Tyr
865                 870                 875                 880
```

```
Phe Ala Ile Ile Thr Cys Cys Leu Leu Arg Arg Thr Ala Phe Cys Cys
                885                 890                 895
Asn Gly Glu Lys Ser
            900
```

<210> 49
<211> 897
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體：具有1個scFv及1個Fab之二價抗PSMA純系B caTCR
(亦稱為「Bx2-caTCR-1」或「二價純系B caTCR-1」)

<400> 49

```
Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro
 1               5                  10                  15
Gly Ser Thr Gly Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly
            20                  25                  30
Thr Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn
        35                  40                  45
Ile Gly Ser Asn Thr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala
    50                  55                  60
Pro Lys Leu Leu Met Tyr Ser Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro
65                  70                  75                  80
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile
                85                  90                  95
Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp
            100                 105                 110
Asp Asp Ser Leu Asn Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr
        115                 120                 125
Val Leu Gly Ser Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
    130                 135                 140
Gly Gly Gly Ser Leu Glu Met Ala Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly
145                 150                 155                 160
Ala Glu Met Lys Lys Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly
                165                 170                 175
Ser Gly Tyr Asn Phe Ala Ser Tyr Trp Val Gly Trp Val Arg Gln Met
            180                 185                 190
Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly Thr Ile Tyr Pro Asp Asp Ser
        195                 200                 205
Asp Thr Arg Tyr Gly Pro Ala Phe Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala
    210                 215                 220
Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala
225                 230                 235                 240
Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Ser Tyr Tyr Gly Ile
```

```
                245                 250                 255
Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
            260                 265                 270
Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Met Lys Lys Pro
        275                 280                 285
Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Asn Phe Ala
    290                 295                 300
Ser Tyr Trp Val Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu
305                 310                 315                 320
Trp Met Gly Thr Ile Tyr Pro Asp Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Gly Pro
                325                 330                 335
Ala Phe Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr
            340                 345                 350
Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr
        355                 360                 365
Tyr Cys Ala Arg Asp Ser Tyr Tyr Gly Ile Asp Val Trp Gly Gln Gly
    370                 375                 380
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
385                 390                 395                 400
Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
                405                 410                 415
Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
            420                 425                 430
Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
        435                 440                 445
Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
    450                 455                 460
Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
465                 470                 475                 480
Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Glu Val
                485                 490                 495
Lys Thr Asp Ser Thr Asp His Val Lys Pro Lys Glu Thr Glu Asn Thr
            500                 505                 510
Lys Gln Pro Ser Lys Ser Cys His Lys Pro Lys Ala Ile Val His Thr
        515                 520                 525
Glu Lys Val Asn Met Met Ser Leu Thr Val Leu Gly Leu Arg Met Leu
    530                 535                 540
Phe Ala Lys Thr Val Ala Val Asn Phe Leu Leu Thr Ala Lys Leu Phe
545                 550                 555                 560
Phe Leu Arg Ala Lys Arg Ser Gly Ser Gly Ala Pro Val Lys Gln Thr
                565                 570                 575
Leu Asn Phe Asp Leu Leu Lys Leu Ala Gly Asp Val Glu Ser Asn Pro
            580                 585                 590
Gly Pro Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp
        595                 600                 605
Val Pro Gly Ser Thr Gly Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala
    610                 615                 620
Ser Gly Thr Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser
```

625 630 635 640
Ser Asn Ile Gly Ser Asn Thr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly
645 650 655
Thr Ala Pro Lys Leu Leu Met Tyr Ser Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly
660 665 670
Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu
675 680 685
Ala Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala
690 695 700
Ala Trp Asp Asp Ser Leu Asn Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys
705 710 715 720
Val Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys Ala Asn Pro Thr Val Thr Leu Phe
725 730 735
Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys
740 745 750
Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala
755 760 765
Asp Gly Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys
770 775 780
Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro
785 790 795 800
Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu
805 810 815
Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser Pro Ile
820 825 830
Lys Thr Asp Val Ile Thr Met Asp Pro Lys Asp Asn Cys Ser Lys Asp
835 840 845
Ala Asn Asp Thr Leu Leu Leu Gln Leu Thr Asn Thr Ser Ala Tyr Tyr
850 855 860
Met Tyr Leu Leu Leu Leu Leu Lys Ser Val Val Tyr Phe Ala Ile Ile
865 870 875 880
Thr Cys Cys Leu Leu Arg Arg Thr Ala Phe Cys Cys Asn Gly Glu Lys
885 890 895
Ser

<210> 50
<211> 891
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體：具有2個Fab之二價抗PSMA純系B caTCR
(亦稱為「Bx2-caTCR-2」或「二價純系B caTCR-2」)

<400> 50

```
Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro
 1               5                  10                  15
Gly Ser Thr Gly Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Met Lys
            20                  25                  30
Lys Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Asn
        35                  40                  45
Phe Ala Ser Tyr Trp Val Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly
    50                  55                  60
Leu Glu Trp Met Gly Thr Ile Tyr Pro Asp Asp Ser Asp Thr Arg Tyr
65                  70                  75                  80
Gly Pro Ala Phe Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile
                85                  90                  95
Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala
            100                 105                 110
Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Ser Tyr Tyr Gly Ile Asp Val Trp Gly
        115                 120                 125
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
    130                 135                 140
Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Met Lys Lys
145                 150                 155                 160
Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Asn Phe
                165                 170                 175
Ala Ser Tyr Trp Val Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu
            180                 185                 190
Glu Trp Met Gly Thr Ile Tyr Pro Asp Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Gly
        195                 200                 205
Pro Ala Phe Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser
    210                 215                 220
Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met
225                 230                 235                 240
Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Ser Tyr Tyr Gly Ile Asp Val Trp Gly Gln
                245                 250                 255
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
            260                 265                 270
Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
        275                 280                 285
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
    290                 295                 300
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
305                 310                 315                 320
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
                325                 330                 335
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
            340                 345                 350
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Glu
        355                 360                 365
Val Lys Thr Asp Ser Thr Asp His Val Lys Pro Lys Glu Thr Glu Asn
    370                 375                 380
```

```
Thr Lys Gln Pro Ser Lys Ser Cys His Lys Pro Lys Ala Ile Val His
385                 390                 395                 400
Thr Glu Lys Val Asn Met Met Ser Leu Thr Val Leu Gly Leu Arg Met
                405                 410                 415
Leu Phe Ala Lys Thr Val Ala Val Asn Phe Leu Leu Thr Ala Lys Leu
            420                 425                 430
Phe Phe Leu Arg Ala Lys Arg Ser Gly Ser Gly Ala Pro Val Lys Gln
        435                 440                 445
Thr Leu Asn Phe Asp Leu Leu Lys Leu Ala Gly Asp Val Glu Ser Asn
    450                 455                 460
Pro Gly Pro Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu
465                 470                 475                 480
Trp Val Pro Gly Ser Thr Gly Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser
                485                 490                 495
Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser
            500                 505                 510
Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Thr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro
        515                 520                 525
Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu Met Tyr Ser Asn Asn Gln Arg Pro Ser
    530                 535                 540
Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser
545                 550                 555                 560
Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys
                565                 570                 575
Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Asn Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr
            580                 585                 590
Lys Val Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
        595                 600                 605
Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
    610                 615                 620
Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
625                 630                 635                 640
Thr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
                645                 650                 655
Met Tyr Ser Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
            660                 665                 670
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln
        675                 680                 685
Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu
    690                 695                 700
Asn Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Gln
705                 710                 715                 720
Pro Lys Ala Asn Pro Thr Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu
                725                 730                 735
Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr
            740                 745                 750
Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Gly Ser Pro Val Lys
        755                 760                 765
```

```
Ala Gly Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr
    770                 775                 780
Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His
785                 790                 795                 800
Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys
                805                 810                 815
Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser Pro Ile Lys Thr Asp Val Ile Thr
            820                 825                 830
Met Asp Pro Lys Asp Asn Cys Ser Lys Asp Ala Asn Asp Thr Leu Leu
        835                 840                 845
Leu Gln Leu Thr Asn Thr Ser Ala Tyr Tyr Met Tyr Leu Leu Leu Leu
    850                 855                 860
Leu Lys Ser Val Val Tyr Phe Ala Ile Ile Thr Cys Cys Leu Leu Arg
865                 870                 875                 880
Arg Thr Ala Phe Cys Cys Asn Gly Glu Lys Ser
                885                 890
```

<210> 51
<211> 394
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 51

```
Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro
 1               5                  10                  15
Gly Ser Thr Gly Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly
            20                  25                  30
Ala Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn
        35                  40                  45
Ile Gly Ala Gly Tyr Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr
    50                  55                  60
Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Asn Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val
65                  70                  75                  80
Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala
                85                  90                  95
Ile Thr Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser
            100                 105                 110
Tyr Asp Ser Ser Leu Ser Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val
        115                 120                 125
Thr Val Leu Gly Ser Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
    130                 135                 140
Gly Gly Gly Gly Ser Leu Glu Met Ala Glu Val Gln Leu Val Gln Ser
145                 150                 155                 160
Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys
```

```
                165                 170                 175
Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln
            180                 185                 190
Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp
        195                 200                 205
Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser
    210                 215                 220
Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys
225                 230                 235                 240
Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Met Gly Ser Ser
                245                 250                 255
Leu Tyr Ala Ser Ser Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
            260                 265                 270
Ser Ser Glu Gln Lys Leu Ile Ser Glu Glu Asp Leu Ala Ala Ala Ile
        275                 280                 285
Glu Val Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Leu Asp Asn Glu Lys Ser Asn Gly
    290                 295                 300
Thr Ile Ile His Val Lys Gly Lys His Leu Cys Pro Ser Pro Leu Phe
305                 310                 315                 320
Pro Gly Pro Ser Lys Pro Phe Trp Val Leu Val Val Val Gly Gly Val
                325                 330                 335
Leu Ala Cys Tyr Ser Leu Leu Val Thr Val Ala Phe Ile Ile Phe Trp
            340                 345                 350
Val Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu His Ser Asp Tyr Met Asn Met
        355                 360                 365
Thr Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala
    370                 375                 380
Pro Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser
385                 390
```

<210> 52
<211> 384
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 52

```
Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro
 1               5                  10                  15
Gly Ser Thr Gly Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly
            20                  25                  30
Ala Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn
        35                  40                  45
Ile Gly Ala Gly Tyr Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr
    50                  55                  60
```

```
Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Asn Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val
65                  70                  75                  80
Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala
                85                  90                  95
Ile Thr Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser
            100                 105                 110
Tyr Asp Ser Ser Leu Ser Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val
        115                 120                 125
Thr Val Leu Gly Ser Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
    130                 135                 140
Gly Gly Gly Gly Ser Leu Glu Met Ala Glu Val Gln Leu Val Gln Ser
145                 150                 155                 160
Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys
                165                 170                 175
Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln
            180                 185                 190
Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp
        195                 200                 205
Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser
    210                 215                 220
Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys
225                 230                 235                 240
Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Met Gly Ser Ser
                245                 250                 255
Leu Tyr Ala Ser Ser Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
            260                 265                 270
Ser Ser Ala Ala Ala Ile Glu Val Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Leu Asp
        275                 280                 285
Asn Glu Lys Ser Asn Gly Thr Ile Ile His Val Lys Gly Lys His Leu
    290                 295                 300
Cys Pro Ser Pro Leu Phe Pro Gly Pro Ser Lys Pro Phe Trp Val Leu
305                 310                 315                 320
Val Val Val Gly Gly Val Leu Ala Cys Tyr Ser Leu Leu Val Thr Val
                325                 330                 335
Ala Phe Ile Ile Phe Trp Val Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu His
            340                 345                 350
Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys
        355                 360                 365
His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser
    370                 375                 380
```

<210> 53
<211> 389
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 53

```
Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro
 1               5                  10                  15
Gly Ser Thr Gly Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly
            20                  25                  30
Thr Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn
        35                  40                  45
Ile Gly Ser Asn Thr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala
    50                  55                  60
Pro Lys Leu Leu Met Tyr Ser Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro
65                  70                  75                  80
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile
                85                  90                  95
Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp
            100                 105                 110
Asp Asp Ser Leu Asn Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr
        115                 120                 125
Val Leu Gly Ser Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
    130                 135                 140
Gly Gly Gly Ser Leu Glu Met Ala Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly
145                 150                 155                 160
Ala Glu Met Lys Lys Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly
                165                 170                 175
Ser Gly Tyr Asn Phe Ala Ser Tyr Trp Val Gly Trp Val Arg Gln Met
            180                 185                 190
Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly Thr Ile Tyr Pro Asp Asp Ser
        195                 200                 205
Asp Thr Arg Tyr Gly Pro Ala Phe Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala
    210                 215                 220
Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala
225                 230                 235                 240
Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Ser Tyr Tyr Gly Ile
                245                 250                 255
Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Glu Gln Lys
            260                 265                 270
Leu Ile Ser Glu Glu Asp Leu Ala Ala Ala Ile Glu Val Met Tyr Pro
        275                 280                 285
Pro Pro Tyr Leu Asp Asn Glu Lys Ser Asn Gly Thr Ile Ile His Val
    290                 295                 300
Lys Gly Lys His Leu Cys Pro Ser Pro Leu Phe Pro Gly Pro Ser Lys
305                 310                 315                 320
Pro Phe Trp Val Leu Val Val Val Gly Gly Val Leu Ala Cys Tyr Ser
                325                 330                 335
Leu Leu Val Thr Val Ala Phe Ile Ile Phe Trp Val Arg Ser Lys Arg
            340                 345                 350
Ser Arg Leu Leu His Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr Pro Arg Arg Pro
```

```
        355                 360                 365
Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro Pro Arg Asp Phe
    370                 375                 380
Ala Ala Tyr Arg Ser
385
```

<210> 54
<211> 379
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 54

```
Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro
 1               5                  10                  15
Gly Ser Thr Gly Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly
            20                  25                  30
Thr Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn
        35                  40                  45
Ile Gly Ser Asn Thr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala
    50                  55                  60
Pro Lys Leu Leu Met Tyr Ser Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro
65                  70                  75                  80
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile
                85                  90                  95
Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp
            100                 105                 110
Asp Asp Ser Leu Asn Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr
        115                 120                 125
Val Leu Gly Ser Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
    130                 135                 140
Gly Gly Gly Ser Leu Glu Met Ala Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly
145                 150                 155                 160
Ala Glu Met Lys Lys Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly
                165                 170                 175
Ser Gly Tyr Asn Phe Ala Ser Tyr Trp Val Gly Trp Val Arg Gln Met
            180                 185                 190
Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly Thr Ile Tyr Pro Asp Asp Ser
        195                 200                 205
Asp Thr Arg Tyr Gly Pro Ala Phe Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala
    210                 215                 220
Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala
225                 230                 235                 240
Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Ser Tyr Tyr Gly Ile
                245                 250                 255
```

```
Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala
            260                 265                 270
Ile Glu Val Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Leu Asp Asn Glu Lys Ser Asn
        275                 280                 285
Gly Thr Ile Ile His Val Lys Gly Lys His Leu Cys Pro Ser Pro Leu
    290                 295                 300
Phe Pro Gly Pro Ser Lys Pro Phe Trp Val Leu Val Val Val Gly Gly
305                 310                 315                 320
Val Leu Ala Cys Tyr Ser Leu Leu Val Thr Val Ala Phe Ile Ile Phe
                325                 330                 335
Trp Val Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu His Ser Asp Tyr Met Asn
            340                 345                 350
Met Thr Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr
        355                 360                 365
Ala Pro Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser
    370                 375
```

<210> 55
<211> 374
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 55

```
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln
 1               5                  10                  15
Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly
            20                  25                  30
Tyr Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
        35                  40                  45
Leu Ile Tyr Gly Asn Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
    50                  55                  60
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu
65                  70                  75                  80
Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser Ser
                85                  90                  95
Leu Ser Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
            100                 105                 110
Ser Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
        115                 120                 125
Ser Leu Glu Met Ala Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val
    130                 135                 140
Lys Lys Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr
145                 150                 155                 160
Ser Phe Thr Ser Tyr Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys
```

```
                165                 170                 175
Gly Leu Glu Trp Met Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg
            180                 185                 190
Tyr Ser Pro Ser Phe Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser
        195                 200                 205
Ile Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr
    210                 215                 220
Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Met Gly Ser Ser Leu Tyr Ala Ser
225                 230                 235                 240
Ser Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Glu Gln
                245                 250                 255
Lys Leu Ile Ser Glu Glu Asp Leu Ala Ala Ala Ile Glu Val Met Tyr
            260                 265                 270
Pro Pro Pro Tyr Leu Asp Asn Glu Lys Ser Asn Gly Thr Ile Ile His
        275                 280                 285
Val Lys Gly Lys His Leu Cys Pro Ser Pro Leu Phe Pro Gly Pro Ser
    290                 295                 300
Lys Pro Phe Trp Val Leu Val Val Val Gly Gly Val Leu Ala Cys Tyr
305                 310                 315                 320
Ser Leu Leu Val Thr Val Ala Phe Ile Ile Phe Trp Val Arg Ser Lys
                325                 330                 335
Arg Ser Arg Leu Leu His Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr Pro Arg Arg
            340                 345                 350
Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro Pro Arg Asp
        355                 360                 365
Phe Ala Ala Tyr Arg Ser
    370
```

<210> 56
<211> 363
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 56

```
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln
 1               5                  10                  15
Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly
            20                  25                  30
Tyr Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
        35                  40                  45
Leu Ile Tyr Gly Asn Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
    50                  55                  60
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu
65                  70                  75                  80
```

```
Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser Ser
                85                  90                  95
Leu Ser Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
            100                 105                 110
Ser Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
        115                 120                 125
Ser Leu Glu Met Ala Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val
    130                 135                 140
Lys Lys Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr
145                 150                 155                 160
Ser Phe Thr Ser Tyr Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys
                165                 170                 175
Gly Leu Glu Trp Met Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg
            180                 185                 190
Tyr Ser Pro Ser Phe Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser
        195                 200                 205
Ile Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr
    210                 215                 220
Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Met Gly Ser Ser Leu Tyr Ala Ser
225                 230                 235                 240
Ser Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Glu Gln
                245                 250                 255
Lys Leu Ile Ser Glu Glu Asp Leu Ala Ala Ala Thr Gly Pro Ala Asp
            260                 265                 270
Leu Ser Pro Gly Ala Ser Ser Val Thr Pro Pro Ala Pro Ala Arg Glu
        275                 280                 285
Pro Gly His Ser Pro Gln Ile Ile Ser Phe Phe Leu Ala Leu Thr Ser
    290                 295                 300
Thr Ala Leu Leu Phe Leu Leu Phe Phe Leu Thr Leu Arg Phe Ser Val
305                 310                 315                 320
Val Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe
                325                 330                 335
Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg
            340                 345                 350
Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu
        355                 360
```

<210> 57
<211> 353
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 57
```
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln
```

```
 1               5                  10                  15
Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly
            20                  25                  30
Tyr Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
        35                  40                  45
Leu Ile Tyr Gly Asn Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
    50                  55                  60
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu
65                  70                  75                  80
Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser Ser
                85                  90                  95
Leu Ser Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
            100                 105                 110
Ser Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
        115                 120                 125
Ser Leu Glu Met Ala Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val
    130                 135                 140
Lys Lys Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr
145                 150                 155                 160
Ser Phe Thr Ser Tyr Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys
                165                 170                 175
Gly Leu Glu Trp Met Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg
            180                 185                 190
Tyr Ser Pro Ser Phe Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser
        195                 200                 205
Ile Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr
    210                 215                 220
Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Met Gly Ser Ser Leu Tyr Ala Ser
225                 230                 235                 240
Ser Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ala
                245                 250                 255
Ala Thr Gly Pro Ala Asp Leu Ser Pro Gly Ala Ser Ser Val Thr Pro
            260                 265                 270
Pro Ala Pro Ala Arg Glu Pro Gly His Ser Pro Gln Ile Ile Ser Phe
        275                 280                 285
Phe Leu Ala Leu Thr Ser Thr Ala Leu Leu Phe Leu Leu Phe Phe Leu
    290                 295                 300
Thr Leu Arg Phe Ser Val Val Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr
305                 310                 315                 320
Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu
                325                 330                 335
Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu
            340                 345                 350
Leu
```

<210> 58

<211> 388
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 58
```
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln
 1               5                  10                  15
Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly
            20                  25                  30
Tyr Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
        35                  40                  45
Leu Ile Tyr Gly Asn Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
    50                  55                  60
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu
65                  70                  75                  80
Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser Ser
                85                  90                  95
Leu Ser Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
            100                 105                 110
Ser Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
        115                 120                 125
Ser Leu Glu Met Ala Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val
    130                 135                 140
Lys Lys Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr
145                 150                 155                 160
Ser Phe Thr Ser Tyr Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys
                165                 170                 175
Gly Leu Glu Trp Met Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg
            180                 185                 190
Tyr Ser Pro Ser Phe Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser
        195                 200                 205
Ile Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr
    210                 215                 220
Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Met Gly Ser Ser Leu Tyr Ala Ser
225                 230                 235                 240
Ser Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Glu Gln
                245                 250                 255
Lys Leu Ile Ser Glu Glu Asp Leu Ala Ala Ala Thr Gly Pro Thr His
            260                 265                 270
Leu Pro Tyr Val Ser Glu Met Leu Glu Ala Arg Thr Ala Gly His Met
        275                 280                 285
Gln Thr Leu Ala Asp Phe Arg Gln Leu Pro Ala Arg Thr Leu Ser Thr
    290                 295                 300
His Trp Pro Pro Gln Arg Ser Leu Cys Ser Ser Asp Phe Ile Arg Ile
305                 310                 315                 320
```

```
Leu Val Ile Phe Ser Gly Met Phe Leu Val Phe Thr Leu Ala Gly Ala
                325                 330                 335
Leu Phe Leu His Gln Arg Arg Lys Tyr Arg Ser Asn Lys Gly Glu Ser
            340                 345                 350
Pro Val Glu Pro Ala Glu Pro Cys Arg Tyr Ser Cys Pro Arg Glu Glu
        355                 360                 365
Glu Gly Ser Thr Ile Pro Ile Gln Glu Asp Tyr Arg Lys Pro Glu Pro
    370                 375                 380
Ala Cys Ser Pro
385
```

<210> 59
<211> 378
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 59

```
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln
 1               5                  10                  15
Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly
            20                  25                  30
Tyr Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
        35                  40                  45
Leu Ile Tyr Gly Asn Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
    50                  55                  60
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu
65                  70                  75                  80
Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser Ser
                85                  90                  95
Leu Ser Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
            100                 105                 110
Ser Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
        115                 120                 125
Ser Leu Glu Met Ala Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val
    130                 135                 140
Lys Lys Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr
145                 150                 155                 160
Ser Phe Thr Ser Tyr Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys
                165                 170                 175
Gly Leu Glu Trp Met Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg
            180                 185                 190
Tyr Ser Pro Ser Phe Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser
        195                 200                 205
Ile Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr
```

```
    210                 215                 220
Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Met Gly Ser Ser Leu Tyr Ala Ser
225                 230                 235                 240
Ser Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ala
                245                 250                 255
Ala Thr Gly Pro Thr His Leu Pro Tyr Val Ser Glu Met Leu Glu Ala
            260                 265                 270
Arg Thr Ala Gly His Met Gln Thr Leu Ala Asp Phe Arg Gln Leu Pro
        275                 280                 285
Ala Arg Thr Leu Ser Thr His Trp Pro Pro Gln Arg Ser Leu Cys Ser
    290                 295                 300
Ser Asp Phe Ile Arg Ile Leu Val Ile Phe Ser Gly Met Phe Leu Val
305                 310                 315                 320
Phe Thr Leu Ala Gly Ala Leu Phe Leu His Gln Arg Arg Lys Tyr Arg
                325                 330                 335
Ser Asn Lys Gly Glu Ser Pro Val Glu Pro Ala Glu Pro Cys Arg Tyr
            340                 345                 350
Ser Cys Pro Arg Glu Glu Glu Gly Ser Thr Ile Pro Ile Gln Glu Asp
        355                 360                 365
Tyr Arg Lys Pro Glu Pro Ala Cys Ser Pro
    370                 375
```

<210> 60
<211> 539
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 60

```
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln
 1               5                  10                  15
Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly
            20                  25                  30
Tyr Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
        35                  40                  45
Leu Ile Tyr Gly Asn Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
    50                  55                  60
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu
65                  70                  75                  80
Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser Ser
                85                  90                  95
Leu Ser Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
            100                 105                 110
Ser Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
        115                 120                 125
```

```
Ser Leu Glu Met Ala Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val
    130                 135                 140
Lys Lys Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr
145                 150                 155                 160
Ser Phe Thr Ser Tyr Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys
                165                 170                 175
Gly Leu Glu Trp Met Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg
            180                 185                 190
Tyr Ser Pro Ser Phe Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser
        195                 200                 205
Ile Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr
    210                 215                 220
Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Met Gly Ser Ser Leu Tyr Ala Ser
225                 230                 235                 240
Ser Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Glu Gln
                245                 250                 255
Lys Leu Ile Ser Glu Glu Asp Leu Ala Ala Ala Thr Gly Ala Pro Pro
            260                 265                 270
Leu Gly Thr Gln Pro Asp Cys Asn Pro Thr Pro Glu Asn Gly Glu Ala
        275                 280                 285
Pro Ala Ser Thr Ser Pro Thr Gln Ser Leu Leu Val Asp Ser Gln Ala
    290                 295                 300
Ser Lys Thr Leu Pro Ile Pro Thr Ser Ala Pro Val Ala Leu Ser Ser
305                 310                 315                 320
Thr Gly Lys Pro Val Leu Asp Ala Gly Pro Val Leu Phe Trp Val Ile
                325                 330                 335
Leu Val Leu Val Val Val Val Gly Ser Ser Ala Phe Leu Leu Cys His
            340                 345                 350
Arg Arg Ala Cys Arg Lys Arg Ile Arg Gln Lys Leu His Leu Cys Tyr
        355                 360                 365
Pro Val Gln Thr Ser Gln Pro Lys Leu Glu Leu Val Asp Ser Arg Pro
    370                 375                 380
Arg Arg Ser Ser Thr Gln Leu Arg Ser Gly Ala Ser Val Thr Glu Pro
385                 390                 395                 400
Val Ala Glu Glu Arg Gly Leu Met Ser Gln Pro Leu Met Glu Thr Cys
                405                 410                 415
His Ser Val Gly Ala Ala Tyr Leu Glu Ser Leu Pro Leu Gln Asp Ala
            420                 425                 430
Ser Pro Ala Gly Gly Pro Ser Ser Pro Arg Asp Leu Pro Glu Pro Arg
        435                 440                 445
Val Ser Thr Glu His Thr Asn Asn Lys Ile Glu Lys Ile Tyr Ile Met
    450                 455                 460
Lys Ala Asp Thr Val Ile Val Gly Thr Val Lys Ala Glu Leu Pro Glu
465                 470                 475                 480
Gly Arg Gly Leu Ala Gly Pro Ala Glu Pro Glu Leu Glu Glu Glu Leu
                485                 490                 495
Glu Ala Asp His Thr Pro His Tyr Pro Glu Gln Glu Thr Glu Pro Pro
            500                 505                 510
```

```
Leu Gly Ser Cys Ser Asp Val Met Leu Ser Val Glu Glu Glu Gly Lys
        515                 520                 525
Glu Asp Pro Leu Pro Thr Ala Ala Ser Gly Lys
    530                 535
```

<210> 61
<211> 529
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 61

```
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln
 1               5                  10                  15
Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly
            20                  25                  30
Tyr Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
        35                  40                  45
Leu Ile Tyr Gly Asn Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
    50                  55                  60
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu
65                  70                  75                  80
Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser Ser
                85                  90                  95
Leu Ser Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
            100                 105                 110
Ser Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
        115                 120                 125
Ser Leu Glu Met Ala Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val
    130                 135                 140
Lys Lys Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr
145                 150                 155                 160
Ser Phe Thr Ser Tyr Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys
                165                 170                 175
Gly Leu Glu Trp Met Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg
            180                 185                 190
Tyr Ser Pro Ser Phe Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser
        195                 200                 205
Ile Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr
    210                 215                 220
Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Met Gly Ser Ser Leu Tyr Ala Ser
225                 230                 235                 240
Ser Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ala
                245                 250                 255
Ala Thr Gly Ala Pro Pro Leu Gly Thr Gln Pro Asp Cys Asn Pro Thr
```

```
            260                 265                 270
Pro Glu Asn Gly Glu Ala Pro Ala Ser Thr Ser Pro Thr Gln Ser Leu
        275                 280                 285
Leu Val Asp Ser Gln Ala Ser Lys Thr Leu Pro Ile Pro Thr Ser Ala
    290                 295                 300
Pro Val Ala Leu Ser Ser Thr Gly Lys Pro Val Leu Asp Ala Gly Pro
305                 310                 315                 320
Val Leu Phe Trp Val Ile Leu Val Leu Val Val Val Val Gly Ser Ser
                325                 330                 335
Ala Phe Leu Leu Cys His Arg Arg Ala Cys Arg Lys Arg Ile Arg Gln
            340                 345                 350
Lys Leu His Leu Cys Tyr Pro Val Gln Thr Ser Gln Pro Lys Leu Glu
        355                 360                 365
Leu Val Asp Ser Arg Pro Arg Arg Ser Ser Thr Gln Leu Arg Ser Gly
    370                 375                 380
Ala Ser Val Thr Glu Pro Val Ala Glu Glu Arg Gly Leu Met Ser Gln
385                 390                 395                 400
Pro Leu Met Glu Thr Cys His Ser Val Gly Ala Ala Tyr Leu Glu Ser
                405                 410                 415
Leu Pro Leu Gln Asp Ala Ser Pro Ala Gly Gly Pro Ser Ser Pro Arg
            420                 425                 430
Asp Leu Pro Glu Pro Arg Val Ser Thr Glu His Thr Asn Asn Lys Ile
        435                 440                 445
Glu Lys Ile Tyr Ile Met Lys Ala Asp Thr Val Ile Val Gly Thr Val
    450                 455                 460
Lys Ala Glu Leu Pro Glu Gly Arg Gly Leu Ala Gly Pro Ala Glu Pro
465                 470                 475                 480
Glu Leu Glu Glu Glu Leu Glu Ala Asp His Thr Pro His Tyr Pro Glu
                485                 490                 495
Gln Glu Thr Glu Pro Pro Leu Gly Ser Cys Ser Asp Val Met Leu Ser
            500                 505                 510
Val Glu Glu Glu Gly Lys Glu Asp Pro Leu Pro Thr Ala Ala Ser Gly
        515                 520                 525
Lys
```

<210> 62
<211> 379
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 62

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

```
Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly
            20                  25                  30
Tyr Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
        35                  40                  45
Leu Ile Tyr Gly Asn Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
    50                  55                  60
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu
65                  70                  75                  80
Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser Ser
                85                  90                  95
Leu Ser Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
            100                 105                 110
Ser Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
        115                 120                 125
Ser Leu Glu Met Ala Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val
    130                 135                 140
Lys Lys Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr
145                 150                 155                 160
Ser Phe Thr Ser Tyr Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys
                165                 170                 175
Gly Leu Glu Trp Met Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg
            180                 185                 190
Tyr Ser Pro Ser Phe Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser
        195                 200                 205
Ile Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr
    210                 215                 220
Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Met Gly Ser Ser Leu Tyr Ala Ser
225                 230                 235                 240
Ser Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Glu Gln
                245                 250                 255
Lys Leu Ile Ser Glu Glu Asp Leu Ala Ala Ala Thr Gly Asp Arg Asp
            260                 265                 270
Pro Pro Ala Thr Gln Pro Gln Glu Thr Gln Gly Pro Pro Ala Arg Pro
        275                 280                 285
Ile Thr Val Gln Pro Thr Glu Ala Trp Pro Arg Thr Ser Gln Gly Pro
    290                 295                 300
Ser Thr Arg Pro Val Glu Val Pro Gly Gly Arg Ala Val Ala Ala Ile
305                 310                 315                 320
Leu Gly Leu Gly Leu Val Leu Gly Leu Leu Gly Pro Leu Ala Ile Leu
                325                 330                 335
Leu Ala Leu Tyr Leu Leu Arg Arg Asp Gln Arg Leu Pro Pro Asp Ala
            340                 345                 350
His Lys Pro Pro Gly Gly Gly Ser Phe Arg Thr Pro Ile Gln Glu Glu
        355                 360                 365
Gln Ala Asp Ala His Ser Thr Leu Ala Lys Ile
    370                 375
```

<210> 63
<211> 369
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 63

```
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln
 1               5                  10                  15
Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly
            20                  25                  30
Tyr Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
        35                  40                  45
Leu Ile Tyr Gly Asn Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
    50                  55                  60
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu
65                  70                  75                  80
Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser Ser
                85                  90                  95
Leu Ser Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
            100                 105                 110
Ser Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
        115                 120                 125
Ser Leu Glu Met Ala Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val
    130                 135                 140
Lys Lys Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr
145                 150                 155                 160
Ser Phe Thr Ser Tyr Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys
                165                 170                 175
Gly Leu Glu Trp Met Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg
            180                 185                 190
Tyr Ser Pro Ser Phe Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser
        195                 200                 205
Ile Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr
    210                 215                 220
Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Met Gly Ser Ser Leu Tyr Ala Ser
225                 230                 235                 240
Ser Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ala
                245                 250                 255
Ala Thr Gly Asp Arg Asp Pro Pro Ala Thr Gln Pro Gln Glu Thr Gln
            260                 265                 270
Gly Pro Pro Ala Arg Pro Ile Thr Val Gln Pro Thr Glu Ala Trp Pro
        275                 280                 285
Arg Thr Ser Gln Gly Pro Ser Thr Arg Pro Val Glu Val Pro Gly Gly
    290                 295                 300
Arg Ala Val Ala Ala Ile Leu Gly Leu Gly Leu Val Leu Gly Leu Leu
```

```
305                 310                 315                 320
Gly Pro Leu Ala Ile Leu Leu Ala Leu Tyr Leu Leu Arg Arg Asp Gln
                325                 330                 335
Arg Leu Pro Pro Asp Ala His Lys Pro Pro Gly Gly Gly Ser Phe Arg
            340                 345                 350
Thr Pro Ile Gln Glu Glu Gln Ala Asp Ala His Ser Thr Leu Ala Lys
        355                 360                 365
Ile
```

<210> 64
<211> 386
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 64

```
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln
 1               5                  10                  15
Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly
            20                  25                  30
Tyr Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
        35                  40                  45
Leu Ile Tyr Gly Asn Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
    50                  55                  60
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu
65                  70                  75                  80
Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser Ser
                85                  90                  95
Leu Ser Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
            100                 105                 110
Ser Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
        115                 120                 125
Ser Leu Glu Met Ala Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val
    130                 135                 140
Lys Lys Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr
145                 150                 155                 160
Ser Phe Thr Ser Tyr Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys
                165                 170                 175
Gly Leu Glu Trp Met Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg
            180                 185                 190
Tyr Ser Pro Ser Phe Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser
        195                 200                 205
Ile Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr
    210                 215                 220
```

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

<210> 65
<211> 376
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 65

```
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln
 1               5                  10                  15
Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly
            20                  25                  30
Tyr Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
        35                  40                  45
Leu Ile Tyr Gly Asn Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
    50                  55                  60
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu
65                  70                  75                  80
Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser Ser
                85                  90                  95
Leu Ser Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
            100                 105                 110
Ser Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
```

```
        115                 120                 125
Ser Leu Glu Met Ala Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val
    130                 135                 140
Lys Lys Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr
145                 150                 155                 160
Ser Phe Thr Ser Tyr Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys
                165                 170                 175
Gly Leu Glu Trp Met Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg
            180                 185                 190
Tyr Ser Pro Ser Phe Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser
        195                 200                 205
Ile Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr
    210                 215                 220
Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Met Gly Ser Ser Leu Tyr Ala Ser
225                 230                 235                 240
Ser Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ala
                245                 250                 255
Ala Thr Gly Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro
            260                 265                 270
Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro
        275                 280                 285
Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp
    290                 295                 300
Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu
305                 310                 315                 320
Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Gln Arg Arg Lys Tyr Arg Ser Asn
                325                 330                 335
Lys Gly Glu Ser Pro Val Glu Pro Ala Glu Pro Cys Arg Tyr Ser Cys
            340                 345                 350
Pro Arg Glu Glu Glu Gly Ser Thr Ile Pro Ile Gln Glu Asp Tyr Arg
        355                 360                 365
Lys Pro Glu Pro Ala Cys Ser Pro
    370                 375
```

<210> 66
<211> 526
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 66

```
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln
 1               5                  10                  15
Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly
            20                  25                  30
```

```
Tyr Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
        35                  40                  45
Leu Ile Tyr Gly Asn Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
    50                  55                  60
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu
65                  70                  75                  80
Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser Ser
                85                  90                  95
Leu Ser Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
            100                 105                 110
Ser Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
        115                 120                 125
Ser Leu Glu Met Ala Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val
    130                 135                 140
Lys Lys Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr
145                 150                 155                 160
Ser Phe Thr Ser Tyr Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys
                165                 170                 175
Gly Leu Glu Trp Met Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg
            180                 185                 190
Tyr Ser Pro Ser Phe Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser
        195                 200                 205
Ile Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr
    210                 215                 220
Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Met Gly Ser Ser Leu Tyr Ala Ser
225                 230                 235                 240
Ser Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Glu Gln
                245                 250                 255
Lys Leu Ile Ser Glu Glu Asp Leu Ala Ala Ala Thr Gly Thr Thr Thr
            260                 265                 270
Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro
        275                 280                 285
Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val
    290                 295                 300
His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro
305                 310                 315                 320
Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu
                325                 330                 335
Tyr Cys His Arg Arg Ala Cys Arg Lys Arg Ile Arg Gln Lys Leu His
            340                 345                 350
Leu Cys Tyr Pro Val Gln Thr Ser Gln Pro Lys Leu Glu Leu Val Asp
        355                 360                 365
Ser Arg Pro Arg Arg Ser Ser Thr Gln Leu Arg Ser Gly Ala Ser Val
    370                 375                 380
Thr Glu Pro Val Ala Glu Glu Arg Gly Leu Met Ser Gln Pro Leu Met
385                 390                 395                 400
Glu Thr Cys His Ser Val Gly Ala Ala Tyr Leu Glu Ser Leu Pro Leu
                405                 410                 415
```

```
Gln Asp Ala Ser Pro Ala Gly Gly Pro Ser Ser Pro Arg Asp Leu Pro
            420                 425                 430
Glu Pro Arg Val Ser Thr Glu His Thr Asn Asn Lys Ile Glu Lys Ile
        435                 440                 445
Tyr Ile Met Lys Ala Asp Thr Val Ile Val Gly Thr Val Lys Ala Glu
    450                 455                 460
Leu Pro Glu Gly Arg Gly Leu Ala Gly Pro Ala Glu Pro Glu Leu Glu
465                 470                 475                 480
Glu Glu Leu Glu Ala Asp His Thr Pro His Tyr Pro Glu Gln Glu Thr
                485                 490                 495
Glu Pro Pro Leu Gly Ser Cys Ser Asp Val Met Leu Ser Val Glu Glu
            500                 505                 510
Glu Gly Lys Glu Asp Pro Leu Pro Thr Ala Ala Ser Gly Lys
        515                 520                 525


<210> 67
<211> 516
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 67
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln
 1               5                  10                  15
Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly
            20                  25                  30
Tyr Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
        35                  40                  45
Leu Ile Tyr Gly Asn Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
    50                  55                  60
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu
65                  70                  75                  80
Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser Ser
                85                  90                  95
Leu Ser Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
            100                 105                 110
Ser Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
        115                 120                 125
Ser Leu Glu Met Ala Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val
    130                 135                 140
Lys Lys Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr
145                 150                 155                 160
Ser Phe Thr Ser Tyr Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys
                165                 170                 175
Gly Leu Glu Trp Met Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg
```

```
            180                 185                 190
Tyr Ser Pro Ser Phe Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser
        195                 200                 205
Ile Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr
    210                 215                 220
Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Met Gly Ser Ser Leu Tyr Ala Ser
225                 230                 235                 240
Ser Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ala
                245                 250                 255
Ala Thr Gly Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro
            260                 265                 270
Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro
        275                 280                 285
Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp
    290                 295                 300
Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu
305                 310                 315                 320
Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys His Arg Arg Ala Cys Arg Lys Arg
                325                 330                 335
Ile Arg Gln Lys Leu His Leu Cys Tyr Pro Val Gln Thr Ser Gln Pro
            340                 345                 350
Lys Leu Glu Leu Val Asp Ser Arg Pro Arg Arg Ser Ser Thr Gln Leu
        355                 360                 365
Arg Ser Gly Ala Ser Val Thr Glu Pro Val Ala Glu Glu Arg Gly Leu
    370                 375                 380
Met Ser Gln Pro Leu Met Glu Thr Cys His Ser Val Gly Ala Ala Tyr
385                 390                 395                 400
Leu Glu Ser Leu Pro Leu Gln Asp Ala Ser Pro Ala Gly Gly Pro Ser
                405                 410                 415
Ser Pro Arg Asp Leu Pro Glu Pro Arg Val Ser Thr Glu His Thr Asn
            420                 425                 430
Asn Lys Ile Glu Lys Ile Tyr Ile Met Lys Ala Asp Thr Val Ile Val
        435                 440                 445
Gly Thr Val Lys Ala Glu Leu Pro Glu Gly Arg Gly Leu Ala Gly Pro
    450                 455                 460
Ala Glu Pro Glu Leu Glu Glu Glu Leu Glu Ala Asp His Thr Pro His
465                 470                 475                 480
Tyr Pro Glu Gln Glu Thr Glu Pro Pro Leu Gly Ser Cys Ser Asp Val
                485                 490                 495
Met Leu Ser Val Glu Glu Glu Gly Lys Glu Asp Pro Leu Pro Thr Ala
            500                 505                 510
Ala Ser Gly Lys
        515
```

<210> 68
<211> 380
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 68

```
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln
 1               5                  10                  15
Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly
            20                  25                  30
Tyr Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
        35                  40                  45
Leu Ile Tyr Gly Asn Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
    50                  55                  60
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu
65                  70                  75                  80
Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser Ser
                85                  90                  95
Leu Ser Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
            100                 105                 110
Ser Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
        115                 120                 125
Ser Leu Glu Met Ala Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val
    130                 135                 140
Lys Lys Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr
145                 150                 155                 160
Ser Phe Thr Ser Tyr Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys
                165                 170                 175
Gly Leu Glu Trp Met Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg
            180                 185                 190
Tyr Ser Pro Ser Phe Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser
        195                 200                 205
Ile Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr
    210                 215                 220
Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Met Gly Ser Ser Leu Tyr Ala Ser
225                 230                 235                 240
Ser Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Glu Gln
                245                 250                 255
Lys Leu Ile Ser Glu Glu Asp Leu Ala Ala Ala Thr Gly Thr Thr Thr
            260                 265                 270
Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro
        275                 280                 285
Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val
    290                 295                 300
His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro
305                 310                 315                 320
Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu
                325                 330                 335
```

```
Tyr Cys Ala Leu Tyr Leu Leu Arg Arg Asp Gln Arg Leu Pro Pro Asp
            340                 345                 350
Ala His Lys Pro Pro Gly Gly Gly Ser Phe Arg Thr Pro Ile Gln Glu
        355                 360                 365
Glu Gln Ala Asp Ala His Ser Thr Leu Ala Lys Ile
    370                 375                 380
```

<210> 69
<211> 370
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 69

```
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln
 1               5                  10                  15
Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly
            20                  25                  30
Tyr Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
        35                  40                  45
Leu Ile Tyr Gly Asn Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
    50                  55                  60
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu
65                  70                  75                  80
Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser Ser
                85                  90                  95
Leu Ser Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
            100                 105                 110
Ser Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
        115                 120                 125
Ser Leu Glu Met Ala Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val
    130                 135                 140
Lys Lys Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr
145                 150                 155                 160
Ser Phe Thr Ser Tyr Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys
                165                 170                 175
Gly Leu Glu Trp Met Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg
            180                 185                 190
Tyr Ser Pro Ser Phe Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser
        195                 200                 205
Ile Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr
    210                 215                 220
Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Met Gly Ser Ser Leu Tyr Ala Ser
225                 230                 235                 240
Ser Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ala
```

```
                245                 250                 255
Ala Thr Gly Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro
            260                 265                 270
Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro
        275                 280                 285
Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp
    290                 295                 300
Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu
305                 310                 315                 320
Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Ala Leu Tyr Leu Leu Arg Arg Asp
                325                 330                 335
Gln Arg Leu Pro Pro Asp Ala His Lys Pro Pro Gly Gly Gly Ser Phe
            340                 345                 350
Arg Thr Pro Ile Gln Glu Glu Gln Ala Asp Ala His Ser Thr Leu Ala
        355                 360                 365
Lys Ile
    370
```

<210> 70
<211> 369
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 70

```
Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
 1               5                  10                  15
Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
            20                  25                  30
Thr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
        35                  40                  45
Met Tyr Ser Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
    50                  55                  60
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln
65                  70                  75                  80
Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu
                85                  90                  95
Asn Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Ser
            100                 105                 110
Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
        115                 120                 125
Leu Glu Met Ala Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Met Lys
    130                 135                 140
Lys Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Asn
145                 150                 155                 160
```

```
Phe Ala Ser Tyr Trp Val Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly
                165                 170                 175
Leu Glu Trp Met Gly Thr Ile Tyr Pro Asp Asp Ser Asp Thr Arg Tyr
            180                 185                 190
Gly Pro Ala Phe Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile
        195                 200                 205
Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala
    210                 215                 220
Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Ser Tyr Tyr Gly Ile Asp Val Trp Gly
225                 230                 235                 240
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Glu Gln Lys Leu Ile Ser Glu
                245                 250                 255
Glu Asp Leu Ala Ala Ala Ile Glu Val Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Leu
            260                 265                 270
Asp Asn Glu Lys Ser Asn Gly Thr Ile Ile His Val Lys Gly Lys His
        275                 280                 285
Leu Cys Pro Ser Pro Leu Phe Pro Gly Pro Ser Lys Pro Phe Trp Val
    290                 295                 300
Leu Val Val Val Gly Gly Val Leu Ala Cys Tyr Ser Leu Leu Val Thr
305                 310                 315                 320
Val Ala Phe Ile Ile Phe Trp Val Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu
                325                 330                 335
His Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg
            340                 345                 350
Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg
        355                 360                 365
Ser
```

<210> 71
<211> 358
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

```
<400> 71
Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
 1               5                  10                  15
Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
            20                  25                  30
Thr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
        35                  40                  45
Met Tyr Ser Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
    50                  55                  60
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln
```

65 70 75 80
Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95
Asn Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Ser
100 105 110
Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
115 120 125
Leu Glu Met Ala Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Met Lys
130 135 140
Lys Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Asn
145 150 155 160
Phe Ala Ser Tyr Trp Val Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly
165 170 175
Leu Glu Trp Met Gly Thr Ile Tyr Pro Asp Asp Ser Asp Thr Arg Tyr
180 185 190
Gly Pro Ala Phe Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile
195 200 205
Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala
210 215 220
Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Ser Tyr Tyr Gly Ile Asp Val Trp Gly
225 230 235 240
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Glu Gln Lys Leu Ile Ser Glu
245 250 255
Glu Asp Leu Ala Ala Ala Thr Gly Pro Ala Asp Leu Ser Pro Gly Ala
260 265 270
Ser Ser Val Thr Pro Pro Ala Pro Ala Arg Glu Pro Gly His Ser Pro
275 280 285
Gln Ile Ile Ser Phe Phe Leu Ala Leu Thr Ser Thr Ala Leu Leu Phe
290 295 300
Leu Leu Phe Phe Leu Thr Leu Arg Phe Ser Val Val Lys Arg Gly Arg
305 310 315 320
Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln
325 330 335
Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu
340 345 350
Glu Gly Gly Cys Glu Leu
355

<210> 72
<211> 348
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 72

```
Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
 1               5                  10                  15
Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
            20                  25                  30
Thr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
        35                  40                  45
Met Tyr Ser Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
    50                  55                  60
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln
65                  70                  75                  80
Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu
                85                  90                  95
Asn Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Ser
            100                 105                 110
Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
        115                 120                 125
Leu Glu Met Ala Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Met Lys
    130                 135                 140
Lys Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Asn
145                 150                 155                 160
Phe Ala Ser Tyr Trp Val Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly
                165                 170                 175
Leu Glu Trp Met Gly Thr Ile Tyr Pro Asp Asp Ser Asp Thr Arg Tyr
            180                 185                 190
Gly Pro Ala Phe Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile
        195                 200                 205
Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala
    210                 215                 220
Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Ser Tyr Tyr Gly Ile Asp Val Trp Gly
225                 230                 235                 240
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Thr Gly Pro Ala
                245                 250                 255
Asp Leu Ser Pro Gly Ala Ser Ser Val Thr Pro Pro Ala Pro Ala Arg
            260                 265                 270
Glu Pro Gly His Ser Pro Gln Ile Ile Ser Phe Phe Leu Ala Leu Thr
        275                 280                 285
Ser Thr Ala Leu Leu Phe Leu Leu Phe Phe Leu Thr Leu Arg Phe Ser
    290                 295                 300
Val Val Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro
305                 310                 315                 320
Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys
                325                 330                 335
Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu
            340                 345
```

<210> 73
<211> 383

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 73

```
Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
 1               5                  10                  15
Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
            20                  25                  30
Thr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
        35                  40                  45
Met Tyr Ser Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
    50                  55                  60
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln
65                  70                  75                  80
Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu
                85                  90                  95
Asn Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Ser
            100                 105                 110
Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
        115                 120                 125
Leu Glu Met Ala Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Met Lys
    130                 135                 140
Lys Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Asn
145                 150                 155                 160
Phe Ala Ser Tyr Trp Val Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly
                165                 170                 175
Leu Glu Trp Met Gly Thr Ile Tyr Pro Asp Asp Ser Asp Thr Arg Tyr
            180                 185                 190
Gly Pro Ala Phe Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile
        195                 200                 205
Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala
    210                 215                 220
Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Ser Tyr Tyr Gly Ile Asp Val Trp Gly
225                 230                 235                 240
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Glu Gln Lys Leu Ile Ser Glu
                245                 250                 255
Glu Asp Leu Ala Ala Ala Thr Gly Pro Thr His Leu Pro Tyr Val Ser
            260                 265                 270
Glu Met Leu Glu Ala Arg Thr Ala Gly His Met Gln Thr Leu Ala Asp
        275                 280                 285
Phe Arg Gln Leu Pro Ala Arg Thr Leu Ser Thr His Trp Pro Pro Gln
    290                 295                 300
Arg Ser Leu Cys Ser Ser Asp Phe Ile Arg Ile Leu Val Ile Phe Ser
305                 310                 315                 320
Gly Met Phe Leu Val Phe Thr Leu Ala Gly Ala Leu Phe Leu His Gln
```

```
                325                 330                 335
Arg Arg Lys Tyr Arg Ser Asn Lys Gly Glu Ser Pro Val Glu Pro Ala
            340                 345                 350
Glu Pro Cys Arg Tyr Ser Cys Pro Arg Glu Glu Glu Gly Ser Thr Ile
        355                 360                 365
Pro Ile Gln Glu Asp Tyr Arg Lys Pro Glu Pro Ala Cys Ser Pro
    370                 375                 380
```

<210> 74
<211> 373
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 74

```
Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
 1               5                  10                  15
Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
            20                  25                  30
Thr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
        35                  40                  45
Met Tyr Ser Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
    50                  55                  60
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln
65                  70                  75                  80
Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu
                85                  90                  95
Asn Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Ser
            100                 105                 110
Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
        115                 120                 125
Leu Glu Met Ala Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Met Lys
    130                 135                 140
Lys Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Asn
145                 150                 155                 160
Phe Ala Ser Tyr Trp Val Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly
                165                 170                 175
Leu Glu Trp Met Gly Thr Ile Tyr Pro Asp Asp Ser Asp Thr Arg Tyr
            180                 185                 190
Gly Pro Ala Phe Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile
        195                 200                 205
Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala
    210                 215                 220
Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Ser Tyr Tyr Gly Ile Asp Val Trp Gly
225                 230                 235                 240
```

```
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Thr Gly Pro Thr
                245                 250                 255
His Leu Pro Tyr Val Ser Glu Met Leu Glu Ala Arg Thr Ala Gly His
            260                 265                 270
Met Gln Thr Leu Ala Asp Phe Arg Gln Leu Pro Ala Arg Thr Leu Ser
        275                 280                 285
Thr His Trp Pro Pro Gln Arg Ser Leu Cys Ser Ser Asp Phe Ile Arg
    290                 295                 300
Ile Leu Val Ile Phe Ser Gly Met Phe Leu Val Phe Thr Leu Ala Gly
305                 310                 315                 320
Ala Leu Phe Leu His Gln Arg Arg Lys Tyr Arg Ser Asn Lys Gly Glu
                325                 330                 335
Ser Pro Val Glu Pro Ala Glu Pro Cys Arg Tyr Ser Cys Pro Arg Glu
            340                 345                 350
Glu Glu Gly Ser Thr Ile Pro Ile Gln Glu Asp Tyr Arg Lys Pro Glu
        355                 360                 365
Pro Ala Cys Ser Pro
    370
```

<210> 75
<211> 534
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 75

```
Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
 1               5                  10                  15
Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
            20                  25                  30
Thr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
        35                  40                  45
Met Tyr Ser Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
    50                  55                  60
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln
65                  70                  75                  80
Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu
                85                  90                  95
Asn Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Ser
            100                 105                 110
Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
        115                 120                 125
Leu Glu Met Ala Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Met Lys
    130                 135                 140
Lys Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Asn
```

```
145                 150                 155                 160
Phe Ala Ser Tyr Trp Val Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly
                165                 170                 175
Leu Glu Trp Met Gly Thr Ile Tyr Pro Asp Asp Ser Asp Thr Arg Tyr
            180                 185                 190
Gly Pro Ala Phe Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile
        195                 200                 205
Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala
    210                 215                 220
Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Ser Tyr Tyr Gly Ile Asp Val Trp Gly
225                 230                 235                 240
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Glu Gln Lys Leu Ile Ser Glu
                245                 250                 255
Glu Asp Leu Ala Ala Ala Thr Gly Ala Pro Pro Leu Gly Thr Gln Pro
            260                 265                 270
Asp Cys Asn Pro Thr Pro Glu Asn Gly Glu Ala Pro Ala Ser Thr Ser
        275                 280                 285
Pro Thr Gln Ser Leu Leu Val Asp Ser Gln Ala Ser Lys Thr Leu Pro
    290                 295                 300
Ile Pro Thr Ser Ala Pro Val Ala Leu Ser Ser Thr Gly Lys Pro Val
305                 310                 315                 320
Leu Asp Ala Gly Pro Val Leu Phe Trp Val Ile Leu Val Leu Val Val
                325                 330                 335
Val Val Gly Ser Ser Ala Phe Leu Leu Cys His Arg Arg Ala Cys Arg
            340                 345                 350
Lys Arg Ile Arg Gln Lys Leu His Leu Cys Tyr Pro Val Gln Thr Ser
        355                 360                 365
Gln Pro Lys Leu Glu Leu Val Asp Ser Arg Pro Arg Arg Ser Ser Thr
    370                 375                 380
Gln Leu Arg Ser Gly Ala Ser Val Thr Glu Pro Val Ala Glu Glu Arg
385                 390                 395                 400
Gly Leu Met Ser Gln Pro Leu Met Glu Thr Cys His Ser Val Gly Ala
                405                 410                 415
Ala Tyr Leu Glu Ser Leu Pro Leu Gln Asp Ala Ser Pro Ala Gly Gly
            420                 425                 430
Pro Ser Ser Pro Arg Asp Leu Pro Glu Pro Arg Val Ser Thr Glu His
        435                 440                 445
Thr Asn Asn Lys Ile Glu Lys Ile Tyr Ile Met Lys Ala Asp Thr Val
    450                 455                 460
Ile Val Gly Thr Val Lys Ala Glu Leu Pro Glu Gly Arg Gly Leu Ala
465                 470                 475                 480
Gly Pro Ala Glu Pro Glu Leu Glu Glu Glu Leu Glu Ala Asp His Thr
                485                 490                 495
Pro His Tyr Pro Glu Gln Glu Thr Glu Pro Pro Leu Gly Ser Cys Ser
            500                 505                 510
Asp Val Met Leu Ser Val Glu Glu Glu Gly Lys Glu Asp Pro Leu Pro
        515                 520                 525
Thr Ala Ala Ser Gly Lys
```

530

<210> 76
<211> 524
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 76

```
Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
 1               5                  10                  15
Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
            20                  25                  30
Thr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
        35                  40                  45
Met Tyr Ser Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
    50                  55                  60
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln
65                  70                  75                  80
Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu
                85                  90                  95
Asn Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Ser
            100                 105                 110
Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
        115                 120                 125
Leu Glu Met Ala Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Met Lys
    130                 135                 140
Lys Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Asn
145                 150                 155                 160
Phe Ala Ser Tyr Trp Val Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly
                165                 170                 175
Leu Glu Trp Met Gly Thr Ile Tyr Pro Asp Asp Ser Asp Thr Arg Tyr
            180                 185                 190
Gly Pro Ala Phe Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile
        195                 200                 205
Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala
    210                 215                 220
Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Ser Tyr Tyr Gly Ile Asp Val Trp Gly
225                 230                 235                 240
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Thr Gly Ala Pro
                245                 250                 255
Pro Leu Gly Thr Gln Pro Asp Cys Asn Pro Thr Pro Glu Asn Gly Glu
            260                 265                 270
Ala Pro Ala Ser Thr Ser Pro Thr Gln Ser Leu Leu Val Asp Ser Gln
        275                 280                 285
```

```
Ala Ser Lys Thr Leu Pro Ile Pro Thr Ser Ala Pro Val Ala Leu Ser
    290                 295                 300
Ser Thr Gly Lys Pro Val Leu Asp Ala Gly Pro Val Leu Phe Trp Val
305                 310                 315                 320
Ile Leu Val Leu Val Val Val Val Gly Ser Ser Ala Phe Leu Leu Cys
                325                 330                 335
His Arg Arg Ala Cys Arg Lys Arg Ile Arg Gln Lys Leu His Leu Cys
            340                 345                 350
Tyr Pro Val Gln Thr Ser Gln Pro Lys Leu Glu Leu Val Asp Ser Arg
        355                 360                 365
Pro Arg Arg Ser Ser Thr Gln Leu Arg Ser Gly Ala Ser Val Thr Glu
    370                 375                 380
Pro Val Ala Glu Glu Arg Gly Leu Met Ser Gln Pro Leu Met Glu Thr
385                 390                 395                 400
Cys His Ser Val Gly Ala Ala Tyr Leu Glu Ser Leu Pro Leu Gln Asp
                405                 410                 415
Ala Ser Pro Ala Gly Gly Pro Ser Ser Pro Arg Asp Leu Pro Glu Pro
            420                 425                 430
Arg Val Ser Thr Glu His Thr Asn Asn Lys Ile Glu Lys Ile Tyr Ile
        435                 440                 445
Met Lys Ala Asp Thr Val Ile Val Gly Thr Val Lys Ala Glu Leu Pro
    450                 455                 460
Glu Gly Arg Gly Leu Ala Gly Pro Ala Glu Pro Glu Leu Glu Glu Glu
465                 470                 475                 480
Leu Glu Ala Asp His Thr Pro His Tyr Pro Glu Gln Glu Thr Glu Pro
                485                 490                 495
Pro Leu Gly Ser Cys Ser Asp Val Met Leu Ser Val Glu Glu Glu Gly
            500                 505                 510
Lys Glu Asp Pro Leu Pro Thr Ala Ala Ser Gly Lys
        515                 520
```

<210> 77
<211> 374
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 77

```
Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
 1               5                  10                  15
Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
            20                  25                  30
Thr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
        35                  40                  45
Met Tyr Ser Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
```

```
    50                  55                  60
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln
65                  70                  75                  80
Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu
                85                  90                  95
Asn Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Ser
            100                 105                 110
Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
        115                 120                 125
Leu Glu Met Ala Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Met Lys
    130                 135                 140
Lys Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Asn
145                 150                 155                 160
Phe Ala Ser Tyr Trp Val Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly
                165                 170                 175
Leu Glu Trp Met Gly Thr Ile Tyr Pro Asp Asp Ser Asp Thr Arg Tyr
            180                 185                 190
Gly Pro Ala Phe Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile
        195                 200                 205
Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala
    210                 215                 220
Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Ser Tyr Tyr Gly Ile Asp Val Trp Gly
225                 230                 235                 240
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Glu Gln Lys Leu Ile Ser Glu
                245                 250                 255
Glu Asp Leu Ala Ala Ala Thr Gly Asp Arg Asp Pro Pro Ala Thr Gln
            260                 265                 270
Pro Gln Glu Thr Gln Gly Pro Pro Ala Arg Pro Ile Thr Val Gln Pro
        275                 280                 285
Thr Glu Ala Trp Pro Arg Thr Ser Gln Gly Pro Ser Thr Arg Pro Val
    290                 295                 300
Glu Val Pro Gly Gly Arg Ala Val Ala Ala Ile Leu Gly Leu Gly Leu
305                 310                 315                 320
Val Leu Gly Leu Leu Gly Pro Leu Ala Ile Leu Leu Ala Leu Tyr Leu
                325                 330                 335
Leu Arg Arg Asp Gln Arg Leu Pro Pro Asp Ala His Lys Pro Pro Gly
            340                 345                 350
Gly Gly Ser Phe Arg Thr Pro Ile Gln Glu Glu Gln Ala Asp Ala His
        355                 360                 365
Ser Thr Leu Ala Lys Ile
    370
```

<210> 78
<211> 364
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 78

```
Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
 1               5                  10                  15
Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
            20                  25                  30
Thr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
        35                  40                  45
Met Tyr Ser Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
    50                  55                  60
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln
65                  70                  75                  80
Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu
                85                  90                  95
Asn Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Ser
            100                 105                 110
Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
        115                 120                 125
Leu Glu Met Ala Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Met Lys
    130                 135                 140
Lys Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Asn
145                 150                 155                 160
Phe Ala Ser Tyr Trp Val Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly
                165                 170                 175
Leu Glu Trp Met Gly Thr Ile Tyr Pro Asp Asp Ser Asp Thr Arg Tyr
            180                 185                 190
Gly Pro Ala Phe Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile
        195                 200                 205
Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala
    210                 215                 220
Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Ser Tyr Tyr Gly Ile Asp Val Trp Gly
225                 230                 235                 240
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Thr Gly Asp Arg
                245                 250                 255
Asp Pro Pro Ala Thr Gln Pro Gln Glu Thr Gln Gly Pro Pro Ala Arg
            260                 265                 270
Pro Ile Thr Val Gln Pro Thr Glu Ala Trp Pro Arg Thr Ser Gln Gly
        275                 280                 285
Pro Ser Thr Arg Pro Val Glu Val Pro Gly Gly Arg Ala Val Ala Ala
    290                 295                 300
Ile Leu Gly Leu Gly Leu Val Leu Gly Leu Leu Gly Pro Leu Ala Ile
305                 310                 315                 320
Leu Leu Ala Leu Tyr Leu Leu Arg Arg Asp Gln Arg Leu Pro Pro Asp
                325                 330                 335
Ala His Lys Pro Pro Gly Gly Gly Ser Phe Arg Thr Pro Ile Gln Glu
            340                 345                 350
```

```
Glu Gln Ala Asp Ala His Ser Thr Leu Ala Lys Ile
        355                 360


<210> 79
<211> 381
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 79
Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
 1               5                  10                  15
Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
            20                  25                  30
Thr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
        35                  40                  45
Met Tyr Ser Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
    50                  55                  60
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln
65                  70                  75                  80
Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu
                85                  90                  95
Asn Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Ser
            100                 105                 110
Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
        115                 120                 125
Leu Glu Met Ala Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Met Lys
    130                 135                 140
Lys Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Asn
145                 150                 155                 160
Phe Ala Ser Tyr Trp Val Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly
                165                 170                 175
Leu Glu Trp Met Gly Thr Ile Tyr Pro Asp Asp Ser Asp Thr Arg Tyr
            180                 185                 190
Gly Pro Ala Phe Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile
        195                 200                 205
Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala
    210                 215                 220
Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Ser Tyr Tyr Gly Ile Asp Val Trp Gly
225                 230                 235                 240
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Glu Gln Lys Leu Ile Ser Glu
                245                 250                 255
Glu Asp Leu Ala Ala Ala Thr Gly Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro
            260                 265                 270
Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro
```

```
        275                 280                 285
Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu
    290                 295                 300
Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys
305                 310                 315                 320
Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Gln Arg Arg
                325                 330                 335
Lys Tyr Arg Ser Asn Lys Gly Glu Ser Pro Val Glu Pro Ala Glu Pro
            340                 345                 350
Cys Arg Tyr Ser Cys Pro Arg Glu Glu Glu Gly Ser Thr Ile Pro Ile
        355                 360                 365
Gln Glu Asp Tyr Arg Lys Pro Glu Pro Ala Cys Ser Pro
    370                 375                 380
```

<210> 80
<211> 371
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 80

```
Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
 1               5                  10                  15
Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
            20                  25                  30
Thr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
        35                  40                  45
Met Tyr Ser Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
    50                  55                  60
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln
65                  70                  75                  80
Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu
                85                  90                  95
Asn Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Ser
            100                 105                 110
Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
        115                 120                 125
Leu Glu Met Ala Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Met Lys
    130                 135                 140
Lys Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Asn
145                 150                 155                 160
Phe Ala Ser Tyr Trp Val Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly
                165                 170                 175
Leu Glu Trp Met Gly Thr Ile Tyr Pro Asp Asp Ser Asp Thr Arg Tyr
            180                 185                 190
```

```
Gly Pro Ala Phe Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile
        195                 200                 205
Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala
    210                 215                 220
Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Ser Tyr Tyr Gly Ile Asp Val Trp Gly
225                 230                 235                 240
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Thr Gly Thr Thr
                245                 250                 255
Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln
            260                 265                 270
Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala
        275                 280                 285
Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala
    290                 295                 300
Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr
305                 310                 315                 320
Leu Tyr Cys Gln Arg Arg Lys Tyr Arg Ser Asn Lys Gly Glu Ser Pro
                325                 330                 335
Val Glu Pro Ala Glu Pro Cys Arg Tyr Ser Cys Pro Arg Glu Glu Glu
            340                 345                 350
Gly Ser Thr Ile Pro Ile Gln Glu Asp Tyr Arg Lys Pro Glu Pro Ala
        355                 360                 365
Cys Ser Pro
    370
```

<210> 81
<211> 521
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 81

```
Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
 1               5                  10                  15
Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
            20                  25                  30
Thr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
        35                  40                  45
Met Tyr Ser Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
    50                  55                  60
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln
65                  70                  75                  80
Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu
                85                  90                  95
Asn Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Ser
```

```
            100                 105                 110
Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
        115                 120                 125
Leu Glu Met Ala Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Met Lys
    130                 135                 140
Lys Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Asn
145                 150                 155                 160
Phe Ala Ser Tyr Trp Val Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly
                165                 170                 175
Leu Glu Trp Met Gly Thr Ile Tyr Pro Asp Asp Ser Asp Thr Arg Tyr
            180                 185                 190
Gly Pro Ala Phe Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile
        195                 200                 205
Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala
    210                 215                 220
Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Ser Tyr Tyr Gly Ile Asp Val Trp Gly
225                 230                 235                 240
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Glu Gln Lys Leu Ile Ser Glu
                245                 250                 255
Glu Asp Leu Ala Ala Ala Thr Gly Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro
            260                 265                 270
Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro
        275                 280                 285
Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu
    290                 295                 300
Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys
305                 310                 315                 320
Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys His Arg Arg
                325                 330                 335
Ala Cys Arg Lys Arg Ile Arg Gln Lys Leu His Leu Cys Tyr Pro Val
            340                 345                 350
Gln Thr Ser Gln Pro Lys Leu Glu Leu Val Asp Ser Arg Pro Arg Arg
        355                 360                 365
Ser Ser Thr Gln Leu Arg Ser Gly Ala Ser Val Thr Glu Pro Val Ala
    370                 375                 380
Glu Glu Arg Gly Leu Met Ser Gln Pro Leu Met Glu Thr Cys His Ser
385                 390                 395                 400
Val Gly Ala Ala Tyr Leu Glu Ser Leu Pro Leu Gln Asp Ala Ser Pro
                405                 410                 415
Ala Gly Gly Pro Ser Ser Pro Arg Asp Leu Pro Glu Pro Arg Val Ser
            420                 425                 430
Thr Glu His Thr Asn Asn Lys Ile Glu Lys Ile Tyr Ile Met Lys Ala
        435                 440                 445
Asp Thr Val Ile Val Gly Thr Val Lys Ala Glu Leu Pro Glu Gly Arg
    450                 455                 460
Gly Leu Ala Gly Pro Ala Glu Pro Glu Leu Glu Glu Glu Leu Glu Ala
465                 470                 475                 480
Asp His Thr Pro His Tyr Pro Glu Gln Glu Thr Glu Pro Pro Leu Gly
```

```
                485                 490                 495
Ser Cys Ser Asp Val Met Leu Ser Val Glu Glu Glu Gly Lys Glu Asp
            500                 505                 510
Pro Leu Pro Thr Ala Ala Ser Gly Lys
        515                 520
```

<210> 82
<211> 511
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 82

```
Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
 1               5                  10                  15
Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
            20                  25                  30
Thr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
        35                  40                  45
Met Tyr Ser Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
    50                  55                  60
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln
65                  70                  75                  80
Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu
                85                  90                  95
Asn Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Ser
            100                 105                 110
Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
        115                 120                 125
Leu Glu Met Ala Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Met Lys
    130                 135                 140
Lys Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Asn
145                 150                 155                 160
Phe Ala Ser Tyr Trp Val Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly
                165                 170                 175
Leu Glu Trp Met Gly Thr Ile Tyr Pro Asp Asp Ser Asp Thr Arg Tyr
            180                 185                 190
Gly Pro Ala Phe Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile
        195                 200                 205
Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala
    210                 215                 220
Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Ser Tyr Tyr Gly Ile Asp Val Trp Gly
225                 230                 235                 240
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Thr Gly Thr Thr
                245                 250                 255
```

```
Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln
            260                 265                 270
Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala
        275                 280                 285
Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala
    290                 295                 300
Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr
305                 310                 315                 320
Leu Tyr Cys His Arg Arg Ala Cys Arg Lys Arg Ile Arg Gln Lys Leu
                325                 330                 335
His Leu Cys Tyr Pro Val Gln Thr Ser Gln Pro Lys Leu Glu Leu Val
            340                 345                 350
Asp Ser Arg Pro Arg Arg Ser Ser Thr Gln Leu Arg Ser Gly Ala Ser
        355                 360                 365
Val Thr Glu Pro Val Ala Glu Glu Arg Gly Leu Met Ser Gln Pro Leu
    370                 375                 380
Met Glu Thr Cys His Ser Val Gly Ala Ala Tyr Leu Glu Ser Leu Pro
385                 390                 395                 400
Leu Gln Asp Ala Ser Pro Ala Gly Gly Pro Ser Ser Pro Arg Asp Leu
                405                 410                 415
Pro Glu Pro Arg Val Ser Thr Glu His Thr Asn Asn Lys Ile Glu Lys
            420                 425                 430
Ile Tyr Ile Met Lys Ala Asp Thr Val Ile Val Gly Thr Val Lys Ala
        435                 440                 445
Glu Leu Pro Glu Gly Arg Gly Leu Ala Gly Pro Ala Glu Pro Glu Leu
    450                 455                 460
Glu Glu Glu Leu Glu Ala Asp His Thr Pro His Tyr Pro Glu Gln Glu
465                 470                 475                 480
Thr Glu Pro Pro Leu Gly Ser Cys Ser Asp Val Met Leu Ser Val Glu
                485                 490                 495
Glu Glu Gly Lys Glu Asp Pro Leu Pro Thr Ala Ala Ser Gly Lys
            500                 505                 510
```

<210> 83
<211> 375
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 83

```
Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
 1               5                  10                  15
Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
            20                  25                  30
Thr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
```

```
        35                  40                  45
Met Tyr Ser Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
    50                  55                  60
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln
65                  70                  75                  80
Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu
                85                  90                  95
Asn Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Ser
            100                 105                 110
Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
        115                 120                 125
Leu Glu Met Ala Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Met Lys
    130                 135                 140
Lys Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Asn
145                 150                 155                 160
Phe Ala Ser Tyr Trp Val Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly
                165                 170                 175
Leu Glu Trp Met Gly Thr Ile Tyr Pro Asp Asp Ser Asp Thr Arg Tyr
            180                 185                 190
Gly Pro Ala Phe Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile
        195                 200                 205
Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala
    210                 215                 220
Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Ser Tyr Tyr Gly Ile Asp Val Trp Gly
225                 230                 235                 240
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Glu Gln Lys Leu Ile Ser Glu
                245                 250                 255
Glu Asp Leu Ala Ala Ala Thr Gly Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro
            260                 265                 270
Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro
        275                 280                 285
Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu
    290                 295                 300
Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys
305                 310                 315                 320
Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Ala Leu Tyr
                325                 330                 335
Leu Leu Arg Arg Asp Gln Arg Leu Pro Pro Asp Ala His Lys Pro Pro
            340                 345                 350
Gly Gly Gly Ser Phe Arg Thr Pro Ile Gln Glu Glu Gln Ala Asp Ala
        355                 360                 365
His Ser Thr Leu Ala Lys Ile
    370                 375
```

<210> 84
<211> 365
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 84

```
Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
 1               5                  10                  15
Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
            20                  25                  30
Thr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
        35                  40                  45
Met Tyr Ser Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
    50                  55                  60
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln
65                  70                  75                  80
Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu
                85                  90                  95
Asn Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Ser
            100                 105                 110
Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
        115                 120                 125
Leu Glu Met Ala Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Met Lys
    130                 135                 140
Lys Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Asn
145                 150                 155                 160
Phe Ala Ser Tyr Trp Val Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly
                165                 170                 175
Leu Glu Trp Met Gly Thr Ile Tyr Pro Asp Asp Ser Asp Thr Arg Tyr
            180                 185                 190
Gly Pro Ala Phe Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile
        195                 200                 205
Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala
    210                 215                 220
Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Ser Tyr Tyr Gly Ile Asp Val Trp Gly
225                 230                 235                 240
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Thr Gly Thr Thr
                245                 250                 255
Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln
            260                 265                 270
Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala
        275                 280                 285
Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala
    290                 295                 300
Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr
305                 310                 315                 320
Leu Tyr Cys Ala Leu Tyr Leu Leu Arg Arg Asp Gln Arg Leu Pro Pro
                325                 330                 335
```

Asp Ala His Lys Pro Pro Gly Gly Gly Ser Phe Arg Thr Pro Ile Gln
340 345 350
Glu Glu Gln Ala Asp Ala His Ser Thr Leu Ala Lys Ile
355 360 365

<210> 85
<211> 1064
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 85
Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro
1 5 10 15
Gly Ser Thr Gly Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys
20 25 30
Lys Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser
35 40 45
Phe Thr Ser Tyr Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly
50 55 60
Leu Glu Trp Met Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr
65 70 75 80
Ser Pro Ser Phe Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile
85 90 95
Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala
100 105 110
Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Met Gly Ser Ser Leu Tyr Ala Ser Ser
115 120 125
Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
130 135 140
Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
145 150 155 160
Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
165 170 175
Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
180 185 190
Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
195 200 205
Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
210 215 220
Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu
225 230 235 240
Pro Lys Ser Cys Glu Val Lys Thr Asp Ser Thr Asp His Val Lys Pro
245 250 255
Lys Glu Thr Glu Asn Thr Lys Gln Pro Ser Lys Ser Cys His Lys Pro

```
            260                 265                 270
Lys Ala Ile Val His Thr Glu Lys Val Asn Met Met Ser Leu Thr Val
        275                 280                 285
Leu Gly Leu Arg Met Leu Phe Ala Lys Thr Val Ala Val Asn Phe Leu
    290                 295                 300
Leu Thr Ala Lys Leu Phe Phe Leu Arg Ala Lys Arg Ser Gly Ser Gly
305                 310                 315                 320
Ala Pro Val Lys Gln Thr Leu Asn Phe Asp Leu Leu Lys Leu Ala Gly
                325                 330                 335
Asp Val Glu Ser Asn Pro Gly Pro Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu
            340                 345                 350
Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro Gly Ser Thr Gly Gln Ser Val Leu
        355                 360                 365
Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile
    370                 375                 380
Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly Tyr Asp Val His
385                 390                 395                 400
Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly
                405                 410                 415
Asn Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys
            420                 425                 430
Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln Ala Glu Asp
        435                 440                 445
Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser Ser Leu Ser Gly Tyr
    450                 455                 460
Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys Ala
465                 470                 475                 480
Asn Pro Thr Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala
                485                 490                 495
Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala
            500                 505                 510
Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Gly Ser Pro Val Lys Ala Gly Val
        515                 520                 525
Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser
    530                 535                 540
Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr
545                 550                 555                 560
Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala
                565                 570                 575
Pro Thr Glu Cys Ser Pro Ile Lys Thr Asp Val Ile Thr Met Asp Pro
            580                 585                 590
Lys Asp Asn Cys Ser Lys Asp Ala Asn Asp Thr Leu Leu Leu Gln Leu
        595                 600                 605
Thr Asn Thr Ser Ala Tyr Tyr Met Tyr Leu Leu Leu Leu Leu Lys Ser
    610                 615                 620
Val Val Tyr Phe Ala Ile Ile Thr Cys Cys Leu Leu Arg Arg Thr Ala
625                 630                 635                 640
Phe Cys Cys Asn Gly Glu Lys Ser Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe Ser
```

645 650 655
Leu Leu Lys Gln Ala Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro Met Glu
660 665 670
Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro Gly Ser
675 680 685
Thr Gly Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro
690 695 700
Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly
705 710 715 720
Ala Gly Tyr Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro
725 730 735
Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Asn Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp
740 745 750
Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr
755 760 765
Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp
770 775 780
Ser Ser Leu Ser Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val
785 790 795 800
Leu Gly Ser Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
805 810 815
Gly Gly Ser Leu Glu Met Ala Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala
820 825 830
Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser
835 840 845
Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro
850 855 860
Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp
865 870 875 880
Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp
885 890 895
Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser
900 905 910
Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Met Gly Ser Ser Leu Tyr
915 920 925
Ala Ser Ser Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
930 935 940
Glu Gln Lys Leu Ile Ser Glu Glu Asp Leu Ala Ala Ala Ile Glu Val
945 950 955 960
Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Leu Asp Asn Glu Lys Ser Asn Gly Thr Ile
965 970 975
Ile His Val Lys Gly Lys His Leu Cys Pro Ser Pro Leu Phe Pro Gly
980 985 990
Pro Ser Lys Pro Phe Trp Val Leu Val Val Val Gly Gly Val Leu Ala
995 1000 1005
Cys Tyr Ser Leu Leu Val Thr Val Ala Phe Ile Ile Phe Trp Val Arg
1010 1015 1020
Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu His Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr Pro

1025 1030 1035 1040
Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro Pro
1045 1050 1055
Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser
1060

<210> 86
<211> 1059
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體：PSMA純系A caTCR + PSMA純系B-CSR-1A (亦稱為「Ax1-caTCR + B-CSR_ 或 「Ax1-caTCR + B-CSR -1A_)

<400> 86
Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro
1 5 10 15
Gly Ser Thr Gly Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys
20 25 30
Lys Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser
35 40 45
Phe Thr Ser Tyr Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly
50 55 60
Leu Glu Trp Met Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr
65 70 75 80
Ser Pro Ser Phe Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile
85 90 95
Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala
100 105 110
Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Met Gly Ser Ser Leu Tyr Ala Ser Ser
115 120 125
Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
130 135 140
Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
145 150 155 160
Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
165 170 175
Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
180 185 190
Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
195 200 205
Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
210 215 220
Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu
225 230 235 240

```
Pro Lys Ser Cys Glu Val Lys Thr Asp Ser Thr Asp His Val Lys Pro
                245                 250                 255
Lys Glu Thr Glu Asn Thr Lys Gln Pro Ser Lys Ser Cys His Lys Pro
            260                 265                 270
Lys Ala Ile Val His Thr Glu Lys Val Asn Met Met Ser Leu Thr Val
        275                 280                 285
Leu Gly Leu Arg Met Leu Phe Ala Lys Thr Val Ala Val Asn Phe Leu
    290                 295                 300
Leu Thr Ala Lys Leu Phe Phe Leu Arg Ala Lys Arg Ser Gly Ser Gly
305                 310                 315                 320
Ala Pro Val Lys Gln Thr Leu Asn Phe Asp Leu Leu Lys Leu Ala Gly
                325                 330                 335
Asp Val Glu Ser Asn Pro Gly Pro Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu
            340                 345                 350
Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro Gly Ser Thr Gly Gln Ser Val Leu
        355                 360                 365
Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile
    370                 375                 380
Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly Tyr Asp Val His
385                 390                 395                 400
Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly
                405                 410                 415
Asn Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys
            420                 425                 430
Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln Ala Glu Asp
        435                 440                 445
Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser Ser Leu Ser Gly Tyr
    450                 455                 460
Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys Ala
465                 470                 475                 480
Asn Pro Thr Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala
                485                 490                 495
Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala
            500                 505                 510
Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Gly Ser Pro Val Lys Ala Gly Val
        515                 520                 525
Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser
    530                 535                 540
Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr
545                 550                 555                 560
Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala
                565                 570                 575
Pro Thr Glu Cys Ser Pro Ile Lys Thr Asp Val Ile Thr Met Asp Pro
            580                 585                 590
Lys Asp Asn Cys Ser Lys Asp Ala Asn Asp Thr Leu Leu Leu Gln Leu
        595                 600                 605
Thr Asn Thr Ser Ala Tyr Tyr Met Tyr Leu Leu Leu Leu Leu Lys Ser
    610                 615                 620
```

```
Val Val Tyr Phe Ala Ile Ile Thr Cys Cys Leu Leu Arg Arg Thr Ala
625                 630                 635                 640
Phe Cys Cys Asn Gly Glu Lys Ser Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe Ser
                645                 650                 655
Leu Leu Lys Gln Ala Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro Met Glu
            660                 665                 670
Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro Gly Ser
        675                 680                 685
Thr Gly Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro
    690                 695                 700
Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly
705                 710                 715                 720
Ser Asn Thr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys
                725                 730                 735
Leu Leu Met Tyr Ser Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg
            740                 745                 750
Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly
        755                 760                 765
Leu Gln Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp
    770                 775                 780
Ser Leu Asn Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
785                 790                 795                 800
Gly Ser Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
                805                 810                 815
Gly Ser Leu Glu Met Ala Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu
            820                 825                 830
Met Lys Lys Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly
        835                 840                 845
Tyr Asn Phe Ala Ser Tyr Trp Val Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly
    850                 855                 860
Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly Thr Ile Tyr Pro Asp Asp Ser Asp Thr
865                 870                 875                 880
Arg Tyr Gly Pro Ala Phe Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys
                885                 890                 895
Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp
            900                 905                 910
Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Ser Tyr Tyr Gly Ile Asp Val
        915                 920                 925
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Glu Gln Lys Leu Ile
    930                 935                 940
Ser Glu Glu Asp Leu Ala Ala Ala Ile Glu Val Met Tyr Pro Pro Pro
945                 950                 955                 960
Tyr Leu Asp Asn Glu Lys Ser Asn Gly Thr Ile Ile His Val Lys Gly
                965                 970                 975
Lys His Leu Cys Pro Ser Pro Leu Phe Pro Gly Pro Ser Lys Pro Phe
            980                 985                 990
Trp Val Leu Val Val Val Gly Gly Val Leu Ala Cys Tyr Ser Leu Leu
        995                 1000                1005
```

```
Val Thr Val Ala Phe Ile Ile Phe Trp Val Arg Ser Lys Arg Ser Arg
    1010                1015                1020
Leu Leu His Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr Pro Arg Arg Pro Gly Pro
1025                1030                1035                1040
Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro Pro Arg Asp Phe Ala Ala
                1045                1050                1055
Tyr Arg Ser
```

<210> 87
<211> 1059
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體：PSMA純系B caTCR + PSMA純系A-CSR-1A (亦稱為「Bx1-caTCR + A-CSR」或「Bx1-caTCR + A-CSR-1A」)

<400> 87

```
Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro
 1               5                  10                  15
Gly Ser Thr Gly Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Met Lys
            20                  25                  30
Lys Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Asn
        35                  40                  45
Phe Ala Ser Tyr Trp Val Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly
    50                  55                  60
Leu Glu Trp Met Gly Thr Ile Tyr Pro Asp Asp Ser Asp Thr Arg Tyr
65                  70                  75                  80
Gly Pro Ala Phe Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile
                85                  90                  95
Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala
            100                 105                 110
Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Ser Tyr Tyr Gly Ile Asp Val Trp Gly
        115                 120                 125
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
    130                 135                 140
Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
145                 150                 155                 160
Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
                165                 170                 175
Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
            180                 185                 190
Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
        195                 200                 205
Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
    210                 215                 220
```

```
Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys
225                 230                 235                 240
Glu Val Lys Thr Asp Ser Thr Asp His Val Lys Pro Lys Glu Thr Glu
                245                 250                 255
Asn Thr Lys Gln Pro Ser Lys Ser Cys His Lys Pro Lys Ala Ile Val
            260                 265                 270
His Thr Glu Lys Val Asn Met Met Ser Leu Thr Val Leu Gly Leu Arg
        275                 280                 285
Met Leu Phe Ala Lys Thr Val Ala Val Asn Phe Leu Leu Thr Ala Lys
    290                 295                 300
Leu Phe Phe Leu Arg Ala Lys Arg Ser Gly Ser Gly Ala Pro Val Lys
305                 310                 315                 320
Gln Thr Leu Asn Phe Asp Leu Leu Lys Leu Ala Gly Asp Val Glu Ser
                325                 330                 335
Asn Pro Gly Pro Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu
            340                 345                 350
Leu Trp Val Pro Gly Ser Thr Gly Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Pro
        355                 360                 365
Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly
    370                 375                 380
Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Thr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu
385                 390                 395                 400
Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu Met Tyr Ser Asn Asn Gln Arg Pro
                405                 410                 415
Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala
            420                 425                 430
Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr
        435                 440                 445
Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Asn Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly
    450                 455                 460
Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys Ala Asn Pro Thr Val Thr
465                 470                 475                 480
Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu
                485                 490                 495
Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp
            500                 505                 510
Lys Ala Asp Gly Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Lys Pro
        515                 520                 525
Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu
    530                 535                 540
Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr
545                 550                 555                 560
His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
                565                 570                 575
Pro Ile Lys Thr Asp Val Ile Thr Met Asp Pro Lys Asp Asn Cys Ser
            580                 585                 590
Lys Asp Ala Asn Asp Thr Leu Leu Leu Gln Leu Thr Asn Thr Ser Ala
        595                 600                 605
```

```
Tyr Tyr Met Tyr Leu Leu Leu Leu Leu Lys Ser Val Val Tyr Phe Ala
    610                 615                 620
Ile Ile Thr Cys Cys Leu Leu Arg Arg Thr Ala Phe Cys Cys Asn Gly
625                 630                 635                 640
Glu Lys Ser Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys Gln Ala
                645                 650                 655
Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu
            660                 665                 670
Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro Gly Ser Thr Gly Gln Ser Val
        675                 680                 685
Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln Arg Val Thr
    690                 695                 700
Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly Tyr Asp Val
705                 710                 715                 720
His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
                725                 730                 735
Gly Asn Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
            740                 745                 750
Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln Ala Glu
        755                 760                 765
Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser Ser Leu Ser Gly
    770                 775                 780
Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Ser Arg Gly
785                 790                 795                 800
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu Glu
                805                 810                 815
Met Ala Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro
            820                 825                 830
Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr
        835                 840                 845
Ser Tyr Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu
    850                 855                 860
Trp Met Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro
865                 870                 875                 880
Ser Phe Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr
                885                 890                 895
Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr
            900                 905                 910
Tyr Cys Ala Arg Ser Met Gly Ser Ser Leu Tyr Ala Ser Ser Asp Val
        915                 920                 925
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Glu Gln Lys Leu Ile
    930                 935                 940
Ser Glu Glu Asp Leu Ala Ala Ala Ile Glu Val Met Tyr Pro Pro Pro
945                 950                 955                 960
Tyr Leu Asp Asn Glu Lys Ser Asn Gly Thr Ile Ile His Val Lys Gly
                965                 970                 975
Lys His Leu Cys Pro Ser Pro Leu Phe Pro Gly Pro Ser Lys Pro Phe
            980                 985                 990
```

```
Trp Val Leu Val Val Val Gly Gly Val Leu Ala Cys Tyr Ser Leu Leu
        995                 1000                1005
Val Thr Val Ala Phe Ile Ile Phe Trp Val Arg Ser Lys Arg Ser Arg
    1010                1015                1020
Leu Leu His Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr Pro Arg Arg Pro Gly Pro
1025                1030                1035                1040
Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro Pro Arg Asp Phe Ala Ala
                1045                1050                1055
Tyr Arg Ser
```

<210> 88
<211> 1054
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體：PSMA純系B caTCR + PSMA純系A-CSR-1A (亦稱為「Bx1-caTCR + A-CSR」或「Bx1-caTCR + A-CSR-1A」)

<400> 88

```
Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro
 1               5                  10                  15
Gly Ser Thr Gly Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Met Lys
            20                  25                  30
Lys Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Asn
        35                  40                  45
Phe Ala Ser Tyr Trp Val Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly
    50                  55                  60
Leu Glu Trp Met Gly Thr Ile Tyr Pro Asp Asp Ser Asp Thr Arg Tyr
65                  70                  75                  80
Gly Pro Ala Phe Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile
                85                  90                  95
Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala
            100                 105                 110
Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Ser Tyr Tyr Gly Ile Asp Val Trp Gly
        115                 120                 125
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
    130                 135                 140
Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
145                 150                 155                 160
Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
                165                 170                 175
Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
            180                 185                 190
Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
        195                 200                 205
```

```
Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
    210                 215                 220
Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys
225                 230                 235                 240
Glu Val Lys Thr Asp Ser Thr Asp His Val Lys Pro Lys Glu Thr Glu
                245                 250                 255
Asn Thr Lys Gln Pro Ser Lys Ser Cys His Lys Pro Lys Ala Ile Val
            260                 265                 270
His Thr Glu Lys Val Asn Met Met Ser Leu Thr Val Leu Gly Leu Arg
        275                 280                 285
Met Leu Phe Ala Lys Thr Val Ala Val Asn Phe Leu Leu Thr Ala Lys
    290                 295                 300
Leu Phe Phe Leu Arg Ala Lys Arg Ser Gly Ser Gly Ala Pro Val Lys
305                 310                 315                 320
Gln Thr Leu Asn Phe Asp Leu Leu Lys Leu Ala Gly Asp Val Glu Ser
                325                 330                 335
Asn Pro Gly Pro Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu
            340                 345                 350
Leu Trp Val Pro Gly Ser Thr Gly Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Pro
        355                 360                 365
Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly
    370                 375                 380
Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Thr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu
385                 390                 395                 400
Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu Met Tyr Ser Asn Asn Gln Arg Pro
                405                 410                 415
Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala
            420                 425                 430
Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr
        435                 440                 445
Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Asn Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly
    450                 455                 460
Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys Ala Asn Pro Thr Val Thr
465                 470                 475                 480
Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu
                485                 490                 495
Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp
            500                 505                 510
Lys Ala Asp Gly Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Lys Pro
        515                 520                 525
Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu
    530                 535                 540
Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr
545                 550                 555                 560
His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
                565                 570                 575
Pro Ile Lys Thr Asp Val Ile Thr Met Asp Pro Lys Asp Asn Cys Ser
            580                 585                 590
```

```
Lys Asp Ala Asn Asp Thr Leu Leu Leu Gln Leu Thr Asn Thr Ser Ala
        595                 600                 605
Tyr Tyr Met Tyr Leu Leu Leu Leu Leu Lys Ser Val Val Tyr Phe Ala
    610                 615                 620
Ile Ile Thr Cys Cys Leu Leu Arg Arg Thr Ala Phe Cys Cys Asn Gly
625                 630                 635                 640
Glu Lys Ser Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys Gln Ala
                645                 650                 655
Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu
            660                 665                 670
Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro Gly Ser Thr Gly Gln Ala Val
        675                 680                 685
Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln Arg Val Thr
    690                 695                 700
Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Thr Val Asn
705                 710                 715                 720
Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu Met Tyr Ser
                725                 730                 735
Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys
            740                 745                 750
Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp
        755                 760                 765
Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Asn Gly Tyr
    770                 775                 780
Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Ser Arg Gly Gly
785                 790                 795                 800
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu Glu Met
                805                 810                 815
Ala Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Met Lys Lys Pro Gly
            820                 825                 830
Glu Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Asn Phe Ala Ser
        835                 840                 845
Tyr Trp Val Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
    850                 855                 860
Met Gly Thr Ile Tyr Pro Asp Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Gly Pro Ala
865                 870                 875                 880
Phe Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala
                885                 890                 895
Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr
            900                 905                 910
Cys Ala Arg Asp Ser Tyr Tyr Gly Ile Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr
        915                 920                 925
Leu Val Thr Val Ser Ser Glu Gln Lys Leu Ile Ser Glu Glu Asp Leu
    930                 935                 940
Ala Ala Ala Ile Glu Val Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Leu Asp Asn Glu
945                 950                 955                 960
Lys Ser Asn Gly Thr Ile Ile His Val Lys Gly Lys His Leu Cys Pro
                965                 970                 975
```

```
Ser Pro Leu Phe Pro Gly Pro Ser Lys Pro Phe Trp Val Leu Val Val
            980                 985                 990
Val Gly Gly Val Leu Ala Cys Tyr Ser Leu Leu Val Thr Val Ala Phe
        995                1000                1005
Ile Ile Phe Trp Val Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu His Ser Asp
    1010                1015                1020
Tyr Met Asn Met Thr Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr
1025                1030                1035                1040
Gln Pro Tyr Ala Pro Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser
                1045                1050
```

<210> 89
<211> 1318
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體：具有1個scFv及1個Fab之二價PSMA純系A caTCR + PSMA純系B-CSR-1A，在PCT圖中將稱作「Ax2-caTCR + B-CSR」。

```
<400> 89
Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro
 1               5                  10                  15
Gly Ser Thr Gly Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly
            20                  25                  30
Ala Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn
        35                  40                  45
Ile Gly Ala Gly Tyr Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr
    50                  55                  60
Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Asn Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val
65                  70                  75                  80
Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala
                85                  90                  95
Ile Thr Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser
            100                 105                 110
Tyr Asp Ser Ser Leu Ser Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val
        115                 120                 125
Thr Val Leu Gly Ser Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
    130                 135                 140
Gly Gly Gly Gly Ser Leu Glu Met Ala Glu Val Gln Leu Val Gln Ser
145                 150                 155                 160
Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys
                165                 170                 175
Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln
            180                 185                 190
Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp
```

```
        195                 200                 205
Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser
    210                 215                 220
Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys
225                 230                 235                 240
Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Met Gly Ser Ser
                245                 250                 255
Leu Tyr Ala Ser Ser Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
            260                 265                 270
Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala
        275                 280                 285
Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser
    290                 295                 300
Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro
305                 310                 315                 320
Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp
                325                 330                 335
Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp
            340                 345                 350
Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser
        355                 360                 365
Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Met Gly Ser Ser Leu Tyr
    370                 375                 380
Ala Ser Ser Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
385                 390                 395                 400
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
                405                 410                 415
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
            420                 425                 430
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
        435                 440                 445
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
    450                 455                 460
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
465                 470                 475                 480
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                485                 490                 495
Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Glu Val Lys Thr Asp Ser Thr Asp His
            500                 505                 510
Val Lys Pro Lys Glu Thr Glu Asn Thr Lys Gln Pro Ser Lys Ser Cys
        515                 520                 525
His Lys Pro Lys Ala Ile Val His Thr Glu Lys Val Asn Met Met Ser
    530                 535                 540
Leu Thr Val Leu Gly Leu Arg Met Leu Phe Ala Lys Thr Val Ala Val
545                 550                 555                 560
Asn Phe Leu Leu Thr Ala Lys Leu Phe Phe Leu Arg Ala Lys Arg Ser
                565                 570                 575
Gly Ser Gly Ala Pro Val Lys Gln Thr Leu Asn Phe Asp Leu Leu Lys
```

```
            580                 585                 590
Leu Ala Gly Asp Val Glu Ser Asn Pro Gly Pro Met Glu Thr Asp Thr
        595                 600                 605
Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro Gly Ser Thr Gly Gln
    610                 615                 620
Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln Arg
625                 630                 635                 640
Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly Tyr
                645                 650                 655
Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
            660                 665                 670
Ile Tyr Gly Asn Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
        675                 680                 685
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln
    690                 695                 700
Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser Ser Leu
705                 710                 715                 720
Ser Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Gln
                725                 730                 735
Pro Lys Ala Asn Pro Thr Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu
            740                 745                 750
Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr
        755                 760                 765
Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Gly Ser Pro Val Lys
    770                 775                 780
Ala Gly Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr
785                 790                 795                 800
Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His
                805                 810                 815
Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys
            820                 825                 830
Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser Pro Ile Lys Thr Asp Val Ile Thr
        835                 840                 845
Met Asp Pro Lys Asp Asn Cys Ser Lys Asp Ala Asn Asp Thr Leu Leu
    850                 855                 860
Leu Gln Leu Thr Asn Thr Ser Ala Tyr Tyr Met Tyr Leu Leu Leu Leu
865                 870                 875                 880
Leu Lys Ser Val Val Tyr Phe Ala Ile Ile Thr Cys Cys Leu Leu Arg
                885                 890                 895
Arg Thr Ala Phe Cys Cys Asn Gly Glu Lys Ser Gly Ser Gly Ala Thr
            900                 905                 910
Asn Phe Ser Leu Leu Lys Gln Ala Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly
        915                 920                 925
Pro Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val
    930                 935                 940
Pro Gly Ser Thr Gly Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser
945                 950                 955                 960
Gly Thr Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser
```

```
                965                 970                 975
Asn Ile Gly Ser Asn Thr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr
            980                 985                 990
Ala Pro Lys Leu Leu Met Tyr Ser Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val
        995                 1000                1005
Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala
    1010                1015                1020
Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala
1025                1030                1035                1040
Trp Asp Asp Ser Leu Asn Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val
                1045                1050                1055
Thr Val Leu Gly Ser Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
            1060                1065                1070
Gly Gly Gly Gly Ser Leu Glu Met Ala Glu Val Gln Leu Val Gln Ser
        1075                1080                1085
Gly Ala Glu Met Lys Lys Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys
    1090                1095                1100
Gly Ser Gly Tyr Asn Phe Ala Ser Tyr Trp Val Gly Trp Val Arg Gln
1105                1110                1115                1120
Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly Thr Ile Tyr Pro Asp Asp
                1125                1130                1135
Ser Asp Thr Arg Tyr Gly Pro Ala Phe Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser
            1140                1145                1150
Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys
        1155                1160                1165
Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Ser Tyr Tyr Gly
    1170                1175                1180
Ile Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Glu Gln
1185                1190                1195                1200
Lys Leu Ile Ser Glu Glu Asp Leu Ala Ala Ala Ile Glu Val Met Tyr
                1205                1210                1215
Pro Pro Pro Tyr Leu Asp Asn Glu Lys Ser Asn Gly Thr Ile Ile His
            1220                1225                1230
Val Lys Gly Lys His Leu Cys Pro Ser Pro Leu Phe Pro Gly Pro Ser
        1235                1240                1245
Lys Pro Phe Trp Val Leu Val Val Val Gly Gly Val Leu Ala Cys Tyr
    1250                1255                1260
Ser Leu Leu Val Thr Val Ala Phe Ile Ile Phe Trp Val Arg Ser Lys
1265                1270                1275                1280
Arg Ser Arg Leu Leu His Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr Pro Arg Arg
                1285                1290                1295
Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro Pro Arg Asp
            1300                1305                1310
Phe Ala Ala Tyr Arg Ser
        1315
```

<210> 90

<211> 1313
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 90

```
Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro
 1               5                  10                  15
Gly Ser Thr Gly Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly
            20                  25                  30
Thr Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn
        35                  40                  45
Ile Gly Ser Asn Thr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala
    50                  55                  60
Pro Lys Leu Leu Met Tyr Ser Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro
65                  70                  75                  80
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile
                85                  90                  95
Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp
            100                 105                 110
Asp Asp Ser Leu Asn Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr
        115                 120                 125
Val Leu Gly Ser Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
    130                 135                 140
Gly Gly Gly Ser Leu Glu Met Ala Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly
145                 150                 155                 160
Ala Glu Met Lys Lys Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly
                165                 170                 175
Ser Gly Tyr Asn Phe Ala Ser Tyr Trp Val Gly Trp Val Arg Gln Met
            180                 185                 190
Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly Thr Ile Tyr Pro Asp Asp Ser
        195                 200                 205
Asp Thr Arg Tyr Gly Pro Ala Phe Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala
    210                 215                 220
Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala
225                 230                 235                 240
Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Ser Tyr Tyr Gly Ile
                245                 250                 255
Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
            260                 265                 270
Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Met Lys Lys Pro
        275                 280                 285
Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Asn Phe Ala
    290                 295                 300
Ser Tyr Trp Val Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu
305                 310                 315                 320
```

```
Trp Met Gly Thr Ile Tyr Pro Asp Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Gly Pro
                325                 330                 335
Ala Phe Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr
            340                 345                 350
Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr
        355                 360                 365
Tyr Cys Ala Arg Asp Ser Tyr Tyr Gly Ile Asp Val Trp Gly Gln Gly
    370                 375                 380
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
385                 390                 395                 400
Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
                405                 410                 415
Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
            420                 425                 430
Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
        435                 440                 445
Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
    450                 455                 460
Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
465                 470                 475                 480
Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Glu Val
                485                 490                 495
Lys Thr Asp Ser Thr Asp His Val Lys Pro Lys Glu Thr Glu Asn Thr
            500                 505                 510
Lys Gln Pro Ser Lys Ser Cys His Lys Pro Lys Ala Ile Val His Thr
        515                 520                 525
Glu Lys Val Asn Met Met Ser Leu Thr Val Leu Gly Leu Arg Met Leu
    530                 535                 540
Phe Ala Lys Thr Val Ala Val Asn Phe Leu Leu Thr Ala Lys Leu Phe
545                 550                 555                 560
Phe Leu Arg Ala Lys Arg Ser Gly Ser Gly Ala Pro Val Lys Gln Thr
                565                 570                 575
Leu Asn Phe Asp Leu Leu Lys Leu Ala Gly Asp Val Glu Ser Asn Pro
            580                 585                 590
Gly Pro Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp
        595                 600                 605
Val Pro Gly Ser Thr Gly Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala
    610                 615                 620
Ser Gly Thr Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser
625                 630                 635                 640
Ser Asn Ile Gly Ser Asn Thr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly
                645                 650                 655
Thr Ala Pro Lys Leu Leu Met Tyr Ser Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly
            660                 665                 670
Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu
        675                 680                 685
Ala Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala
    690                 695                 700
```

```
Ala Trp Asp Asp Ser Leu Asn Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys
705                 710                 715                 720
Val Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys Ala Asn Pro Thr Val Thr Leu Phe
                725                 730                 735
Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys
            740                 745                 750
Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala
        755                 760                 765
Asp Gly Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys
    770                 775                 780
Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro
785                 790                 795                 800
Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu
                805                 810                 815
Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser Pro Ile
            820                 825                 830
Lys Thr Asp Val Ile Thr Met Asp Pro Lys Asp Asn Cys Ser Lys Asp
        835                 840                 845
Ala Asn Asp Thr Leu Leu Leu Gln Leu Thr Asn Thr Ser Ala Tyr Tyr
    850                 855                 860
Met Tyr Leu Leu Leu Leu Leu Lys Ser Val Val Tyr Phe Ala Ile Ile
865                 870                 875                 880
Thr Cys Cys Leu Leu Arg Arg Thr Ala Phe Cys Cys Asn Gly Glu Lys
                885                 890                 895
Ser Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys Gln Ala Gly Asp
            900                 905                 910
Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp
        915                 920                 925
Val Leu Leu Leu Trp Val Pro Gly Ser Thr Gly Gln Ser Val Leu Thr
    930                 935                 940
Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser
945                 950                 955                 960
Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly Tyr Asp Val His Trp
                965                 970                 975
Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Asn
            980                 985                 990
Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser
        995                 1000                1005
Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu
    1010                1015                1020
Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser Ser Leu Ser Gly Tyr Val
1025                1030                1035                1040
Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Ser Arg Gly Gly Gly
                1045                1050                1055
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu Glu Met Ala
            1060                1065                1070
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
        1075                1080                1085
```

```
Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr
    1090                1095                1100
Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
1105                1110                1115                1120
Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe
                1125                1130                1135
Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
            1140                1145                1150
Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
        1155                1160                1165
Ala Arg Ser Met Gly Ser Ser Leu Tyr Ala Ser Ser Asp Val Trp Gly
    1170                1175                1180
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Glu Gln Lys Leu Ile Ser Glu
1185                1190                1195                1200
Glu Asp Leu Ala Ala Ala Ile Glu Val Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Leu
                1205                1210                1215
Asp Asn Glu Lys Ser Asn Gly Thr Ile Ile His Val Lys Gly Lys His
            1220                1225                1230
Leu Cys Pro Ser Pro Leu Phe Pro Gly Pro Ser Lys Pro Phe Trp Val
        1235                1240                1245
Leu Val Val Val Gly Gly Val Leu Ala Cys Tyr Ser Leu Leu Val Thr
    1250                1255                1260
Val Ala Phe Ile Ile Phe Trp Val Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu
1265                1270                1275                1280
His Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg
                1285                1290                1295
Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg
            1300                1305                1310
Ser
```

<210> 91
<211> 902
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 91

```
Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro
 1               5                  10                  15
Gly Ser Thr Gly Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly
            20                  25                  30
Ala Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn
        35                  40                  45
Ile Gly Ala Gly Tyr Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr
```

```
    50                  55                  60
Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Asn Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val
65                  70                  75                  80
Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala
                85                  90                  95
Ile Thr Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser
            100                 105                 110
Tyr Asp Ser Ser Leu Ser Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val
        115                 120                 125
Thr Val Leu Gly Ser Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
    130                 135                 140
Gly Gly Gly Gly Ser Leu Glu Met Ala Glu Val Gln Leu Val Gln Ser
145                 150                 155                 160
Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys
                165                 170                 175
Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln
            180                 185                 190
Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp
        195                 200                 205
Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser
    210                 215                 220
Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys
225                 230                 235                 240
Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Met Gly Ser Ser
                245                 250                 255
Leu Tyr Ala Ser Ser Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
            260                 265                 270
Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala
        275                 280                 285
Glu Met Lys Lys Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser
    290                 295                 300
Gly Tyr Asn Phe Ala Ser Tyr Trp Val Gly Trp Val Arg Gln Met Pro
305                 310                 315                 320
Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly Thr Ile Tyr Pro Asp Asp Ser Asp
                325                 330                 335
Thr Arg Tyr Gly Pro Ala Phe Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp
            340                 345                 350
Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser
        355                 360                 365
Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Ser Tyr Tyr Gly Ile Asp
    370                 375                 380
Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
385                 390                 395                 400
Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly
                405                 410                 415
Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
            420                 425                 430
Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
```

```
        435                 440                 445
Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
    450                 455                 460
Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn
465                 470                 475                 480
Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro
                485                 490                 495
Lys Ser Cys Glu Val Lys Thr Asp Ser Thr Asp His Val Lys Pro Lys
            500                 505                 510
Glu Thr Glu Asn Thr Lys Gln Pro Ser Lys Ser Cys His Lys Pro Lys
        515                 520                 525
Ala Ile Val His Thr Glu Lys Val Asn Met Met Ser Leu Thr Val Leu
    530                 535                 540
Gly Leu Arg Met Leu Phe Ala Lys Thr Val Ala Val Asn Phe Leu Leu
545                 550                 555                 560
Thr Ala Lys Leu Phe Phe Leu Arg Ala Lys Arg Ser Gly Ser Gly Ala
                565                 570                 575
Pro Val Lys Gln Thr Leu Asn Phe Asp Leu Leu Lys Leu Ala Gly Asp
            580                 585                 590
Val Glu Ser Asn Pro Gly Pro Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp
        595                 600                 605
Val Leu Leu Leu Trp Val Pro Gly Ser Thr Gly Gln Ala Val Leu Thr
    610                 615                 620
Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser
625                 630                 635                 640
Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Thr Val Asn Trp Tyr
                645                 650                 655
Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu Met Tyr Ser Asn Asn
            660                 665                 670
Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly
        675                 680                 685
Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Glu Ala
    690                 695                 700
Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Asn Gly Tyr Val Phe
705                 710                 715                 720
Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys Ala Asn Pro
                725                 730                 735
Thr Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys
            740                 745                 750
Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr
        755                 760                 765
Val Ala Trp Lys Ala Asp Gly Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu Thr
    770                 775                 780
Thr Lys Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr
785                 790                 795                 800
Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys
                805                 810                 815
Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr
```

```
            820                 825                 830
Glu Cys Ser Pro Ile Lys Thr Asp Val Ile Thr Met Asp Pro Lys Asp
        835                 840                 845
Asn Cys Ser Lys Asp Ala Asn Asp Thr Leu Leu Leu Gln Leu Thr Asn
    850                 855                 860
Thr Ser Ala Tyr Tyr Met Tyr Leu Leu Leu Leu Leu Lys Ser Val Val
865                 870                 875                 880
Tyr Phe Ala Ile Ile Thr Cys Cys Leu Leu Arg Arg Thr Ala Phe Cys
                885                 890                 895
Cys Asn Gly Glu Lys Ser
            900
```

<210> 92
<211> 896
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 92

```
Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro
 1               5                  10                  15
Gly Ser Thr Gly Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys
            20                  25                  30
Lys Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser
        35                  40                  45
Phe Thr Ser Tyr Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly
    50                  55                  60
Leu Glu Trp Met Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr
65                  70                  75                  80
Ser Pro Ser Phe Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile
                85                  90                  95
Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala
            100                 105                 110
Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Met Gly Ser Ser Leu Tyr Ala Ser Ser
        115                 120                 125
Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
    130                 135                 140
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala
145                 150                 155                 160
Glu Met Lys Lys Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser
                165                 170                 175
Gly Tyr Asn Phe Ala Ser Tyr Trp Val Gly Trp Val Arg Gln Met Pro
            180                 185                 190
Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly Thr Ile Tyr Pro Asp Asp Ser Asp
        195                 200                 205
```

```
Thr Arg Tyr Gly Pro Ala Phe Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp
    210                 215                 220
Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser
225                 230                 235                 240
Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Ser Tyr Tyr Gly Ile Asp
                245                 250                 255
Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
            260                 265                 270
Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly
        275                 280                 285
Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
    290                 295                 300
Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
305                 310                 315                 320
Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
                325                 330                 335
Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn
            340                 345                 350
Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro
        355                 360                 365
Lys Ser Cys Glu Val Lys Thr Asp Ser Thr Asp His Val Lys Pro Lys
    370                 375                 380
Glu Thr Glu Asn Thr Lys Gln Pro Ser Lys Ser Cys His Lys Pro Lys
385                 390                 395                 400
Ala Ile Val His Thr Glu Lys Val Asn Met Met Ser Leu Thr Val Leu
                405                 410                 415
Gly Leu Arg Met Leu Phe Ala Lys Thr Val Ala Val Asn Phe Leu Leu
            420                 425                 430
Thr Ala Lys Leu Phe Phe Leu Arg Ala Lys Arg Ser Gly Ser Gly Ala
        435                 440                 445
Pro Val Lys Gln Thr Leu Asn Phe Asp Leu Leu Lys Leu Ala Gly Asp
    450                 455                 460
Val Glu Ser Asn Pro Gly Pro Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp
465                 470                 475                 480
Val Leu Leu Leu Trp Val Pro Gly Ser Thr Gly Gln Ser Val Leu Thr
                485                 490                 495
Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser
            500                 505                 510
Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly Tyr Asp Val His Trp
        515                 520                 525
Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Asn
    530                 535                 540
Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser
545                 550                 555                 560
Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu
                565                 570                 575
Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser Ser Leu Ser Gly Tyr Val
            580                 585                 590
```

```
Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Gly Ser
        595                 600                 605
Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser
    610                 615                 620
Gly Thr Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser
625                 630                 635                 640
Asn Ile Gly Ser Asn Thr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr
                645                 650                 655
Ala Pro Lys Leu Leu Met Tyr Ser Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val
            660                 665                 670
Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala
        675                 680                 685
Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala
    690                 695                 700
Trp Asp Asp Ser Leu Asn Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val
705                 710                 715                 720
Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys Ala Asn Pro Thr Val Thr Leu Phe Pro
                725                 730                 735
Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu
            740                 745                 750
Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp
        755                 760                 765
Gly Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys Gln
    770                 775                 780
Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu
785                 790                 795                 800
Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly
                805                 810                 815
Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser Pro Ile Lys
            820                 825                 830
Thr Asp Val Ile Thr Met Asp Pro Lys Asp Asn Cys Ser Lys Asp Ala
        835                 840                 845
Asn Asp Thr Leu Leu Leu Gln Leu Thr Asn Thr Ser Ala Tyr Tyr Met
    850                 855                 860
Tyr Leu Leu Leu Leu Leu Lys Ser Val Val Tyr Phe Ala Ile Ile Thr
865                 870                 875                 880
Cys Cys Leu Leu Arg Arg Thr Ala Phe Cys Cys Asn Gly Glu Lys Ser
                885                 890                 895
```

<210> 93
<211> 633
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 93

```
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln
 1               5                  10                  15
Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly
            20                  25                  30
Tyr Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
        35                  40                  45
Leu Ile Tyr Gly Asn Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
    50                  55                  60
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu
65                  70                  75                  80
Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser Ser
                85                  90                  95
Leu Ser Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
            100                 105                 110
Ser Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
        115                 120                 125
Ser Leu Glu Met Ala Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val
    130                 135                 140
Lys Lys Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr
145                 150                 155                 160
Ser Phe Thr Ser Tyr Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys
                165                 170                 175
Gly Leu Glu Trp Met Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg
            180                 185                 190
Tyr Ser Pro Ser Phe Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser
        195                 200                 205
Ile Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr
    210                 215                 220
Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Met Gly Ser Ser Leu Tyr Ala Ser
225                 230                 235                 240
Ser Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly
                245                 250                 255
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Pro
            260                 265                 270
Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly
        275                 280                 285
Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Thr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu
    290                 295                 300
Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu Met Tyr Ser Asn Asn Gln Arg Pro
305                 310                 315                 320
Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala
                325                 330                 335
Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr
            340                 345                 350
Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Asn Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly
        355                 360                 365
Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Ser Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
```

```
    370                 375                 380
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu Glu Met Ala Glu Val Gln Leu
385                 390                 395                 400
Val Gln Ser Gly Ala Glu Met Lys Lys Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile
                405                 410                 415
Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Asn Phe Ala Ser Tyr Trp Val Gly Trp
            420                 425                 430
Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly Thr Ile Tyr
        435                 440                 445
Pro Asp Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Gly Pro Ala Phe Gln Gly Gln Val
    450                 455                 460
Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser
465                 470                 475                 480
Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Ser
                485                 490                 495
Tyr Tyr Gly Ile Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
            500                 505                 510
Ser Glu Gln Lys Leu Ile Ser Glu Glu Asp Leu Ala Ala Ala Ile Glu
        515                 520                 525
Val Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Leu Asp Asn Glu Lys Ser Asn Gly Thr
    530                 535                 540
Ile Ile His Val Lys Gly Lys His Leu Cys Pro Ser Pro Leu Phe Pro
545                 550                 555                 560
Gly Pro Ser Lys Pro Phe Trp Val Leu Val Val Val Gly Gly Val Leu
                565                 570                 575
Ala Cys Tyr Ser Leu Leu Val Thr Val Ala Phe Ile Ile Phe Trp Val
            580                 585                 590
Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu His Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr
        595                 600                 605
Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro
    610                 615                 620
Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser
625                 630
```

<210> 94
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 94

```
Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu
 1               5                  10                  15
Ser Leu Val Ile Thr
            20
```

<210> 95
<211> 27
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 95
Ile Ile Ser Phe Phe Leu Ala Leu Thr Ser Thr Ala Leu Leu Phe Leu
 1   5   10   15
Leu Phe Phe Leu Thr Leu Arg Phe Ser Val Val
            20   25

<210> 96
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 96
Ile Leu Val Ile Phe Ser Gly Met Phe Leu Val Phe Thr Leu Ala Gly
 1   5   10   15
Ala Leu Phe Leu His
            20

<210> 97
<211> 27
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 97
Phe Trp Val Leu Val Val Val Gly Gly Val Leu Ala Cys Tyr Ser Leu
 1   5   10   15
Leu Val Thr Val Ala Phe Ile Ile Phe Trp Val
            20   25

<210> 98

<211> 28
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 98
Pro Val Leu Asp Ala Gly Pro Val Leu Phe Trp Val Ile Leu Val Leu
 1   5   10   15
Val Val Val Val Gly Ser Ser Ala Phe Leu Leu Cys
            20   25

<210> 99
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 99
Val Ala Ala Ile Leu Gly Leu Gly Leu Val Leu Gly Leu Leu Gly Pro
 1   5   10   15
Leu Ala Ile Leu Leu
            20

<210> 100
<211> 42
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 100
Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met
 1   5   10   15
Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe
            20   25   30
Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu
        35   40

<210> 101
<211> 48

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 101
Gln Arg Arg Lys Tyr Arg Ser Asn Lys Gly Glu Ser Pro Val Glu Pro
 1   5   10   15
Ala Glu Pro Cys Arg Tyr Ser Cys Pro Arg Glu Glu Glu Gly Ser Thr
            20   25   30
Ile Pro Ile Gln Glu Asp Tyr Arg Lys Pro Glu Pro Ala Cys Ser Pro
        35   40   45

<210> 102
<211> 41
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 102
Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu His Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr
 1   5   10   15
Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro
            20   25   30
Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser
        35   40

<210> 103
<211> 42
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 103
Ala Leu Tyr Leu Leu Arg Arg Asp Gln Arg Leu Pro Pro Asp Ala His
 1   5   10   15
Lys Pro Pro Gly Gly Gly Ser Phe Arg Thr Pro Ile Gln Glu Glu Gln
            20   25   30
Ala Asp Ala His Ser Thr Leu Ala Lys Ile
        35   40

<210> 104
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 104
Glu Gln Lys Leu Ile Ser Glu Glu Asp Leu Ala Ala Ala Ile Glu Val
 1   5   10   15
Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Leu Asp Asn Glu Lys Ser Asn Gly Thr Ile
            20   25   30
Ile His Val Lys Gly Lys His Leu Cys Pro Ser Pro Leu Phe Pro Gly
        35   40   45
Pro Ser Lys Pro Phe Trp Val Leu Val Val Val Gly Gly Val Leu Ala
    50   55   60
Cys Tyr Ser Leu Leu Val Thr Val Ala Phe Ile Ile Phe Trp Val Arg
65   70   75   80
Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu His Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr Pro
                85   90   95
Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro Pro
            100   105   110
Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser
        115   120

<210> 105
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 105
Ile Glu Val Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Leu Asp Asn Glu Lys Ser Asn
 1   5   10   15
Gly Thr Ile Ile His Val Lys Gly Lys His Leu Cys Pro Ser Pro Leu
            20   25   30
Phe Pro Gly Pro Ser Lys Pro Phe Trp Val Leu Val Val Val Gly Gly
        35   40   45
Val Leu Ala Cys Tyr Ser Leu Leu Val Thr Val Ala Phe Ile Ile Phe
    50   55   60
Trp Val Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu His Ser Asp Tyr Met Asn
65   70   75   80
Met Thr Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr

```
                85                  90                  95
Ala Pro Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser
            100                 105
```

<210> 106
<211> 109
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 106

```
Glu Gln Lys Leu Ile Ser Glu Glu Asp Leu Ala Ala Ala Thr Gly Pro
 1               5                  10                  15
Ala Asp Leu Ser Pro Gly Ala Ser Ser Val Thr Pro Pro Ala Pro Ala
            20                  25                  30
Arg Glu Pro Gly His Ser Pro Gln Ile Ile Ser Phe Phe Leu Ala Leu
        35                  40                  45
Thr Ser Thr Ala Leu Leu Phe Leu Leu Phe Phe Leu Thr Leu Arg Phe
    50                  55                  60
Ser Val Val Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln
65                  70                  75                  80
Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser
                85                  90                  95
Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu
            100                 105
```

<210> 107
<211> 94
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 107

```
Pro Ala Asp Leu Ser Pro Gly Ala Ser Ser Val Thr Pro Pro Ala Pro
 1               5                  10                  15
Ala Arg Glu Pro Gly His Ser Pro Gln Ile Ile Ser Phe Phe Leu Ala
            20                  25                  30
Leu Thr Ser Thr Ala Leu Leu Phe Leu Leu Phe Phe Leu Thr Leu Arg
        35                  40                  45
Phe Ser Val Val Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys
    50                  55                  60
Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys
```

65 70 75 80
Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu
85 90

<210> 108
<211> 134
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 108
Glu Gln Lys Leu Ile Ser Glu Glu Asp Leu Ala Ala Ala Thr Gly Pro
1 5 10 15
Thr His Leu Pro Tyr Val Ser Glu Met Leu Glu Ala Arg Thr Ala Gly
20 25 30
His Met Gln Thr Leu Ala Asp Phe Arg Gln Leu Pro Ala Arg Thr Leu
35 40 45
Ser Thr His Trp Pro Pro Gln Arg Ser Leu Cys Ser Ser Asp Phe Ile
50 55 60
Arg Ile Leu Val Ile Phe Ser Gly Met Phe Leu Val Phe Thr Leu Ala
65 70 75 80
Gly Ala Leu Phe Leu His Gln Arg Arg Lys Tyr Arg Ser Asn Lys Gly
85 90 95
Glu Ser Pro Val Glu Pro Ala Glu Pro Cys Arg Tyr Ser Cys Pro Arg
100 105 110
Glu Glu Glu Gly Ser Thr Ile Pro Ile Gln Glu Asp Tyr Arg Lys Pro
115 120 125
Glu Pro Ala Cys Ser Pro
130

<210> 109
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 109
Pro Thr His Leu Pro Tyr Val Ser Glu Met Leu Glu Ala Arg Thr Ala
1 5 10 15
Gly His Met Gln Thr Leu Ala Asp Phe Arg Gln Leu Pro Ala Arg Thr
20 25 30
Leu Ser Thr His Trp Pro Pro Gln Arg Ser Leu Cys Ser Ser Asp Phe

```
        35                  40                  45
Ile Arg Ile Leu Val Ile Phe Ser Gly Met Phe Leu Val Phe Thr Leu
    50                  55                  60
Ala Gly Ala Leu Phe Leu His Gln Arg Arg Lys Tyr Arg Ser Asn Lys
65                  70                  75                  80
Gly Glu Ser Pro Val Glu Pro Ala Glu Pro Cys Arg Tyr Ser Cys Pro
                85                  90                  95
Arg Glu Glu Glu Gly Ser Thr Ile Pro Ile Gln Glu Asp Tyr Arg Lys
            100                 105                 110
Pro Glu Pro Ala Cys Ser Pro
        115
```

<210> 110
<211> 285
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 110

```
Glu Gln Lys Leu Ile Ser Glu Glu Asp Leu Ala Ala Ala Thr Gly Ala
 1               5                  10                  15
Pro Pro Leu Gly Thr Gln Pro Asp Cys Asn Pro Thr Pro Glu Asn Gly
            20                  25                  30
Glu Ala Pro Ala Ser Thr Ser Pro Thr Gln Ser Leu Leu Val Asp Ser
        35                  40                  45
Gln Ala Ser Lys Thr Leu Pro Ile Pro Thr Ser Ala Pro Val Ala Leu
    50                  55                  60
Ser Ser Thr Gly Lys Pro Val Leu Asp Ala Gly Pro Val Leu Phe Trp
65                  70                  75                  80
Val Ile Leu Val Leu Val Val Val Val Gly Ser Ser Ala Phe Leu Leu
                85                  90                  95
Cys His Arg Arg Ala Cys Arg Lys Arg Ile Arg Gln Lys Leu His Leu
            100                 105                 110
Cys Tyr Pro Val Gln Thr Ser Gln Pro Lys Leu Glu Leu Val Asp Ser
        115                 120                 125
Arg Pro Arg Arg Ser Ser Thr Gln Leu Arg Ser Gly Ala Ser Val Thr
    130                 135                 140
Glu Pro Val Ala Glu Glu Arg Gly Leu Met Ser Gln Pro Leu Met Glu
145                 150                 155                 160
Thr Cys His Ser Val Gly Ala Ala Tyr Leu Glu Ser Leu Pro Leu Gln
                165                 170                 175
Asp Ala Ser Pro Ala Gly Gly Pro Ser Ser Pro Arg Asp Leu Pro Glu
            180                 185                 190
Pro Arg Val Ser Thr Glu His Thr Asn Asn Lys Ile Glu Lys Ile Tyr
        195                 200                 205
```

```
Ile Met Lys Ala Asp Thr Val Ile Val Gly Thr Val Lys Ala Glu Leu
    210                 215                 220
Pro Glu Gly Arg Gly Leu Ala Gly Pro Ala Glu Pro Glu Leu Glu Glu
225                 230                 235                 240
Glu Leu Glu Ala Asp His Thr Pro His Tyr Pro Glu Gln Glu Thr Glu
                245                 250                 255
Pro Pro Leu Gly Ser Cys Ser Asp Val Met Leu Ser Val Glu Glu Glu
            260                 265                 270
Gly Lys Glu Asp Pro Leu Pro Thr Ala Ala Ser Gly Lys
        275                 280                 285


<210> 111
<211> 270
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 111
Ala Pro Pro Leu Gly Thr Gln Pro Asp Cys Asn Pro Thr Pro Glu Asn
 1               5                  10                  15
Gly Glu Ala Pro Ala Ser Thr Ser Pro Thr Gln Ser Leu Leu Val Asp
            20                  25                  30
Ser Gln Ala Ser Lys Thr Leu Pro Ile Pro Thr Ser Ala Pro Val Ala
        35                  40                  45
Leu Ser Ser Thr Gly Lys Pro Val Leu Asp Ala Gly Pro Val Leu Phe
    50                  55                  60
Trp Val Ile Leu Val Leu Val Val Val Val Gly Ser Ser Ala Phe Leu
65                  70                  75                  80
Leu Cys His Arg Arg Ala Cys Arg Lys Arg Ile Arg Gln Lys Leu His
                85                  90                  95
Leu Cys Tyr Pro Val Gln Thr Ser Gln Pro Lys Leu Glu Leu Val Asp
            100                 105                 110
Ser Arg Pro Arg Arg Ser Ser Thr Gln Leu Arg Ser Gly Ala Ser Val
        115                 120                 125
Thr Glu Pro Val Ala Glu Glu Arg Gly Leu Met Ser Gln Pro Leu Met
    130                 135                 140
Glu Thr Cys His Ser Val Gly Ala Ala Tyr Leu Glu Ser Leu Pro Leu
145                 150                 155                 160
Gln Asp Ala Ser Pro Ala Gly Gly Pro Ser Ser Pro Arg Asp Leu Pro
                165                 170                 175
Glu Pro Arg Val Ser Thr Glu His Thr Asn Asn Lys Ile Glu Lys Ile
            180                 185                 190
Tyr Ile Met Lys Ala Asp Thr Val Ile Val Gly Thr Val Lys Ala Glu
        195                 200                 205
Leu Pro Glu Gly Arg Gly Leu Ala Gly Pro Ala Glu Pro Glu Leu Glu
```

```
    210                 215                 220
Glu Glu Leu Glu Ala Asp His Thr Pro His Tyr Pro Glu Gln Glu Thr
225                 230                 235                 240
Glu Pro Pro Leu Gly Ser Cys Ser Asp Val Met Leu Ser Val Glu Glu
                245                 250                 255
Glu Gly Lys Glu Asp Pro Leu Pro Thr Ala Ala Ser Gly Lys
            260                 265                 270
```

<210> 112
<211> 125
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 112

```
Glu Gln Lys Leu Ile Ser Glu Glu Asp Leu Ala Ala Ala Thr Gly Asp
 1               5                  10                  15
Arg Asp Pro Pro Ala Thr Gln Pro Gln Glu Thr Gln Gly Pro Pro Ala
            20                  25                  30
Arg Pro Ile Thr Val Gln Pro Thr Glu Ala Trp Pro Arg Thr Ser Gln
        35                  40                  45
Gly Pro Ser Thr Arg Pro Val Glu Val Pro Gly Gly Arg Ala Val Ala
    50                  55                  60
Ala Ile Leu Gly Leu Gly Leu Val Leu Gly Leu Leu Gly Pro Leu Ala
65                  70                  75                  80
Ile Leu Leu Ala Leu Tyr Leu Leu Arg Arg Asp Gln Arg Leu Pro Pro
                85                  90                  95
Asp Ala His Lys Pro Pro Gly Gly Gly Ser Phe Arg Thr Pro Ile Gln
            100                 105                 110
Glu Glu Gln Ala Asp Ala His Ser Thr Leu Ala Lys Ile
        115                 120                 125
```

<210> 113
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 113

```
Asp Arg Asp Pro Pro Ala Thr Gln Pro Gln Glu Thr Gln Gly Pro Pro
 1               5                  10                  15
Ala Arg Pro Ile Thr Val Gln Pro Thr Glu Ala Trp Pro Arg Thr Ser
```

```
            20                  25                  30
Gln Gly Pro Ser Thr Arg Pro Val Glu Val Pro Gly Gly Arg Ala Val
        35                  40                  45
Ala Ala Ile Leu Gly Leu Gly Leu Val Leu Gly Leu Leu Gly Pro Leu
    50                  55                  60
Ala Ile Leu Leu Ala Leu Tyr Leu Leu Arg Arg Asp Gln Arg Leu Pro
65                  70                  75                  80
Pro Asp Ala His Lys Pro Pro Gly Gly Gly Ser Phe Arg Thr Pro Ile
                85                  90                  95
Gln Glu Glu Gln Ala Asp Ala His Ser Thr Leu Ala Lys Ile
            100                 105                 110
```

<210> 114
<211> 132
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 114

```
Glu Gln Lys Leu Ile Ser Glu Glu Asp Leu Ala Ala Ala Thr Gly Thr
 1               5                  10                  15
Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser
            20                  25                  30
Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly
        35                  40                  45
Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp
    50                  55                  60
Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile
65                  70                  75                  80
Thr Leu Tyr Cys Gln Arg Arg Lys Tyr Arg Ser Asn Lys Gly Glu Ser
                85                  90                  95
Pro Val Glu Pro Ala Glu Pro Cys Arg Tyr Ser Cys Pro Arg Glu Glu
            100                 105                 110
Glu Gly Ser Thr Ile Pro Ile Gln Glu Asp Tyr Arg Lys Pro Glu Pro
        115                 120                 125
Ala Cys Ser Pro
    130
```

<210> 115
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 115
Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala
 1   5   10   15
Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly
            20   25   30
Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile
        35   40   45
Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val
    50   55   60
Ile Thr Leu Tyr Cys Gln Arg Arg Lys Tyr Arg Ser Asn Lys Gly Glu
65   70   75   80
Ser Pro Val Glu Pro Ala Glu Pro Cys Arg Tyr Ser Cys Pro Arg Glu
                85   90   95
Glu Glu Gly Ser Thr Ile Pro Ile Gln Glu Asp Tyr Arg Lys Pro Glu
            100   105   110
Pro Ala Cys Ser Pro
        115

<210> 116
<211> 272
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 116
Glu Gln Lys Leu Ile Ser Glu Glu Asp Leu Ala Ala Ala Thr Gly Thr
 1   5   10   15
Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser
            20   25   30
Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly
        35   40   45
Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp
    50   55   60
Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile
65   70   75   80
Thr Leu Tyr Cys His Arg Arg Ala Cys Arg Lys Arg Ile Arg Gln Lys
                85   90   95
Leu His Leu Cys Tyr Pro Val Gln Thr Ser Gln Pro Lys Leu Glu Leu
            100   105   110
Val Asp Ser Arg Pro Arg Arg Ser Ser Thr Gln Leu Arg Ser Gly Ala
        115   120   125
Ser Val Thr Glu Pro Val Ala Glu Glu Arg Gly Leu Met Ser Gln Pro
    130   135   140

```
Leu Met Glu Thr Cys His Ser Val Gly Ala Ala Tyr Leu Glu Ser Leu
145                 150                 155                 160
Pro Leu Gln Asp Ala Ser Pro Ala Gly Gly Pro Ser Ser Pro Arg Asp
                165                 170                 175
Leu Pro Glu Pro Arg Val Ser Thr Glu His Thr Asn Asn Lys Ile Glu
            180                 185                 190
Lys Ile Tyr Ile Met Lys Ala Asp Thr Val Ile Val Gly Thr Val Lys
        195                 200                 205
Ala Glu Leu Pro Glu Gly Arg Gly Leu Ala Gly Pro Ala Glu Pro Glu
    210                 215                 220
Leu Glu Glu Glu Leu Glu Ala Asp His Thr Pro His Tyr Pro Glu Gln
225                 230                 235                 240
Glu Thr Glu Pro Pro Leu Gly Ser Cys Ser Asp Val Met Leu Ser Val
                245                 250                 255
Glu Glu Glu Gly Lys Glu Asp Pro Leu Pro Thr Ala Ala Ser Gly Lys
            260                 265                 270


<210> 117
<211> 257
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 117
Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala
 1               5                  10                  15
Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly
            20                  25                  30
Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile
        35                  40                  45
Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val
    50                  55                  60
Ile Thr Leu Tyr Cys His Arg Arg Ala Cys Arg Lys Arg Ile Arg Gln
65                  70                  75                  80
Lys Leu His Leu Cys Tyr Pro Val Gln Thr Ser Gln Pro Lys Leu Glu
                85                  90                  95
Leu Val Asp Ser Arg Pro Arg Arg Ser Ser Thr Gln Leu Arg Ser Gly
            100                 105                 110
Ala Ser Val Thr Glu Pro Val Ala Glu Glu Arg Gly Leu Met Ser Gln
        115                 120                 125
Pro Leu Met Glu Thr Cys His Ser Val Gly Ala Ala Tyr Leu Glu Ser
    130                 135                 140
Leu Pro Leu Gln Asp Ala Ser Pro Ala Gly Gly Pro Ser Ser Pro Arg
145                 150                 155                 160
Asp Leu Pro Glu Pro Arg Val Ser Thr Glu His Thr Asn Asn Lys Ile
```

```
                165                 170                 175
Glu Lys Ile Tyr Ile Met Lys Ala Asp Thr Val Ile Val Gly Thr Val
            180                 185                 190
Lys Ala Glu Leu Pro Glu Gly Arg Gly Leu Ala Gly Pro Ala Glu Pro
        195                 200                 205
Glu Leu Glu Glu Glu Leu Glu Ala Asp His Thr Pro His Tyr Pro Glu
    210                 215                 220
Gln Glu Thr Glu Pro Pro Leu Gly Ser Cys Ser Asp Val Met Leu Ser
225                 230                 235                 240
Val Glu Glu Glu Gly Lys Glu Asp Pro Leu Pro Thr Ala Ala Ser Gly
                245                 250                 255
Lys
```

<210> 118
<211> 126
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 118

```
Glu Gln Lys Leu Ile Ser Glu Glu Asp Leu Ala Ala Ala Thr Gly Thr
 1               5                  10                  15
Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser
            20                  25                  30
Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly
        35                  40                  45
Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp
    50                  55                  60
Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile
65                  70                  75                  80
Thr Leu Tyr Cys Ala Leu Tyr Leu Leu Arg Arg Asp Gln Arg Leu Pro
                85                  90                  95
Pro Asp Ala His Lys Pro Pro Gly Gly Gly Ser Phe Arg Thr Pro Ile
            100                 105                 110
Gln Glu Glu Gln Ala Asp Ala His Ser Thr Leu Ala Lys Ile
        115                 120                 125
```

<210> 119
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 119
Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala
 1   5   10   15
Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly
            20   25   30
Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile
        35   40   45
Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val
    50   55   60
Ile Thr Leu Tyr Cys Ala Leu Tyr Leu Leu Arg Arg Asp Gln Arg Leu
65   70   75   80
Pro Pro Asp Ala His Lys Pro Pro Gly Gly Gly Ser Phe Arg Thr Pro
                85   90   95
Ile Gln Glu Glu Gln Ala Asp Ala His Ser Thr Leu Ala Lys Ile
            100   105   110

<210> 120
<211> 126
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 120
Glu Gln Lys Leu Ile Ser Glu Glu Asp Leu Ala Ala Ala Thr Gly Thr
 1   5   10   15
Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser
            20   25   30
Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly
        35   40   45
Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp
    50   55   60
Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile
65   70   75   80
Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys
                85   90   95
Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys
            100   105   110
Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu
        115   120   125

<210> 121
<211> 111

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 121
```
Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala
 1               5                  10                  15
Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly
            20                  25                  30
Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile
        35                  40                  45
Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val
    50                  55                  60
Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe
65                  70                  75                  80
Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly
                85                  90                  95
Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu
            100                 105                 110
```

<210> 122
<211> 103
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 122
```
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
 1               5                  10                  15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
            20                  25                  30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
        35                  40                  45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
    50                  55                  60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65                  70                  75                  80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95
Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys
            100
```

<210> 123
<211> 103
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 123
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
 1   5   10   15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
            20   25   30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
        35   40   45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Glu
    50   55   60
Leu Val Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65   70   75   80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85   90   95
Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys
            100

<210> 124
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 124
Gly Gln Pro Lys Ala Asn Pro Thr Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser
 1   5   10   15
Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp
            20   25   30
Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Gly Ser Pro
        35   40   45
Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
    50   55   60
Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
65   70   75   80
Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
                85   90   95
Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
            100   105

<210> 125
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 125
Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
 1   5   10   15
Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
            20   25   30
Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
        35   40   45
Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
    50   55   60
Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
65   70   75   80
His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
                85   90   95
Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
            100   105

<210> 126
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 126
Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
 1   5   10   15
Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
            20   25   30
Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
        35   40   45
Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
    50   55   60
Tyr Ser Leu Leu Ser Ser Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
65   70   75   80
His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
                85   90   95

```
Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
            100                 105


<210> 127
<211> 902
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 127
Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro
 1               5                  10                  15
Gly Ser Thr Gly Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly
            20                  25                  30
Ala Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn
        35                  40                  45
Ile Gly Ala Gly Tyr Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr
    50                  55                  60
Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Asn Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val
65                  70                  75                  80
Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala
                85                  90                  95
Ile Thr Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser
            100                 105                 110
Tyr Asp Ser Ser Leu Ser Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val
        115                 120                 125
Thr Val Leu Gly Ser Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
    130                 135                 140
Gly Gly Gly Gly Ser Leu Glu Met Ala Glu Val Gln Leu Val Gln Ser
145                 150                 155                 160
Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys
                165                 170                 175
Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln
            180                 185                 190
Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp
        195                 200                 205
Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser
    210                 215                 220
Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys
225                 230                 235                 240
Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Met Gly Ser Ser
                245                 250                 255
Leu Tyr Ala Ser Ser Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
            260                 265                 270
Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala
```

```
        275                 280                 285
Glu Met Lys Lys Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser
    290                 295                 300
Gly Tyr Asn Phe Ala Ser Tyr Trp Val Gly Trp Val Arg Gln Met Pro
305                 310                 315                 320
Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly Thr Ile Tyr Pro Asp Asp Ser Asp
                325                 330                 335
Thr Arg Tyr Gly Pro Ala Phe Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp
            340                 345                 350
Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser
        355                 360                 365
Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Ser Tyr Tyr Gly Ile Asp
    370                 375                 380
Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
385                 390                 395                 400
Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly
                405                 410                 415
Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
            420                 425                 430
Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
        435                 440                 445
Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
    450                 455                 460
Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn
465                 470                 475                 480
Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro
                485                 490                 495
Lys Ser Cys Glu Val Lys Thr Asp Ser Thr Asp His Val Lys Pro Lys
            500                 505                 510
Glu Thr Glu Asn Thr Lys Gln Pro Ser Lys Ser Cys His Lys Pro Lys
        515                 520                 525
Ala Ile Val His Thr Glu Lys Val Asn Met Met Ser Leu Thr Val Leu
    530                 535                 540
Gly Leu Arg Met Leu Phe Ala Lys Thr Val Ala Val Asn Phe Leu Leu
545                 550                 555                 560
Thr Ala Lys Leu Phe Phe Leu Arg Ala Lys Arg Ser Gly Ser Gly Ala
                565                 570                 575
Pro Val Lys Gln Thr Leu Asn Phe Asp Leu Leu Lys Leu Ala Gly Asp
            580                 585                 590
Val Glu Ser Asn Pro Gly Pro Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp
        595                 600                 605
Val Leu Leu Leu Trp Val Pro Gly Ser Thr Gly Gln Ala Val Leu Thr
    610                 615                 620
Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser
625                 630                 635                 640
Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Thr Val Asn Trp Tyr
                645                 650                 655
Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu Met Tyr Ser Asn Asn
```

```
            660                 665                 670
Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly
        675                 680                 685
Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Glu Ala
    690                 695                 700
Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Asn Gly Tyr Val Phe
705                 710                 715                 720
Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys Ala Asn Pro
                725                 730                 735
Thr Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys
            740                 745                 750
Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr
        755                 760                 765
Val Ala Trp Lys Ala Asp Gly Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu Thr
    770                 775                 780
Thr Lys Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr
785                 790                 795                 800
Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys
                805                 810                 815
Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr
            820                 825                 830
Glu Cys Ser Pro Ile Lys Thr Asp Val Ile Thr Met Asp Pro Lys Asp
        835                 840                 845
Asn Cys Ser Lys Asp Ala Asn Asp Thr Leu Leu Leu Gln Leu Thr Asn
    850                 855                 860
Thr Ser Ala Tyr Tyr Met Tyr Leu Leu Leu Leu Leu Lys Ser Val Val
865                 870                 875                 880
Tyr Phe Ala Ile Ile Thr Cys Cys Leu Leu Arg Arg Thr Ala Phe Cys
                885                 890                 895
Cys Asn Gly Glu Lys Ser
            900
```

<210> 128
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 128

```
Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro
 1               5                  10                  15
Gly Ser Thr Gly
            20
```

<210> 129
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 129
Arg Ala Lys Arg Ser
 1   5

<210> 130
<211> 27
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 130
Gly Ser Gly Ala Pro Val Lys Gln Thr Leu Asn Phe Asp Leu Leu Lys
 1   5   10   15
Leu Ala Gly Asp Val Glu Ser Asn Pro Gly Pro
            20   25

<210> 131
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 131
Arg Ala Lys Arg Ser Gly Ser Gly Ala Pro Val Lys Gln Thr Leu Asn
 1   5   10   15
Phe Asp Leu Leu Lys Leu Ala Gly Asp Val Glu Ser Asn Pro Gly Pro
            20   25   30

<210> 132
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 132
Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys Gln Ala Gly Asp Val
 1   5   10   15
Glu Glu Asn Pro Gly Pro
            20

<210> 133
<211> 27
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 133
Arg Ala Lys Arg Ser Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys
 1   5   10   15
Gln Ala Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro
            20   25

<210> 134
<211> 68
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 134
Glu Val Lys Thr Asp Ser Thr Asp His Val Lys Pro Lys Glu Thr Glu
 1   5   10   15
Asn Thr Lys Gln Pro Ser Lys Ser Cys His Lys Pro Lys Ala Ile Val
            20   25   30
His Thr Glu Lys Val Asn Met Met Ser Leu Thr Val Leu Gly Leu Arg
        35   40   45
Met Leu Phe Ala Lys Thr Val Ala Val Asn Phe Leu Leu Thr Ala Lys
    50   55   60
Leu Phe Phe Leu
65

<210> 135
<211> 67

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 135
Pro Ile Lys Thr Asp Val Ile Thr Met Asp Pro Lys Asp Asn Cys Ser
 1   5   10   15
Lys Asp Ala Asn Asp Thr Leu Leu Leu Gln Leu Thr Asn Thr Ser Ala
            20   25   30
Tyr Tyr Met Tyr Leu Leu Leu Leu Leu Lys Ser Val Val Tyr Phe Ala
        35   40   45
Ile Ile Thr Cys Cys Leu Leu Arg Arg Thr Ala Phe Cys Cys Asn Gly
    50   55   60
Glu Lys Ser
65

<210> 136
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 136
Glu Gln Lys Leu Ile Ser Glu Glu Asp Leu
 1   5   10

<210> 137
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 137
Asp Tyr Lys Asp His Asp Gly Asp Tyr Lys Asp His Asp Ile Asp Tyr
 1   5   10   15
Lys Asp Asp Asp Asp Lys
            20

<210> 138

<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 138
Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys
 1   5

<210> 139
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 139
Gly Ser Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
 1   5   10   15
Gly Ser Leu Glu Met Ala
            20

<210> 140
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 140
Gly Gly Gly Gly Ser
 1   5

<210> 141
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 141
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 1   5   10

<210> 142
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 142
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 1   5   10   15

<210> 143
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 143
Ala Ala Ala Thr Gly
 1   5

<210> 144
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 144
Thr Pro Leu Gly Asp Thr Thr His Thr Ser Gly
 1   5   10

<210> 145
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 145
Ala Ala Ala
 1

<210> 146
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 146
Gly Gly Ser Gly
 1

<210> 147
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 147
Ser Gly Gly Gly
 1

<210> 148
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 148
Gly Ser Gly Ser
 1

<210> 149
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 149
Gly Ser Gly Ser Gly Ser
 1   5

<210> 150
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 150
Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser
 1   5

<210> 151
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 151
Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser
 1   5   10

<210> 152
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 152

Gly Gly Ser Gly Gly Ser
1 5

<210> 153
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 153
Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser
1 5

<210> 154
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 154
Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser
1 5 10

<210> 155
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 155
Gly Gly Ser Gly
1

<210> 156
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 156
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly
 1   5

<210> 157
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 157
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly
 1   5   10

<210> 158
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 158
His His His His His His
 1   5

<210> 159
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 159
Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Ala
 1   5

<210> 160

<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 160
Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Ala Ser
 1   5   10

<210> 161
<211> 1064
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 161
Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro
 1   5   10   15
Gly Ser Thr Gly Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly
            20   25   30
Ala Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn
        35   40   45
Ile Gly Ala Gly Tyr Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr
    50   55   60
Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Asn Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val
65   70   75   80
Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala
                85   90   95
Ile Thr Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser
            100   105   110
Tyr Asp Ser Ser Leu Ser Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val
        115   120   125
Thr Val Leu Gly Ser Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
    130   135   140
Gly Gly Gly Gly Ser Leu Glu Met Ala Glu Val Gln Leu Val Gln Ser
145   150   155   160
Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys
                165   170   175
Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln
            180   185   190
Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp
        195   200   205
Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser

```
    210                 215                 220
Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys
225                 230                 235                 240
Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Met Gly Ser Ser
                245                 250                 255
Leu Tyr Ala Ser Ser Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
            260                 265                 270
Ser Ser Glu Gln Lys Leu Ile Ser Glu Glu Asp Leu Ala Ala Ala Ile
        275                 280                 285
Glu Val Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Leu Asp Asn Glu Lys Ser Asn Gly
    290                 295                 300
Thr Ile Ile His Val Lys Gly Lys His Leu Cys Pro Ser Pro Leu Phe
305                 310                 315                 320
Pro Gly Pro Ser Lys Pro Phe Trp Val Leu Val Val Val Gly Gly Val
                325                 330                 335
Leu Ala Cys Tyr Ser Leu Leu Val Thr Val Ala Phe Ile Ile Phe Trp
            340                 345                 350
Val Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu His Ser Asp Tyr Met Asn Met
        355                 360                 365
Thr Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala
    370                 375                 380
Pro Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser Gly Ser Gly Ala Thr Asn
385                 390                 395                 400
Phe Ser Leu Leu Lys Gln Ala Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro
                405                 410                 415
Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro
            420                 425                 430
Gly Ser Thr Gly Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys
        435                 440                 445
Lys Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser
    450                 455                 460
Phe Thr Ser Tyr Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly
465                 470                 475                 480
Leu Glu Trp Met Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr
                485                 490                 495
Ser Pro Ser Phe Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile
            500                 505                 510
Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala
        515                 520                 525
Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Met Gly Ser Ser Leu Tyr Ala Ser Ser
    530                 535                 540
Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
545                 550                 555                 560
Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
                565                 570                 575
Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
            580                 585                 590
Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
```

595 600 605
Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
610 615 620
Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
625 630 635 640
Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu
645 650 655
Pro Lys Ser Cys Glu Val Lys Thr Asp Ser Thr Asp His Val Lys Pro
660 665 670
Lys Glu Thr Glu Asn Thr Lys Gln Pro Ser Lys Ser Cys His Lys Pro
675 680 685
Lys Ala Ile Val His Thr Glu Lys Val Asn Met Met Ser Leu Thr Val
690 695 700
Leu Gly Leu Arg Met Leu Phe Ala Lys Thr Val Ala Val Asn Phe Leu
705 710 715 720
Leu Thr Ala Lys Leu Phe Phe Leu Arg Ala Lys Arg Ser Gly Ser Gly
725 730 735
Ala Pro Val Lys Gln Thr Leu Asn Phe Asp Leu Leu Lys Leu Ala Gly
740 745 750
Asp Val Glu Ser Asn Pro Gly Pro Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu
755 760 765
Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro Gly Ser Thr Gly Gln Ser Val Leu
770 775 780
Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile
785 790 795 800
Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly Tyr Asp Val His
805 810 815
Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly
820 825 830
Asn Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys
835 840 845
Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln Ala Glu Asp
850 855 860
Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser Ser Leu Ser Gly Tyr
865 870 875 880
Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys Ala
885 890 895
Asn Pro Thr Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala
900 905 910
Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala
915 920 925
Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Gly Ser Pro Val Lys Ala Gly Val
930 935 940
Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser
945 950 955 960
Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr
965 970 975
Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala

```
            980                 985                 990
Pro Thr Glu Cys Ser Pro Ile Lys Thr Asp Val Ile Thr Met Asp Pro
        995                 1000                1005
Lys Asp Asn Cys Ser Lys Asp Ala Asn Asp Thr Leu Leu Leu Gln Leu
    1010                1015                1020
Thr Asn Thr Ser Ala Tyr Tyr Met Tyr Leu Leu Leu Leu Leu Lys Ser
1025                1030                1035                1040
Val Val Tyr Phe Ala Ile Ile Thr Cys Cys Leu Leu Arg Arg Thr Ala
                1045                1050                1055
Phe Cys Cys Asn Gly Glu Lys Ser
            1060
```

<210> 162
<211> 1059
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 162

```
Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro
 1               5                  10                  15
Gly Ser Thr Gly Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly
            20                  25                  30
Thr Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn
        35                  40                  45
Ile Gly Ser Asn Thr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala
    50                  55                  60
Pro Lys Leu Leu Met Tyr Ser Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro
65                  70                  75                  80
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile
                85                  90                  95
Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp
            100                 105                 110
Asp Asp Ser Leu Asn Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr
        115                 120                 125
Val Leu Gly Ser Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
    130                 135                 140
Gly Gly Gly Ser Leu Glu Met Ala Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly
145                 150                 155                 160
Ala Glu Met Lys Lys Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly
                165                 170                 175
Ser Gly Tyr Asn Phe Ala Ser Tyr Trp Val Gly Trp Val Arg Gln Met
            180                 185                 190
Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly Thr Ile Tyr Pro Asp Asp Ser
        195                 200                 205
```

```
Asp Thr Arg Tyr Gly Pro Ala Phe Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala
    210                 215                 220
Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala
225                 230                 235                 240
Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Ser Tyr Tyr Gly Ile
                245                 250                 255
Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Glu Gln Lys
            260                 265                 270
Leu Ile Ser Glu Glu Asp Leu Ala Ala Ala Ile Glu Val Met Tyr Pro
        275                 280                 285
Pro Pro Tyr Leu Asp Asn Glu Lys Ser Asn Gly Thr Ile Ile His Val
    290                 295                 300
Lys Gly Lys His Leu Cys Pro Ser Pro Leu Phe Pro Gly Pro Ser Lys
305                 310                 315                 320
Pro Phe Trp Val Leu Val Val Val Gly Gly Val Leu Ala Cys Tyr Ser
                325                 330                 335
Leu Leu Val Thr Val Ala Phe Ile Ile Phe Trp Val Arg Ser Lys Arg
            340                 345                 350
Ser Arg Leu Leu His Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr Pro Arg Arg Pro
        355                 360                 365
Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro Pro Arg Asp Phe
    370                 375                 380
Ala Ala Tyr Arg Ser Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys
385                 390                 395                 400
Gln Ala Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro Met Glu Thr Asp Thr
                405                 410                 415
Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro Gly Ser Thr Gly Glu
            420                 425                 430
Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu Ser
        435                 440                 445
Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr Trp
    450                 455                 460
Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly
465                 470                 475                 480
Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe Gln
                485                 490                 495
Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Leu
            500                 505                 510
Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala
        515                 520                 525
Arg Ser Met Gly Ser Ser Leu Tyr Ala Ser Ser Asp Val Trp Gly Gln
    530                 535                 540
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
545                 550                 555                 560
Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
                565                 570                 575
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
            580                 585                 590
```

```
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
        595                 600                 605
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
    610                 615                 620
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
625                 630                 635                 640
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Glu
                645                 650                 655
Val Lys Thr Asp Ser Thr Asp His Val Lys Pro Lys Glu Thr Glu Asn
            660                 665                 670
Thr Lys Gln Pro Ser Lys Ser Cys His Lys Pro Lys Ala Ile Val His
        675                 680                 685
Thr Glu Lys Val Asn Met Met Ser Leu Thr Val Leu Gly Leu Arg Met
    690                 695                 700
Leu Phe Ala Lys Thr Val Ala Val Asn Phe Leu Leu Thr Ala Lys Leu
705                 710                 715                 720
Phe Phe Leu Arg Ala Lys Arg Ser Gly Ser Gly Ala Pro Val Lys Gln
                725                 730                 735
Thr Leu Asn Phe Asp Leu Leu Lys Leu Ala Gly Asp Val Glu Ser Asn
            740                 745                 750
Pro Gly Pro Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu
        755                 760                 765
Trp Val Pro Gly Ser Thr Gly Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser
    770                 775                 780
Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser
785                 790                 795                 800
Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly Tyr Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Leu
                805                 810                 815
Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Asn Ser Asn Arg Pro
            820                 825                 830
Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala
        835                 840                 845
Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr
    850                 855                 860
Cys Gln Ser Tyr Asp Ser Ser Leu Ser Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly
865                 870                 875                 880
Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys Ala Asn Pro Thr Val Thr
                885                 890                 895
Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu
            900                 905                 910
Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp
        915                 920                 925
Lys Ala Asp Gly Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Lys Pro
    930                 935                 940
Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu
945                 950                 955                 960
Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr
                965                 970                 975
```

```
His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
            980                 985                 990
Pro Ile Lys Thr Asp Val Ile Thr Met Asp Pro Lys Asp Asn Cys Ser
        995                1000                1005
Lys Asp Ala Asn Asp Thr Leu Leu Leu Gln Leu Thr Asn Thr Ser Ala
    1010                1015                1020
Tyr Tyr Met Tyr Leu Leu Leu Leu Leu Lys Ser Val Val Tyr Phe Ala
1025                1030                1035                1040
Ile Ile Thr Cys Cys Leu Leu Arg Arg Thr Ala Phe Cys Cys Asn Gly
                1045                1050                1055
Glu Lys Ser
```

<210> 163
<211> 1058
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 163

```
Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro
 1               5                  10                  15
Gly Ser Thr Gly Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly
            20                  25                  30
Ala Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn
        35                  40                  45
Ile Gly Ala Gly Tyr Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr
    50                  55                  60
Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Asn Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val
65                  70                  75                  80
Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala
                85                  90                  95
Ile Thr Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser
            100                 105                 110
Tyr Asp Ser Ser Leu Ser Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val
        115                 120                 125
Thr Val Leu Gly Ser Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
    130                 135                 140
Gly Gly Gly Gly Ser Leu Glu Met Ala Glu Val Gln Leu Val Gln Ser
145                 150                 155                 160
Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys
                165                 170                 175
Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln
            180                 185                 190
Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp
```

```
        195                 200                 205
Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser
    210                 215                 220
Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys
225                 230                 235                 240
Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Met Gly Ser Ser
                245                 250                 255
Leu Tyr Ala Ser Ser Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
            260                 265                 270
Ser Ser Glu Gln Lys Leu Ile Ser Glu Glu Asp Leu Ala Ala Ala Ile
        275                 280                 285
Glu Val Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Leu Asp Asn Glu Lys Ser Asn Gly
    290                 295                 300
Thr Ile Ile His Val Lys Gly Lys His Leu Cys Pro Ser Pro Leu Phe
305                 310                 315                 320
Pro Gly Pro Ser Lys Pro Phe Trp Val Leu Val Val Val Gly Gly Val
                325                 330                 335
Leu Ala Cys Tyr Ser Leu Leu Val Thr Val Ala Phe Ile Ile Phe Trp
            340                 345                 350
Val Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu His Ser Asp Tyr Met Asn Met
        355                 360                 365
Thr Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala
    370                 375                 380
Pro Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser Gly Ser Gly Ala Thr Asn
385                 390                 395                 400
Phe Ser Leu Leu Lys Gln Ala Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Met
                405                 410                 415
Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro Gly
            420                 425                 430
Ser Thr Gly Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Met Lys Lys
        435                 440                 445
Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Asn Phe
    450                 455                 460
Ala Ser Tyr Trp Val Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu
465                 470                 475                 480
Glu Trp Met Gly Thr Ile Tyr Pro Asp Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Gly
                485                 490                 495
Pro Ala Phe Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser
            500                 505                 510
Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met
        515                 520                 525
Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Ser Tyr Tyr Gly Ile Asp Val Trp Gly Gln
    530                 535                 540
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
545                 550                 555                 560
Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
                565                 570                 575
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
```

```
            580                 585                 590
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
        595                 600                 605
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
    610                 615                 620
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
625                 630                 635                 640
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Glu
                645                 650                 655
Val Lys Thr Asp Ser Thr Asp His Val Lys Pro Lys Glu Thr Glu Asn
            660                 665                 670
Thr Lys Gln Pro Ser Lys Ser Cys His Lys Pro Lys Ala Ile Val His
        675                 680                 685
Thr Glu Lys Val Asn Met Met Ser Leu Thr Val Leu Gly Leu Arg Met
    690                 695                 700
Leu Phe Ala Lys Thr Val Ala Val Asn Phe Leu Leu Thr Ala Lys Leu
705                 710                 715                 720
Phe Phe Leu Arg Ala Lys Arg Ser Gly Ser Gly Ala Pro Val Lys Gln
                725                 730                 735
Thr Leu Asn Phe Asp Leu Leu Lys Leu Ala Gly Asp Val Glu Ser Asn
            740                 745                 750
Pro Gly Pro Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu
        755                 760                 765
Trp Val Pro Gly Ser Thr Gly Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser
    770                 775                 780
Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser
785                 790                 795                 800
Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Thr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro
                805                 810                 815
Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu Met Tyr Ser Asn Asn Gln Arg Pro Ser
            820                 825                 830
Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser
        835                 840                 845
Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys
    850                 855                 860
Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Asn Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr
865                 870                 875                 880
Lys Val Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys Ala Asn Pro Thr Val Thr Leu
                885                 890                 895
Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val
            900                 905                 910
Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys
        915                 920                 925
Ala Asp Gly Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser
    930                 935                 940
Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr
945                 950                 955                 960
Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His
```

```
                965                 970                 975
Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser Pro
            980                 985                 990
Ile Lys Thr Asp Val Ile Thr Met Asp Pro Lys Asp Asn Cys Ser Lys
        995                 1000                1005
Asp Ala Asn Asp Thr Leu Leu Leu Gln Leu Thr Asn Thr Ser Ala Tyr
    1010                1015                1020
Tyr Met Tyr Leu Leu Leu Leu Leu Lys Ser Val Val Tyr Phe Ala Ile
1025                1030                1035                1040
Ile Thr Cys Cys Leu Leu Arg Arg Thr Ala Phe Cys Cys Asn Gly Glu
                1045                1050                1055
Lys Ser
```

<210> 164
<211> 1054
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 164

```
Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro
 1               5                  10                  15
Gly Ser Thr Gly Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly
            20                  25                  30
Thr Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn
        35                  40                  45
Ile Gly Ser Asn Thr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala
    50                  55                  60
Pro Lys Leu Leu Met Tyr Ser Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro
65                  70                  75                  80
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile
                85                  90                  95
Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp
            100                 105                 110
Asp Asp Ser Leu Asn Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr
        115                 120                 125
Val Leu Gly Ser Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
    130                 135                 140
Gly Gly Gly Ser Leu Glu Met Ala Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly
145                 150                 155                 160
Ala Glu Met Lys Lys Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly
                165                 170                 175
Ser Gly Tyr Asn Phe Ala Ser Tyr Trp Val Gly Trp Val Arg Gln Met
            180                 185                 190
```

```
Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly Thr Ile Tyr Pro Asp Asp Ser
        195                 200                 205
Asp Thr Arg Tyr Gly Pro Ala Phe Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala
    210                 215                 220
Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala
225                 230                 235                 240
Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Ser Tyr Tyr Gly Ile
                245                 250                 255
Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Glu Gln Lys
            260                 265                 270
Leu Ile Ser Glu Glu Asp Leu Ala Ala Ala Ile Glu Val Met Tyr Pro
        275                 280                 285
Pro Pro Tyr Leu Asp Asn Glu Lys Ser Asn Gly Thr Ile Ile His Val
    290                 295                 300
Lys Gly Lys His Leu Cys Pro Ser Pro Leu Phe Pro Gly Pro Ser Lys
305                 310                 315                 320
Pro Phe Trp Val Leu Val Val Val Gly Gly Val Leu Ala Cys Tyr Ser
                325                 330                 335
Leu Leu Val Thr Val Ala Phe Ile Ile Phe Trp Val Arg Ser Lys Arg
            340                 345                 350
Ser Arg Leu Leu His Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr Pro Arg Arg Pro
        355                 360                 365
Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro Pro Arg Asp Phe
    370                 375                 380
Ala Ala Tyr Arg Ser Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys
385                 390                 395                 400
Gln Ala Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro Met Glu Thr Asp Thr
                405                 410                 415
Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro Gly Ser Thr Gly Glu
            420                 425                 430
Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Met Lys Lys Pro Gly Glu Ser
        435                 440                 445
Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Asn Phe Ala Ser Tyr Trp
    450                 455                 460
Val Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly
465                 470                 475                 480
Thr Ile Tyr Pro Asp Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Gly Pro Ala Phe Gln
                485                 490                 495
Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Leu
            500                 505                 510
Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala
        515                 520                 525
Arg Asp Ser Tyr Tyr Gly Ile Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
    530                 535                 540
Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
545                 550                 555                 560
Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
                565                 570                 575
```

```
Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
            580                 585                 590
Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
        595                 600                 605
Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
    610                 615                 620
Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
625                 630                 635                 640
Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Glu Val Lys Thr Asp
                645                 650                 655
Ser Thr Asp His Val Lys Pro Lys Glu Thr Glu Asn Thr Lys Gln Pro
            660                 665                 670
Ser Lys Ser Cys His Lys Pro Lys Ala Ile Val His Thr Glu Lys Val
        675                 680                 685
Asn Met Met Ser Leu Thr Val Leu Gly Leu Arg Met Leu Phe Ala Lys
    690                 695                 700
Thr Val Ala Val Asn Phe Leu Leu Thr Ala Lys Leu Phe Phe Leu Arg
705                 710                 715                 720
Ala Lys Arg Ser Gly Ser Gly Ala Pro Val Lys Gln Thr Leu Asn Phe
                725                 730                 735
Asp Leu Leu Lys Leu Ala Gly Asp Val Glu Ser Asn Pro Gly Pro Met
            740                 745                 750
Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro Gly
        755                 760                 765
Ser Thr Gly Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr
    770                 775                 780
Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile
785                 790                 795                 800
Gly Ser Asn Thr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro
                805                 810                 815
Lys Leu Leu Met Tyr Ser Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp
            820                 825                 830
Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser
        835                 840                 845
Gly Leu Gln Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp
    850                 855                 860
Asp Ser Leu Asn Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val
865                 870                 875                 880
Leu Gly Gln Pro Lys Ala Asn Pro Thr Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser
                885                 890                 895
Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser
            900                 905                 910
Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Gly Ser
        915                 920                 925
Pro Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys Gln Ser Asn
    930                 935                 940
Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp
945                 950                 955                 960
```

```
Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr
                965                 970                 975
Val Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser Pro Ile Lys Thr Asp
            980                 985                 990
Val Ile Thr Met Asp Pro Lys Asp Asn Cys Ser Lys Asp Ala Asn Asp
        995                 1000                1005
Thr Leu Leu Leu Gln Leu Thr Asn Thr Ser Ala Tyr Tyr Met Tyr Leu
    1010                1015                1020
Leu Leu Leu Leu Lys Ser Val Val Tyr Phe Ala Ile Ile Thr Cys Cys
1025                1030                1035                1040
Leu Leu Arg Arg Thr Ala Phe Cys Cys Asn Gly Glu Lys Ser
                1045                1050
```

<210> 165
<211> 551
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 165

```
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln
 1               5                  10                  15
Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly
            20                  25                  30
Tyr Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
        35                  40                  45
Leu Ile Tyr Gly Asn Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
    50                  55                  60
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu
65                  70                  75                  80
Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser Ser
                85                  90                  95
Leu Ser Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
            100                 105                 110
Ser Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
        115                 120                 125
Ser Leu Glu Met Ala Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val
    130                 135                 140
Lys Lys Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr
145                 150                 155                 160
Ser Phe Thr Ser Tyr Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys
                165                 170                 175
Gly Leu Glu Trp Met Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg
            180                 185                 190
Tyr Ser Pro Ser Phe Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser
```

```
        195                 200                 205
Ile Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr
    210                 215                 220
Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Met Gly Ser Ser Leu Tyr Ala Ser
225                 230                 235                 240
Ser Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly
                245                 250                 255
Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
            260                 265                 270
Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe
        275                 280                 285
Thr Ser Tyr Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu
    290                 295                 300
Glu Trp Met Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser
305                 310                 315                 320
Pro Ser Phe Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser
                325                 330                 335
Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met
            340                 345                 350
Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Met Gly Ser Ser Leu Tyr Ala Ser Ser Asp
        355                 360                 365
Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
    370                 375                 380
Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly
385                 390                 395                 400
Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
                405                 410                 415
Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
            420                 425                 430
Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
        435                 440                 445
Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn
    450                 455                 460
Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro
465                 470                 475                 480
Lys Ser Cys Glu Val Lys Thr Asp Ser Thr Asp His Val Lys Pro Lys
                485                 490                 495
Glu Thr Glu Asn Thr Lys Gln Pro Ser Lys Ser Cys His Lys Pro Lys
            500                 505                 510
Ala Ile Val His Thr Glu Lys Val Asn Met Met Ser Leu Thr Val Leu
        515                 520                 525
Gly Leu Arg Met Leu Phe Ala Lys Thr Val Ala Val Asn Phe Leu Leu
    530                 535                 540
Thr Ala Lys Leu Phe Phe Leu
545                 550
```

<210> 166

<211> 284
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 166
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln
 1   5   10   15
Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly
            20   25   30
Tyr Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
        35   40   45
Leu Ile Tyr Gly Asn Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
    50   55   60
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu
65   70   75   80
Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser Ser
                85   90   95
Leu Ser Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
            100   105   110
Gln Pro Lys Ala Asn Pro Thr Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu
        115   120   125
Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe
    130   135   140
Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Gly Ser Pro Val
145   150   155   160
Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys
                165   170   175
Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser
            180   185   190
His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu
        195   200   205
Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser Pro Ile Lys Thr Asp Val Ile
    210   215   220
Thr Met Asp Pro Lys Asp Asn Cys Ser Lys Asp Ala Asn Asp Thr Leu
225   230   235   240
Leu Leu Gln Leu Thr Asn Thr Ser Ala Tyr Tyr Met Tyr Leu Leu Leu
                245   250   255
Leu Leu Lys Ser Val Val Tyr Phe Ala Ile Ile Thr Cys Cys Leu Leu
            260   265   270
Arg Arg Thr Ala Phe Cys Cys Asn Gly Glu Lys Ser
        275   280

<210> 167
<211> 423

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 167
```
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
 1               5                  10                  15
Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr
            20                  25                  30
Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45
Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe
    50                  55                  60
Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80
Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ala Arg Ser Met Gly Ser Ser Leu Tyr Ala Ser Ser Asp Val Trp Gly
            100                 105                 110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
        115                 120                 125
Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
    130                 135                 140
Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe
145                 150                 155                 160
Thr Ser Tyr Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu
                165                 170                 175
Glu Trp Met Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser
            180                 185                 190
Pro Ser Phe Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser
        195                 200                 205
Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met
    210                 215                 220
Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Met Gly Ser Ser Leu Tyr Ala Ser Ser Asp
225                 230                 235                 240
Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
                245                 250                 255
Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly
            260                 265                 270
Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
        275                 280                 285
Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
    290                 295                 300
Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
305                 310                 315                 320
Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn
```

```
                325                 330                 335
Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro
            340                 345                 350
Lys Ser Cys Glu Val Lys Thr Asp Ser Thr Asp His Val Lys Pro Lys
        355                 360                 365
Glu Thr Glu Asn Thr Lys Gln Pro Ser Lys Ser Cys His Lys Pro Lys
    370                 375                 380
Ala Ile Val His Thr Glu Lys Val Asn Met Met Ser Leu Thr Val Leu
385                 390                 395                 400
Gly Leu Arg Met Leu Phe Ala Lys Thr Val Ala Val Asn Phe Leu Leu
                405                 410                 415
Thr Ala Lys Leu Phe Phe Leu
            420
```

<210> 168
<211> 406
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 168

```
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln
 1               5                  10                  15
Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly
            20                  25                  30
Tyr Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
        35                  40                  45
Leu Ile Tyr Gly Asn Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
    50                  55                  60
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu
65                  70                  75                  80
Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser Ser
                85                  90                  95
Leu Ser Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
            100                 105                 110
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ser Val Leu Thr Gln
        115                 120                 125
Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys
    130                 135                 140
Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly Tyr Asp Val His Trp Tyr
145                 150                 155                 160
Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Asn Ser
                165                 170                 175
Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly
            180                 185                 190
```

```
Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala
        195                 200                 205
Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser Ser Leu Ser Gly Tyr Val Phe
    210                 215                 220
Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys Ala Asn Pro
225                 230                 235                 240
Thr Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys
                245                 250                 255
Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr
            260                 265                 270
Val Ala Trp Lys Ala Asp Gly Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu Thr
        275                 280                 285
Thr Lys Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr
    290                 295                 300
Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys
305                 310                 315                 320
Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr
                325                 330                 335
Glu Cys Ser Pro Ile Lys Thr Asp Val Ile Thr Met Asp Pro Lys Asp
            340                 345                 350
Asn Cys Ser Lys Asp Ala Asn Asp Thr Leu Leu Leu Gln Leu Thr Asn
        355                 360                 365
Thr Ser Ala Tyr Tyr Met Tyr Leu Leu Leu Leu Leu Lys Ser Val Val
    370                 375                 380
Tyr Phe Ala Ile Ile Thr Cys Cys Leu Leu Arg Arg Thr Ala Phe Cys
385                 390                 395                 400
Cys Asn Gly Glu Lys Ser
                405
```

<210> 169
<211> 542
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 169

```
Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
 1               5                  10                  15
Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
            20                  25                  30
Thr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
        35                  40                  45
Met Tyr Ser Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
    50                  55                  60
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln
```

```
65                  70                  75                  80
Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu
                85                  90                  95
Asn Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Ser
            100                 105                 110
Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
        115                 120                 125
Leu Glu Met Ala Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Met Lys
    130                 135                 140
Lys Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Asn
145                 150                 155                 160
Phe Ala Ser Tyr Trp Val Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly
                165                 170                 175
Leu Glu Trp Met Gly Thr Ile Tyr Pro Asp Asp Ser Asp Thr Arg Tyr
            180                 185                 190
Gly Pro Ala Phe Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile
        195                 200                 205
Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala
    210                 215                 220
Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Ser Tyr Tyr Gly Ile Asp Val Trp Gly
225                 230                 235                 240
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val
                245                 250                 255
Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Met Lys Lys Pro Gly Glu Ser Leu
            260                 265                 270
Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Asn Phe Ala Ser Tyr Trp Val
        275                 280                 285
Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly Thr
    290                 295                 300
Ile Tyr Pro Asp Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Gly Pro Ala Phe Gln Gly
305                 310                 315                 320
Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Leu Gln
                325                 330                 335
Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg
            340                 345                 350
Asp Ser Tyr Tyr Gly Ile Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
        355                 360                 365
Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro
    370                 375                 380
Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val
385                 390                 395                 400
Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala
                405                 410                 415
Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly
            420                 425                 430
Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly
        435                 440                 445
Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys
```

```
    450                 455                 460
Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Glu Val Lys Thr Asp Ser
465                 470                 475                 480
Thr Asp His Val Lys Pro Lys Glu Thr Glu Asn Thr Lys Gln Pro Ser
                485                 490                 495
Lys Ser Cys His Lys Pro Lys Ala Ile Val His Thr Glu Lys Val Asn
            500                 505                 510
Met Met Ser Leu Thr Val Leu Gly Leu Arg Met Leu Phe Ala Lys Thr
        515                 520                 525
Val Ala Val Asn Phe Leu Leu Thr Ala Lys Leu Phe Phe Leu
    530                 535                 540


<210> 170
<211> 283
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 170
Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
 1               5                  10                  15
Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
            20                  25                  30
Thr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
        35                  40                  45
Met Tyr Ser Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
    50                  55                  60
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln
65                  70                  75                  80
Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu
                85                  90                  95
Asn Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Gln
            100                 105                 110
Pro Lys Ala Asn Pro Thr Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu
        115                 120                 125
Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr
    130                 135                 140
Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Gly Ser Pro Val Lys
145                 150                 155                 160
Ala Gly Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr
                165                 170                 175
Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His
            180                 185                 190
Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys
        195                 200                 205
```

```
Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser Pro Ile Lys Thr Asp Val Ile Thr
    210                 215                 220
Met Asp Pro Lys Asp Asn Cys Ser Lys Asp Ala Asn Asp Thr Leu Leu
225                 230                 235                 240
Leu Gln Leu Thr Asn Thr Ser Ala Tyr Tyr Met Tyr Leu Leu Leu Leu
                245                 250                 255
Leu Lys Ser Val Val Tyr Phe Ala Ile Ile Thr Cys Cys Leu Leu Arg
            260                 265                 270
Arg Thr Ala Phe Cys Cys Asn Gly Glu Lys Ser
        275                 280
```

<210> 171
<211> 415
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 171

```
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Met Lys Lys Pro Gly Glu
 1               5                  10                  15
Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Asn Phe Ala Ser Tyr
            20                  25                  30
Trp Val Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45
Gly Thr Ile Tyr Pro Asp Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Gly Pro Ala Phe
    50                  55                  60
Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80
Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ala Arg Asp Ser Tyr Tyr Gly Ile Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu
            100                 105                 110
Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu
        115                 120                 125
Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Met Lys Lys Pro Gly Glu Ser
    130                 135                 140
Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Asn Phe Ala Ser Tyr Trp
145                 150                 155                 160
Val Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly
                165                 170                 175
Thr Ile Tyr Pro Asp Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Gly Pro Ala Phe Gln
            180                 185                 190
Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Leu
        195                 200                 205
Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala
```

```
    210                 215                 220
Arg Asp Ser Tyr Tyr Gly Ile Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
225                 230                 235                 240
Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
                245                 250                 255
Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
            260                 265                 270
Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
        275                 280                 285
Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
    290                 295                 300
Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
305                 310                 315                 320
Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
                325                 330                 335
Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Glu Val Lys Thr Asp
            340                 345                 350
Ser Thr Asp His Val Lys Pro Lys Glu Thr Glu Asn Thr Lys Gln Pro
        355                 360                 365
Ser Lys Ser Cys His Lys Pro Lys Ala Ile Val His Thr Glu Lys Val
    370                 375                 380
Asn Met Met Ser Leu Thr Val Leu Gly Leu Arg Met Leu Phe Ala Lys
385                 390                 395                 400
Thr Val Ala Val Asn Phe Leu Leu Thr Ala Lys Leu Phe Phe Leu
                405                 410                 415
```

<210> 172
<211> 404
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 172

```
Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
 1               5                  10                  15
Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
            20                  25                  30
Thr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
        35                  40                  45
Met Tyr Ser Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
    50                  55                  60
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln
65                  70                  75                  80
Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu
                85                  90                  95
```

```
Asn Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Gly
            100                 105                 110
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro
        115                 120                 125
Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser
    130                 135                 140
Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Thr Val Asn Trp Tyr Gln Gln
145                 150                 155                 160
Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu Met Tyr Ser Asn Asn Gln Arg
                165                 170                 175
Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser
            180                 185                 190
Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr
        195                 200                 205
Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Asn Gly Tyr Val Phe Gly Thr
    210                 215                 220
Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys Ala Asn Pro Thr Val
225                 230                 235                 240
Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr
                245                 250                 255
Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala
            260                 265                 270
Trp Lys Ala Asp Gly Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Lys
        275                 280                 285
Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser
    290                 295                 300
Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val
305                 310                 315                 320
Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys
                325                 330                 335
Ser Pro Ile Lys Thr Asp Val Ile Thr Met Asp Pro Lys Asp Asn Cys
            340                 345                 350
Ser Lys Asp Ala Asn Asp Thr Leu Leu Leu Gln Leu Thr Asn Thr Ser
        355                 360                 365
Ala Tyr Tyr Met Tyr Leu Leu Leu Leu Leu Lys Ser Val Val Tyr Phe
    370                 375                 380
Ala Ile Ile Thr Cys Cys Leu Leu Arg Arg Thr Ala Phe Cys Cys Asn
385                 390                 395                 400
Gly Glu Lys Ser
```

<210> 173
<211> 547
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 173

```
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln
 1               5                  10                  15
Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly
            20                  25                  30
Tyr Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
        35                  40                  45
Leu Ile Tyr Gly Asn Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
    50                  55                  60
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu
65                  70                  75                  80
Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser Ser
                85                  90                  95
Leu Ser Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
            100                 105                 110
Ser Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
        115                 120                 125
Ser Leu Glu Met Ala Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val
    130                 135                 140
Lys Lys Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr
145                 150                 155                 160
Ser Phe Thr Ser Tyr Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys
                165                 170                 175
Gly Leu Glu Trp Met Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg
            180                 185                 190
Tyr Ser Pro Ser Phe Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser
        195                 200                 205
Ile Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr
    210                 215                 220
Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Met Gly Ser Ser Leu Tyr Ala Ser
225                 230                 235                 240
Ser Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly
                245                 250                 255
Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Met Lys Lys
            260                 265                 270
Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Asn Phe
        275                 280                 285
Ala Ser Tyr Trp Val Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu
    290                 295                 300
Glu Trp Met Gly Thr Ile Tyr Pro Asp Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Gly
305                 310                 315                 320
Pro Ala Phe Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser
                325                 330                 335
Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met
            340                 345                 350
Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Ser Tyr Tyr Gly Ile Asp Val Trp Gly Gln
```

```
        355                 360                 365
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
    370                 375                 380
Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
385                 390                 395                 400
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
                405                 410                 415
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
            420                 425                 430
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
        435                 440                 445
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
    450                 455                 460
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Glu
465                 470                 475                 480
Val Lys Thr Asp Ser Thr Asp His Val Lys Pro Lys Glu Thr Glu Asn
                485                 490                 495
Thr Lys Gln Pro Ser Lys Ser Cys His Lys Pro Lys Ala Ile Val His
            500                 505                 510
Thr Glu Lys Val Asn Met Met Ser Leu Thr Val Leu Gly Leu Arg Met
        515                 520                 525
Leu Phe Ala Lys Thr Val Ala Val Asn Phe Leu Leu Thr Ala Lys Leu
    530                 535                 540
Phe Phe Leu
545
```

<210> 174
<211> 283
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 174

```
Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
 1               5                  10                  15
Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
            20                  25                  30
Thr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
        35                  40                  45
Met Tyr Ser Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
    50                  55                  60
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln
65                  70                  75                  80
Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu
                85                  90                  95
```

```
Asn Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Gln
            100                 105                 110
Pro Lys Ala Asn Pro Thr Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu
        115                 120                 125
Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr
    130                 135                 140
Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Gly Ser Pro Val Lys
145                 150                 155                 160
Ala Gly Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr
                165                 170                 175
Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His
            180                 185                 190
Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys
        195                 200                 205
Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser Pro Ile Lys Thr Asp Val Ile Thr
    210                 215                 220
Met Asp Pro Lys Asp Asn Cys Ser Lys Asp Ala Asn Asp Thr Leu Leu
225                 230                 235                 240
Leu Gln Leu Thr Asn Thr Ser Ala Tyr Tyr Met Tyr Leu Leu Leu Leu
                245                 250                 255
Leu Lys Ser Val Val Tyr Phe Ala Ile Ile Thr Cys Cys Leu Leu Arg
            260                 265                 270
Arg Thr Ala Phe Cys Cys Asn Gly Glu Lys Ser
        275                 280
```

<210> 175
<211> 284
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 175

```
Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
 1               5                  10                  15
Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
            20                  25                  30
Thr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
        35                  40                  45
Met Tyr Ser Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
    50                  55                  60
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln
65                  70                  75                  80
Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu
                85                  90                  95
Asn Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Gln
```

```
            100                 105                 110
Pro Lys Ala Asn Pro Thr Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu
        115                 120                 125
Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr
    130                 135                 140
Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Gly Ser Pro Val Lys
145                 150                 155                 160
Ala Gly Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr
                165                 170                 175
Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His
            180                 185                 190
Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys
        195                 200                 205
Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser Glu Val Lys Thr Asp Ser Thr Asp
    210                 215                 220
His Val Lys Pro Lys Glu Thr Glu Asn Thr Lys Gln Pro Ser Lys Ser
225                 230                 235                 240
Cys His Lys Pro Lys Ala Ile Val His Thr Glu Lys Val Asn Met Met
                245                 250                 255
Ser Leu Thr Val Leu Gly Leu Arg Met Leu Phe Ala Lys Thr Val Ala
            260                 265                 270
Val Asn Phe Leu Leu Thr Ala Lys Leu Phe Phe Leu
        275                 280
```

<210> 176
<211> 546
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 176

```
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln
 1               5                  10                  15
Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly
            20                  25                  30
Tyr Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
        35                  40                  45
Leu Ile Tyr Gly Asn Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
    50                  55                  60
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu
65                  70                  75                  80
Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser Ser
                85                  90                  95
Leu Ser Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
            100                 105                 110
```

```
Ser Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
        115                 120                 125
Ser Leu Glu Met Ala Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val
    130                 135                 140
Lys Lys Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr
145                 150                 155                 160
Ser Phe Thr Ser Tyr Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys
                165                 170                 175
Gly Leu Glu Trp Met Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg
            180                 185                 190
Tyr Ser Pro Ser Phe Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser
        195                 200                 205
Ile Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr
    210                 215                 220
Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Met Gly Ser Ser Leu Tyr Ala Ser
225                 230                 235                 240
Ser Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly
                245                 250                 255
Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Met Lys Lys
            260                 265                 270
Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Asn Phe
        275                 280                 285
Ala Ser Tyr Trp Val Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu
    290                 295                 300
Glu Trp Met Gly Thr Ile Tyr Pro Asp Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Gly
305                 310                 315                 320
Pro Ala Phe Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser
                325                 330                 335
Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met
            340                 345                 350
Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Ser Tyr Tyr Gly Ile Asp Val Trp Gly Gln
        355                 360                 365
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
    370                 375                 380
Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
385                 390                 395                 400
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
                405                 410                 415
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
            420                 425                 430
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
        435                 440                 445
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
    450                 455                 460
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Pro
465                 470                 475                 480
Ile Lys Thr Asp Val Ile Thr Met Asp Pro Lys Asp Asn Cys Ser Lys
                485                 490                 495
```

```
Asp Ala Asn Asp Thr Leu Leu Leu Gln Leu Thr Asn Thr Ser Ala Tyr
            500                 505                 510
Tyr Met Tyr Leu Leu Leu Leu Leu Lys Ser Val Val Tyr Phe Ala Ile
        515                 520                 525
Ile Thr Cys Cys Leu Leu Arg Arg Thr Ala Phe Cys Cys Asn Gly Glu
    530                 535                 540
Lys Ser
545
```

<210> 177
<211> 419
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 177

```
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
 1               5                  10                  15
Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr
            20                  25                  30
Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45
Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe
    50                  55                  60
Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80
Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ala Arg Ser Met Gly Ser Ser Leu Tyr Ala Ser Ser Asp Val Trp Gly
            100                 105                 110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
        115                 120                 125
Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Met Lys Lys
    130                 135                 140
Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Asn Phe
145                 150                 155                 160
Ala Ser Tyr Trp Val Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu
                165                 170                 175
Glu Trp Met Gly Thr Ile Tyr Pro Asp Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Gly
            180                 185                 190
Pro Ala Phe Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser
        195                 200                 205
Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met
    210                 215                 220
Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Ser Tyr Tyr Gly Ile Asp Val Trp Gly Gln
```

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

<210> 178
<211> 405
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 178
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15
Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly
20 25 30
Tyr Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
35 40 45
Leu Ile Tyr Gly Asn Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu
65 70 75 80
Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser Ser
85 90 95

```
Leu Ser Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
            100                 105                 110
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ala Val Leu Thr Gln
        115                 120                 125
Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys
    130                 135                 140
Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Thr Val Asn Trp Tyr Gln
145                 150                 155                 160
Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu Met Tyr Ser Asn Asn Gln
                165                 170                 175
Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr
            180                 185                 190
Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Glu Ala Asp
        195                 200                 205
Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Asn Gly Tyr Val Phe Gly
    210                 215                 220
Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys Ala Asn Pro Thr
225                 230                 235                 240
Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala
                245                 250                 255
Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val
            260                 265                 270
Ala Trp Lys Ala Asp Gly Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr
        275                 280                 285
Lys Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu
    290                 295                 300
Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln
305                 310                 315                 320
Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu
                325                 330                 335
Cys Ser Pro Ile Lys Thr Asp Val Ile Thr Met Asp Pro Lys Asp Asn
            340                 345                 350
Cys Ser Lys Asp Ala Asn Asp Thr Leu Leu Leu Gln Leu Thr Asn Thr
        355                 360                 365
Ser Ala Tyr Tyr Met Tyr Leu Leu Leu Leu Leu Lys Ser Val Val Tyr
    370                 375                 380
Phe Ala Ile Ile Thr Cys Cys Leu Leu Arg Arg Thr Ala Phe Cys Cys
385                 390                 395                 400
Asn Gly Glu Lys Ser
                405
```

<210> 179
<211> 406
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 179

```
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln
 1               5                  10                  15
Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly
            20                  25                  30
Tyr Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
        35                  40                  45
Leu Ile Tyr Gly Asn Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
    50                  55                  60
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu
65                  70                  75                  80
Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser Ser
                85                  90                  95
Leu Ser Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
            100                 105                 110
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ala Val Leu Thr Gln
        115                 120                 125
Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys
    130                 135                 140
Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Thr Val Asn Trp Tyr Gln
145                 150                 155                 160
Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu Met Tyr Ser Asn Asn Gln
                165                 170                 175
Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr
            180                 185                 190
Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Glu Ala Asp
        195                 200                 205
Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Asn Gly Tyr Val Phe Gly
    210                 215                 220
Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys Ala Asn Pro Thr
225                 230                 235                 240
Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala
                245                 250                 255
Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val
            260                 265                 270
Ala Trp Lys Ala Asp Gly Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr
        275                 280                 285
Lys Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu
    290                 295                 300
Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln
305                 310                 315                 320
Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu
                325                 330                 335
Cys Ser Glu Val Lys Thr Asp Ser Thr Asp His Val Lys Pro Lys Glu
            340                 345                 350
Thr Glu Asn Thr Lys Gln Pro Ser Lys Ser Cys His Lys Pro Lys Ala
```

```
        355                 360                 365
Ile Val His Thr Glu Lys Val Asn Met Met Ser Leu Thr Val Leu Gly
    370                 375                 380
Leu Arg Met Leu Phe Ala Lys Thr Val Ala Val Asn Phe Leu Leu Thr
385                 390                 395                 400
Ala Lys Leu Phe Phe Leu
                405
```

<210> 180
<211> 418
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 180

```
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
 1               5                  10                  15
Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr
            20                  25                  30
Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45
Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe
    50                  55                  60
Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80
Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ala Arg Ser Met Gly Ser Ser Leu Tyr Ala Ser Ser Asp Val Trp Gly
            100                 105                 110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
        115                 120                 125
Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Met Lys Lys
    130                 135                 140
Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Asn Phe
145                 150                 155                 160
Ala Ser Tyr Trp Val Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu
                165                 170                 175
Glu Trp Met Gly Thr Ile Tyr Pro Asp Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Gly
            180                 185                 190
Pro Ala Phe Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser
        195                 200                 205
Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met
    210                 215                 220
Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Ser Tyr Tyr Gly Ile Asp Val Trp Gly Gln
225                 230                 235                 240
```

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

<210> 181
<211> 902
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 181

```
Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro
 1               5                  10                  15
Gly Ser Thr Gly Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly
            20                  25                  30
Thr Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn
        35                  40                  45
Ile Gly Ser Asn Thr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala
    50                  55                  60
Pro Lys Leu Leu Met Tyr Ser Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro
65                  70                  75                  80
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile
                85                  90                  95
Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp
```

```
                100                 105                 110
Asp Asp Ser Leu Asn Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr
            115                 120                 125
Val Leu Gly Gln Pro Lys Ala Asn Pro Thr Val Thr Leu Phe Pro Pro
    130                 135                 140
Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile
145                 150                 155                 160
Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Gly
                165                 170                 175
Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys Gln Ser
            180                 185                 190
Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln
        195                 200                 205
Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser
    210                 215                 220
Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser Pro Ile Lys Thr
225                 230                 235                 240
Asp Val Ile Thr Met Asp Pro Lys Asp Asn Cys Ser Lys Asp Ala Asn
                245                 250                 255
Asp Thr Leu Leu Leu Gln Leu Thr Asn Thr Ser Ala Tyr Tyr Met Tyr
            260                 265                 270
Leu Leu Leu Leu Leu Lys Ser Val Val Tyr Phe Ala Ile Ile Thr Cys
        275                 280                 285
Cys Leu Leu Arg Arg Thr Ala Phe Cys Cys Asn Gly Glu Lys Ser Arg
    290                 295                 300
Ala Lys Arg Ser Gly Ser Gly Ala Pro Val Lys Gln Thr Leu Asn Phe
305                 310                 315                 320
Asp Leu Leu Lys Leu Ala Gly Asp Val Glu Ser Asn Pro Gly Pro Met
                325                 330                 335
Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro Gly
            340                 345                 350
Ser Thr Gly Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala
        355                 360                 365
Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile
    370                 375                 380
Gly Ala Gly Tyr Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala
385                 390                 395                 400
Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Asn Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro
                405                 410                 415
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile
            420                 425                 430
Thr Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr
        435                 440                 445
Asp Ser Ser Leu Ser Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr
    450                 455                 460
Val Leu Gly Ser Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
465                 470                 475                 480
Gly Gly Gly Ser Leu Glu Met Ala Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly
```

```
                485                 490                 495
Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly
            500                 505                 510
Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met
        515                 520                 525
Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser
    530                 535                 540
Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala
545                 550                 555                 560
Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala
                565                 570                 575
Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Met Gly Ser Ser Leu
            580                 585                 590
Tyr Ala Ser Ser Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
        595                 600                 605
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu
    610                 615                 620
Met Lys Lys Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly
625                 630                 635                 640
Tyr Asn Phe Ala Ser Tyr Trp Val Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly
                645                 650                 655
Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly Thr Ile Tyr Pro Asp Asp Ser Asp Thr
            660                 665                 670
Arg Tyr Gly Pro Ala Phe Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys
        675                 680                 685
Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp
    690                 695                 700
Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Ser Tyr Tyr Gly Ile Asp Val
705                 710                 715                 720
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
                725                 730                 735
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
            740                 745                 750
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
        755                 760                 765
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
    770                 775                 780
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
785                 790                 795                 800
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
                805                 810                 815
Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
            820                 825                 830
Ser Cys Glu Val Lys Thr Asp Ser Thr Asp His Val Lys Pro Lys Glu
        835                 840                 845
Thr Glu Asn Thr Lys Gln Pro Ser Lys Ser Cys His Lys Pro Lys Ala
    850                 855                 860
Ile Val His Thr Glu Lys Val Asn Met Met Ser Leu Thr Val Leu Gly
```

865 870 875 880
Leu Arg Met Leu Phe Ala Lys Thr Val Ala Val Asn Phe Leu Leu Thr
885 890 895
Ala Lys Leu Phe Phe Leu
900

<210> 182
<211> 896
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 182
Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro
1 5 10 15
Gly Ser Thr Gly Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly
20 25 30
Ala Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn
35 40 45
Ile Gly Ala Gly Tyr Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr
50 55 60
Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Asn Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val
65 70 75 80
Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala
85 90 95
Ile Thr Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser
100 105 110
Tyr Asp Ser Ser Leu Ser Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val
115 120 125
Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ala
130 135 140
Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln Arg Val
145 150 155 160
Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Thr Val
165 170 175
Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu Met Tyr
180 185 190
Ser Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
195 200 205
Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu
210 215 220
Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Asn Gly
225 230 235 240
Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys
245 250 255

```
Ala Asn Pro Thr Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln
            260                 265                 270
Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly
        275                 280                 285
Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Gly Ser Pro Val Lys Ala Gly
    290                 295                 300
Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala
305                 310                 315                 320
Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser
                325                 330                 335
Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val
            340                 345                 350
Ala Pro Thr Glu Cys Ser Pro Ile Lys Thr Asp Val Ile Thr Met Asp
        355                 360                 365
Pro Lys Asp Asn Cys Ser Lys Asp Ala Asn Asp Thr Leu Leu Leu Gln
    370                 375                 380
Leu Thr Asn Thr Ser Ala Tyr Tyr Met Tyr Leu Leu Leu Leu Leu Lys
385                 390                 395                 400
Ser Val Val Tyr Phe Ala Ile Ile Thr Cys Cys Leu Leu Arg Arg Thr
                405                 410                 415
Ala Phe Cys Cys Asn Gly Glu Lys Ser Arg Ala Lys Arg Ser Gly Ser
            420                 425                 430
Gly Ala Pro Val Lys Gln Thr Leu Asn Phe Asp Leu Leu Lys Leu Ala
        435                 440                 445
Gly Asp Val Glu Ser Asn Pro Gly Pro Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu
    450                 455                 460
Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro Gly Ser Thr Gly Glu Val Gln
465                 470                 475                 480
Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu Ser Leu Lys
                485                 490                 495
Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr Trp Ile Gly
            500                 505                 510
Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly Ile Ile
        515                 520                 525
Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe Gln Gly Gln
    530                 535                 540
Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp
545                 550                 555                 560
Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser
                565                 570                 575
Met Gly Ser Ser Leu Tyr Ala Ser Ser Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr
            580                 585                 590
Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
        595                 600                 605
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Met Lys Lys Pro Gly Glu
    610                 615                 620
Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Asn Phe Ala Ser Tyr
625                 630                 635                 640
```

```
Trp Val Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
                645                 650                 655
Gly Thr Ile Tyr Pro Asp Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Gly Pro Ala Phe
            660                 665                 670
Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
        675                 680                 685
Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
    690                 695                 700
Ala Arg Asp Ser Tyr Tyr Gly Ile Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu
705                 710                 715                 720
Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
                725                 730                 735
Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
            740                 745                 750
Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
        755                 760                 765
Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
    770                 775                 780
Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
785                 790                 795                 800
Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
                805                 810                 815
Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Glu Val Lys Thr
            820                 825                 830
Asp Ser Thr Asp His Val Lys Pro Lys Glu Thr Glu Asn Thr Lys Gln
        835                 840                 845
Pro Ser Lys Ser Cys His Lys Pro Lys Ala Ile Val His Thr Glu Lys
    850                 855                 860
Val Asn Met Met Ser Leu Thr Val Leu Gly Leu Arg Met Leu Phe Ala
865                 870                 875                 880
Lys Thr Val Ala Val Asn Phe Leu Leu Thr Ala Lys Leu Phe Phe Leu
                885                 890                 895
```

<210> 183
<211> 188
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 183

```
His Arg Arg Ala Cys Arg Lys Arg Ile Arg Gln Lys Leu His Leu Cys
 1               5                  10                  15
Tyr Pro Val Gln Thr Ser Gln Pro Lys Leu Glu Leu Val Asp Ser Arg
            20                  25                  30
Pro Arg Arg Ser Ser Thr Gln Leu Arg Ser Gly Ala Ser Val Thr Glu
```

```
        35                  40                  45
Pro Val Ala Glu Glu Arg Gly Leu Met Ser Gln Pro Leu Met Glu Thr
    50                  55                  60
Cys His Ser Val Gly Ala Ala Tyr Leu Glu Ser Leu Pro Leu Gln Asp
65                  70                  75                  80
Ala Ser Pro Ala Gly Gly Pro Ser Ser Pro Arg Asp Leu Pro Glu Pro
                85                  90                  95
Arg Val Ser Thr Glu His Thr Asn Asn Lys Ile Glu Lys Ile Tyr Ile
            100                 105                 110
Met Lys Ala Asp Thr Val Ile Val Gly Thr Val Lys Ala Glu Leu Pro
        115                 120                 125
Glu Gly Arg Gly Leu Ala Gly Pro Ala Glu Pro Glu Leu Glu Glu Glu
    130                 135                 140
Leu Glu Ala Asp His Thr Pro His Tyr Pro Glu Gln Glu Thr Glu Pro
145                 150                 155                 160
Pro Leu Gly Ser Cys Ser Asp Val Met Leu Ser Val Glu Glu Glu Gly
                165                 170                 175
Lys Glu Asp Pro Leu Pro Thr Ala Ala Ser Gly Lys
            180                 185
```

<210> 184
<211> 623
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 184

```
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln
 1               5                  10                  15
Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly
            20                  25                  30
Tyr Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
        35                  40                  45
Leu Ile Tyr Gly Asn Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
    50                  55                  60
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu
65                  70                  75                  80
Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser Ser
                85                  90                  95
Leu Ser Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
            100                 105                 110
Ser Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
        115                 120                 125
Ser Leu Glu Met Ala Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val
    130                 135                 140
```

```
Lys Lys Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr
145                 150                 155                 160
Ser Phe Thr Ser Tyr Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys
                165                 170                 175
Gly Leu Glu Trp Met Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg
            180                 185                 190
Tyr Ser Pro Ser Phe Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser
        195                 200                 205
Ile Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr
    210                 215                 220
Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Met Gly Ser Ser Leu Tyr Ala Ser
225                 230                 235                 240
Ser Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly
                245                 250                 255
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Pro
            260                 265                 270
Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly
        275                 280                 285
Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Thr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu
    290                 295                 300
Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu Met Tyr Ser Asn Asn Gln Arg Pro
305                 310                 315                 320
Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala
                325                 330                 335
Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr
            340                 345                 350
Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Asn Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly
        355                 360                 365
Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Ser Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
    370                 375                 380
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu Glu Met Ala Glu Val Gln Leu
385                 390                 395                 400
Val Gln Ser Gly Ala Glu Met Lys Lys Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile
                405                 410                 415
Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Asn Phe Ala Ser Tyr Trp Val Gly Trp
            420                 425                 430
Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly Thr Ile Tyr
        435                 440                 445
Pro Asp Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Gly Pro Ala Phe Gln Gly Gln Val
    450                 455                 460
Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser
465                 470                 475                 480
Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Ser
                485                 490                 495
Tyr Tyr Gly Ile Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
            500                 505                 510
Ser Ala Ala Ala Ile Glu Val Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Leu Asp Asn
        515                 520                 525
```

```
Glu Lys Ser Asn Gly Thr Ile Ile His Val Lys Gly Lys His Leu Cys
    530                 535                 540
Pro Ser Pro Leu Phe Pro Gly Pro Ser Lys Pro Phe Trp Val Leu Val
545                 550                 555                 560
Val Val Gly Gly Val Leu Ala Cys Tyr Ser Leu Leu Val Thr Val Ala
                565                 570                 575
Phe Ile Ile Phe Trp Val Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu His Ser
            580                 585                 590
Asp Tyr Met Asn Met Thr Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His
        595                 600                 605
Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser
    610                 615                 620
```

<210> 185
<211> 633
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 185

```
Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
 1               5                  10                  15
Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
            20                  25                  30
Thr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
        35                  40                  45
Met Tyr Ser Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
    50                  55                  60
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln
65                  70                  75                  80
Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu
                85                  90                  95
Asn Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Ser
            100                 105                 110
Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
        115                 120                 125
Leu Glu Met Ala Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Met Lys
    130                 135                 140
Lys Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Asn
145                 150                 155                 160
Phe Ala Ser Tyr Trp Val Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly
                165                 170                 175
Leu Glu Trp Met Gly Thr Ile Tyr Pro Asp Asp Ser Asp Thr Arg Tyr
            180                 185                 190
Gly Pro Ala Phe Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile
```

```
        195                 200                 205
Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala
    210                 215                 220
Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Ser Tyr Tyr Gly Ile Asp Val Trp Gly
225                 230                 235                 240
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
                245                 250                 255
Gly Gly Ser Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala
            260                 265                 270
Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile
        275                 280                 285
Gly Ala Gly Tyr Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala
    290                 295                 300
Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Asn Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro
305                 310                 315                 320
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile
                325                 330                 335
Thr Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr
            340                 345                 350
Asp Ser Ser Leu Ser Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr
        355                 360                 365
Val Leu Gly Ser Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
    370                 375                 380
Gly Gly Gly Ser Leu Glu Met Ala Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly
385                 390                 395                 400
Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly
                405                 410                 415
Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met
            420                 425                 430
Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser
        435                 440                 445
Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala
    450                 455                 460
Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala
465                 470                 475                 480
Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Met Gly Ser Ser Leu
                485                 490                 495
Tyr Ala Ser Ser Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
            500                 505                 510
Ser Glu Gln Lys Leu Ile Ser Glu Glu Asp Leu Ala Ala Ala Ile Glu
        515                 520                 525
Val Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Leu Asp Asn Glu Lys Ser Asn Gly Thr
    530                 535                 540
Ile Ile His Val Lys Gly Lys His Leu Cys Pro Ser Pro Leu Phe Pro
545                 550                 555                 560
Gly Pro Ser Lys Pro Phe Trp Val Leu Val Val Val Gly Gly Val Leu
                565                 570                 575
Ala Cys Tyr Ser Leu Leu Val Thr Val Ala Phe Ile Ile Phe Trp Val
```

```
            580                 585                 590
Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu His Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr
        595                 600                 605
Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro
    610                 615                 620
Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser
625                 630
```

<210> 186
<211> 623
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 186

```
Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
 1               5                  10                  15
Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
            20                  25                  30
Thr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
        35                  40                  45
Met Tyr Ser Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
    50                  55                  60
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln
65                  70                  75                  80
Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu
                85                  90                  95
Asn Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Ser
            100                 105                 110
Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
        115                 120                 125
Leu Glu Met Ala Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Met Lys
    130                 135                 140
Lys Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Asn
145                 150                 155                 160
Phe Ala Ser Tyr Trp Val Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly
                165                 170                 175
Leu Glu Trp Met Gly Thr Ile Tyr Pro Asp Asp Ser Asp Thr Arg Tyr
            180                 185                 190
Gly Pro Ala Phe Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile
        195                 200                 205
Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala
    210                 215                 220
Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Ser Tyr Tyr Gly Ile Asp Val Trp Gly
225                 230                 235                 240
```

```
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
                245                 250                 255
Gly Gly Ser Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala
            260                 265                 270
Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile
        275                 280                 285
Gly Ala Gly Tyr Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala
    290                 295                 300
Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Asn Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro
305                 310                 315                 320
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile
                325                 330                 335
Thr Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr
            340                 345                 350
Asp Ser Ser Leu Ser Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr
        355                 360                 365
Val Leu Gly Ser Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
    370                 375                 380
Gly Gly Gly Ser Leu Glu Met Ala Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly
385                 390                 395                 400
Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly
                405                 410                 415
Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met
            420                 425                 430
Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser
        435                 440                 445
Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala
    450                 455                 460
Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala
465                 470                 475                 480
Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Met Gly Ser Ser Leu
                485                 490                 495
Tyr Ala Ser Ser Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
            500                 505                 510
Ser Ala Ala Ala Ile Glu Val Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Leu Asp Asn
        515                 520                 525
Glu Lys Ser Asn Gly Thr Ile Ile His Val Lys Gly Lys His Leu Cys
    530                 535                 540
Pro Ser Pro Leu Phe Pro Gly Pro Ser Lys Pro Phe Trp Val Leu Val
545                 550                 555                 560
Val Val Gly Gly Val Leu Ala Cys Tyr Ser Leu Leu Val Thr Val Ala
                565                 570                 575
Phe Ile Ile Phe Trp Val Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu His Ser
            580                 585                 590
Asp Tyr Met Asn Met Thr Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His
        595                 600                 605
Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser
    610                 615                 620
```

【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種抗前列腺特異性膜抗原(PSMA)構築體，其包含特異性識別PSMA之胞外結構域的抗PSMA抗體部分，其中該抗PSMA抗體部分包含：

a) 重鏈可變域(V_H)及輕鏈可變域(V_L)，該V_H包含重鏈互補決定區(CDR-H)1、CDR-H2及CDR-H3，且該V_L包含輕鏈互補決定區(CDR-L)1、CDR-L2及CDR-L3，其中該CDR-H1包含SEQ ID NO: 1之胺基酸序列，該CDR-H2包含SEQ ID NO: 3之胺基酸序列，該CDR-H3包含SEQ ID NO: 5之胺基酸序列，該CDR-L1包含SEQ ID NO: 7之胺基酸序列，該CDR-L2包含胺基酸序列GNS，且該CDR-L3包含SEQ ID NO: 9之胺基酸序列；或

b) V_H及V_L，該V_H包含CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3，且該V_L包含CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3，其中該CDR-H1包含SEQ ID NO: 2之胺基酸序列，該CDR-H2包含SEQ ID NO: 4之胺基酸序列，該CDR-H3包含SEQ ID NO: 6之胺基酸序列，該CDR-L1包含SEQ ID NO: 8之胺基酸序列，該CDR-L2包含胺基酸序列SNN，且該CDR-L3包含SEQ ID NO: 10之胺基酸序列。

【第2項】

如請求項1之抗PSMA構築體，其中該抗PSMA抗體部分包含：

i) V_H及V_L，該V_H包含SEQ ID NO: 16之胺基酸序列，且該V_L包含SEQ ID NO: 18之胺基酸序列；或

ii) V_H及V_L，該V_H包含SEQ ID NO: 17之胺基酸序列，且該V_L包含

SEQ ID NO: 19之胺基酸序列。

【第3項】

如請求項1之抗PSMA構築體，其中：

i) 該抗PSMA抗體部分為嵌合、人類、部分人類化、完全人類化或半合成的；及/或

ii) 該抗PSMA抗體部分為全長抗體、Fab、Fab'、$F(ab')_2$、Fv或單鏈Fv (scFv)。

【第4項】

如請求項1之抗PSMA構築體，其中：

i) 該抗PSMA抗體部分為scFv，且其中該scFv包含：

a) SEQ ID NO: 20之胺基酸序列；或

b) SEQ ID NO: 21之胺基酸序列；或

ii) 該抗PSMA抗體部分為全長抗體，且其中該全長抗體包含：

a) 重鏈及輕鏈，該重鏈包含SEQ ID NO: 39之胺基酸序列，且該輕鏈包含SEQ ID NO: 40之胺基酸序列；或

b) 重鏈及輕鏈，該重鏈包含SQE ID NO: 41之胺基酸序列，且該輕鏈包含SEQ ID NO: 42之胺基酸序列。

【第5項】

如請求項1之抗PSMA構築體，其中：

(i) 該抗PSMA構築體為單特異性的；或

(ii) 該抗PSMA構築體為多特異性抗PSMA構築體，其包含串聯scFv、雙價抗體(Db)、單鏈雙價抗體(scDb)、雙親和力再靶向(DART)抗體、$F(ab')_2$、雙可變域(DVD)抗體、杵臼(KiH)抗

體、錨栓(DNL)抗體、化學交聯抗體、雜多聚體抗體或異源結合抗體；或

(iii) 該抗PSMA構築體進一步包含特異性識別第二抗原之第二抗體部分；或

(iv) 該抗PSMA構築體為免疫結合物，其包含抗PSMA抗體部分及效應分子，其中該效應分子係選自由以下組成之群之治療劑：藥物、毒素、放射性同位素、蛋白質、肽及核酸；或

(v) 該抗PSMA構築體為免疫結合物，其包含該抗PSMA抗體部分及標記。

【第6項】

如請求項5之抗PSMA構築體，其中項目(iii)中之該第二抗原為B細胞、自然殺手細胞、樹突狀細胞、巨噬細胞、單核球、嗜中性白血球或T細胞之表面上之抗原。

【第7項】

如請求項6之抗PSMA構築體，其中該第二抗原為選自由CD3γ、CD3δ、CD3ε、CD3ζ、CD28、OX40、GITR、CD137、CD27、CD40L及HVEM組成之群之T細胞表面上之抗原。

【第8項】

如請求項1之抗PSMA構築體，其中該抗PSMA構築體為包含以下之抗PSMA嵌合抗原受體(CAR)：

(a)包含該抗PSMA抗體部分之胞外結構域；

(b)跨膜結構域；以及

(c)胞內信號傳導結構域。

【第9項】

如請求項8之抗PSMA構築體，其中：

(i) 該胞內信號傳導結構域包含來源於CD3ζ、TCRζ、FcRγ、FcRβ、CD3γ、CD3δ、CD3ε、CD5、CD22、CD79a、CD79b或CD66d之初級免疫細胞信號傳導序列；及/或

(ii) 該胞內信號傳導結構域進一步包含來源於CD27、CD28、4-1BB、ICOS、OX40、CD30、CD40、PD-1、ICOS、淋巴細胞功能相關抗原-1 (LFA-1)、CD2、CD7、LIGHT、NKG2C、B7-H3或特異性結合CD83之配位體之共刺激信號傳導序列；及/或

(iii) 該胞內信號傳導結構域包含來源於CD3ζ之初級免疫細胞信號傳導序列及來源於CD28之共刺激信號傳導序列；及/或

(iv) 該抗PSMA CAR包含：

a) SEQ ID NO: 29之胺基酸序列；或

b) SEQ ID NO: 30之胺基酸序列。

【第10項】

如請求項1之抗PSMA構築體，其中該抗PSMA構築體為包含以下之抗PSMA嵌合抗體T細胞受體(caTCR)：

(a)包含該抗PSMA抗體部分之胞外結構域；以及

(b)T細胞受體模組(TCRM)，其中該TCRM包括包含第一TCR跨膜結構域(TCR-TM)之第一TCR結構域(TCRD)及包含第二TCR-TM之第二TCRD，其中該TCRM促進至少一種TCR相關信號傳導分子之募集。

【第11項】

如請求項10之抗PSMA構築體，其中：

(i) (a) 該第一TCR-TM來源於TCR γ鏈及該第二TCR-TM來源於TCR δ鏈；

(b) 該第一TCR-TM來源於TCR δ鏈及該第二TCR-TM來源於TCR γ鏈；

(c) 該第一TCR-TM來源於TCR α鏈及該第二TCR-TM來源於TCR β鏈；或

(d) 該第一TCR-TM來源於TCR β鏈及該第二TCR-TM來源於TCR α鏈；

(ii) 該TCR相關信號傳導分子係選自由CD3δε、CD3γε及CD3ζζ組成之群；及/或

(iii) 該caTCR缺乏功能性初級免疫細胞信號傳導結構域。

【第12項】

如請求項1之抗PSMA構築體，其中該抗PSMA構築體為包含以下之抗PSMA嵌合信號傳導受體(CSR)：

i)包含該抗PSMA抗體部分之配位體結合模組；

ii)跨膜模組；以及

iii)共刺激免疫細胞信號傳導模組，其能夠向效應細胞提供共刺激信號，

其中該CSR缺乏功能性初級免疫細胞信號傳導結構域。

【第13項】

如請求項12之抗PSMA構築體，其中：

(i) 該CSR缺乏任何初級免疫細胞信號傳導序列；及/或

(ii) 該CSR之該跨膜模組及該CSR之該共刺激免疫細胞信號傳導模組

來自同一分子；及/或

(iii) 該CSR之該跨膜模組包含來源於CD28、CD3ε、CD3ζ、CD45、CD4、CD5、CD8、CD9、CD16、CD22、CD27、CD30、CD33、CD37、CD64、CD80、CD86、CD154、4-1BB、OX40或TCR之α、β、δ或γ鏈；及/或

(iv) 該共刺激免疫細胞信號傳導模組來源於TCR之共刺激受體之胞內結構域，該共刺激受體係選自由以下組成之群：4-1BB、CD27、CD28、CD30、OX40、ICOS及CD40。

【第14項】

如請求項1之抗PSMA構築體，其中該抗PSMA構築體包含：

i) 第一多肽鏈及第二多肽鏈，該第一多肽鏈包含SEQ ID NO: 31之胺基酸序列，且該第二多肽鏈包含SEQ ID NO: 32之胺基酸序列；

ii) 第一多肽鏈及第二多肽鏈，該第一多肽鏈包含SEQ ID NO: 34之胺基酸序列，且該第二多肽鏈包含SEQ ID NO: 35之胺基酸序列；

iii) 第一多肽鏈及第二多肽鏈，該第一多肽鏈包含SEQ ID NO: 165之胺基酸序列，且該第二多肽鏈包含SEQ ID NO: 166之胺基酸序列；

iv) 第一多肽鏈及第二多肽鏈，該第一多肽鏈包含SEQ ID NO: 167之胺基酸序列，且該第二多肽鏈包含SEQ ID NO: 168之胺基酸序列；

v) 第一多肽鏈及第二多肽鏈，該第一多肽鏈包含SEQ ID NO: 169之胺基酸序列，且該第二多肽鏈包含SEQ ID NO: 170之胺基酸序列；

vi) 第一多肽鏈及第二多肽鏈，該第一多肽鏈包含SEQ ID NO: 171之胺基酸序列，且該第二多肽鏈包含SEQ ID NO: 172之胺基酸序列；

vii) 第一多肽鏈及第二多肽鏈，該第一多肽鏈包含SEQ ID NO: 173

之胺基酸序列，且該第二多肽鏈包含SEQ ID NO: 174之胺基酸序列；

viii) 第一多肽鏈及第二多肽鏈，該第一多肽鏈包含SEQ ID NO: 175之胺基酸序列，且該第二多肽鏈包含SEQ ID NO: 176之胺基酸序列；

ix) 第一多肽鏈及第二多肽鏈，該第一多肽鏈包含SEQ ID NO: 177之胺基酸序列，且該第二多肽鏈包含SEQ ID NO: 178之胺基酸序列；或

x) 第一多肽鏈及第二多肽鏈，該第一多肽鏈包含SEQ ID NO: 179之胺基酸序列，且該第二多肽鏈包含SEQ ID NO: 180之胺基酸序列。

【第15項】

如請求項12之抗PSMA構築體，其中該抗PSMA CSR包含SEQ ID NO: 37、38、55-84、93及184-186中之任一者的胺基酸序列。

【第16項】

一種核酸，其編碼如請求項1至15中任一項之抗PSMA構築體之多肽部分。

【第17項】

一種效應細胞，其包含編碼如請求項8或9之抗PSMA CAR、如請求項10、11及14中任一項之抗PSMA caTCR或如請求項12、13及15中任一項之抗PSMA CSR之核酸。

【第18項】

一種效應細胞，其包含編碼如請求項1所載之抗PSMA構築體，其中該抗PSMA構築體為串聯scFv。

【第19項】

一種產生效應細胞之體外方法，其包含於體外將一或多個核酸引入至效應細胞，其中該一或多個核酸編碼：

(i) 如請求項8或9之抗PSMA CAR；

(ii) 如請求項10、11及14中任一項之抗PSMA caTCR；

(iii) 如請求項1之抗PSMA構築體，其中該抗PSMA構築體為抗PSMA串聯scFv；或

(iv) 如請求項12、13及15中任一項之抗PSMA CSR。

【第20項】

一種宿主細胞，其包含如請求項16之核酸。

【第21項】

如請求項17之效應細胞，其係T細胞。

【第22項】

一種醫藥組合物，其包含如請求項1至7中任一項之抗PSMA構築體及醫藥學上可接受之載劑。

【第23項】

一種有效量之如請求項22之醫藥組合物之用途，其係用以製備治療PSMA相關疾病或病症的藥物。

【第24項】

一種如請求項17之效應細胞之用途，其係用以製備治療PSMA相關疾病或病症的藥物。

【第25項】

一種有效量之如請求項5之(v)所界定的抗PSMA構築體之用途，其係用於診斷懷疑患有PSMA相關疾病或病症之個體的體外方法，其中該標記之水準超過臨限值水準指示該個體患有該PSMA相關疾病或病症。

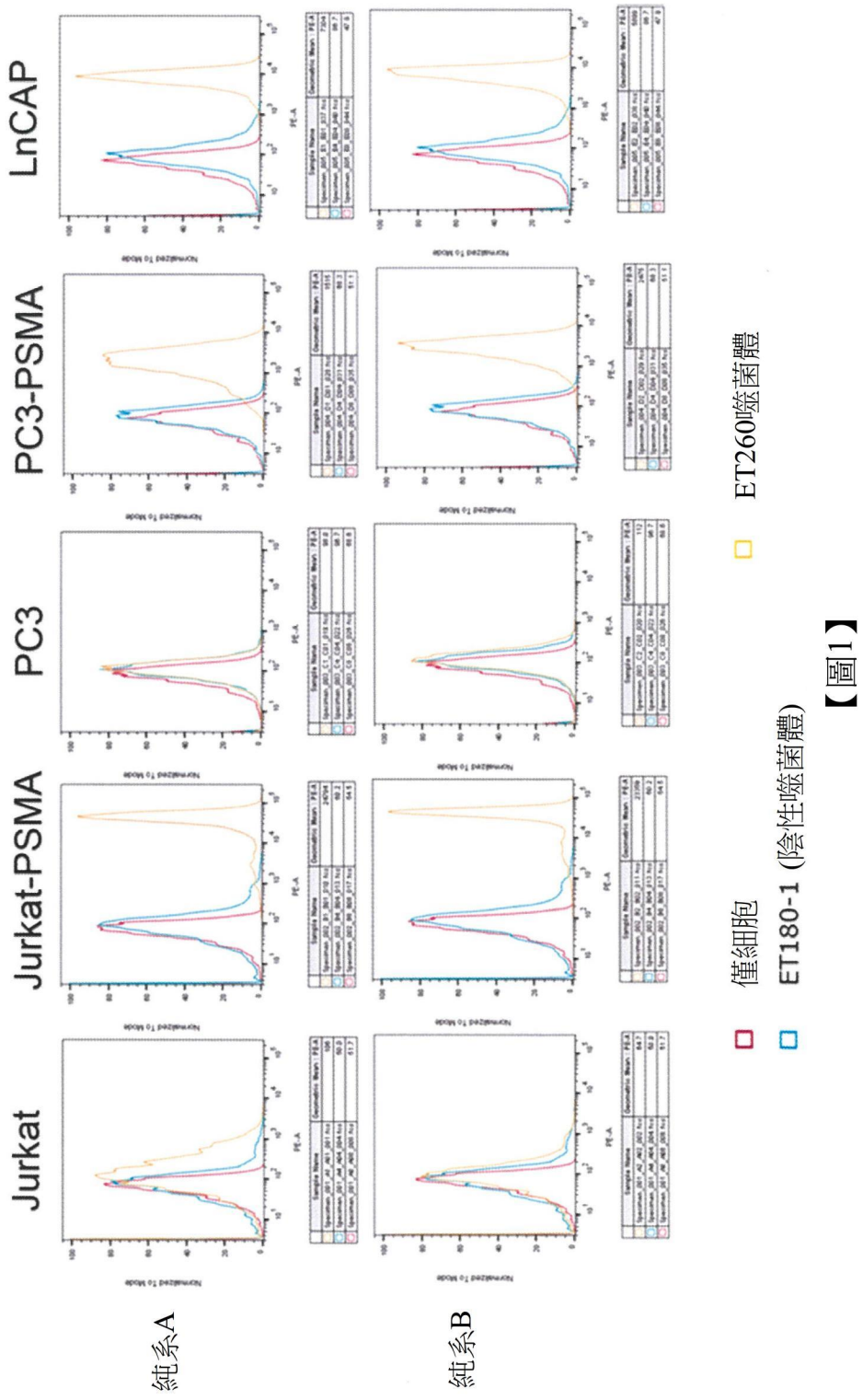
【第26項】

如請求項23之用途，其中該PSMA相關疾病或病症為癌症。

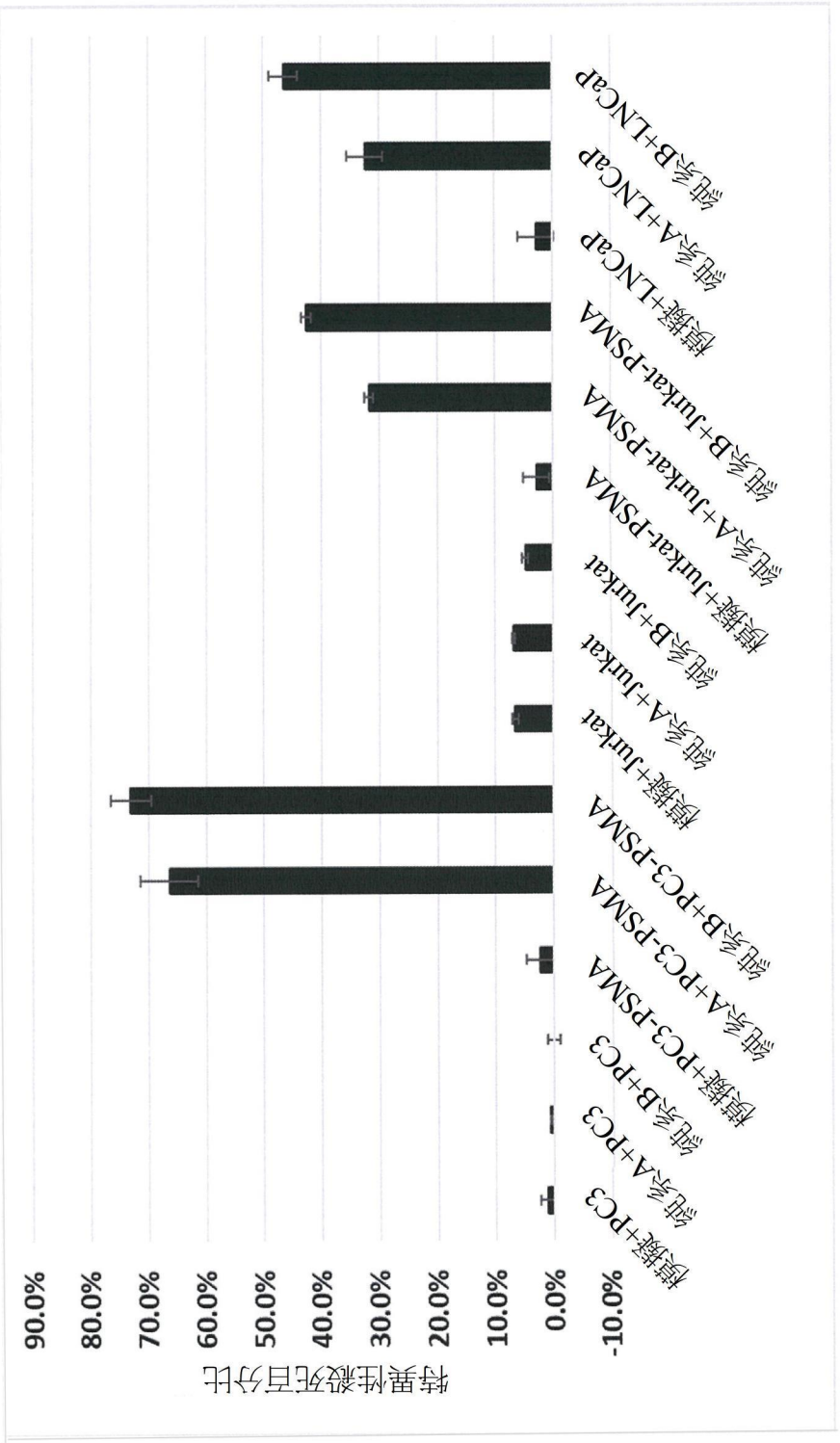
【第27項】

如請求項24之用途，其中該PSMA相關疾病或病症為癌症。

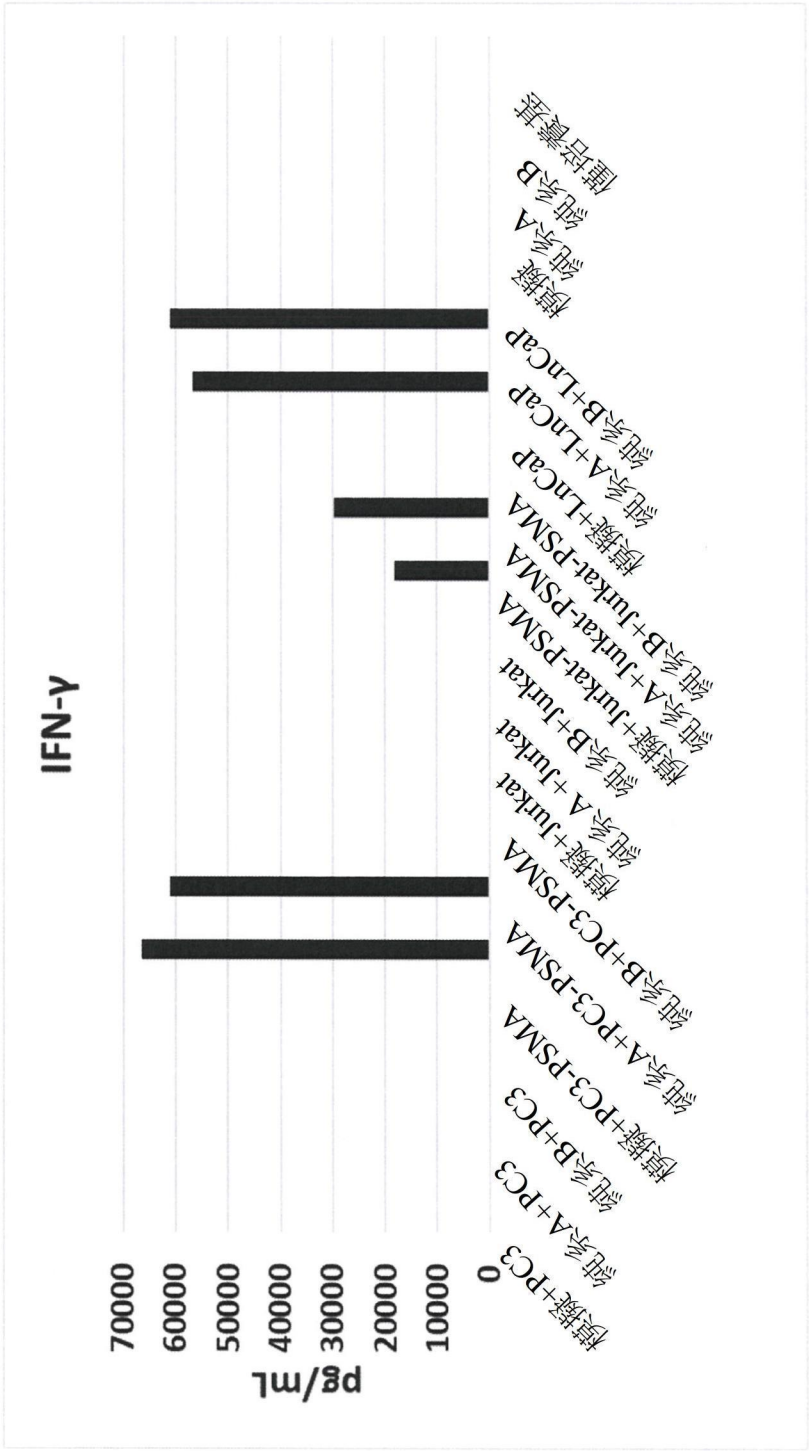
【發明圖式】


Jurkat
Jurkat-PSMA
PC3
PC3-PSMA
LnCAP
純系A
純系B
僅細胞
ET180-1 (陰性噬菌體)
ET260噬菌體

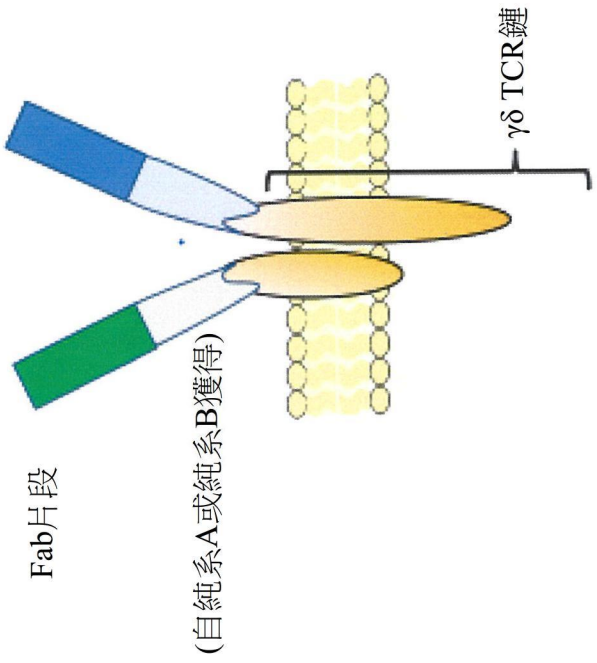
【圖1】


特異性殺死百分比
90.0%
80.0%
70.0%
60.0%
50.0%
40.0%
30.0%
20.0%
10.0%
0.0%
-10.0%
積層+PC3
雄影A+PC3
雄影B+PC3
積層+PC3-PSMA
雄影A+PC3-PSMA
雄影B+PC3-PSMA
積層+Jurkat
雄影A+Jurkat
雄影B+Jurkat
積層+Jurkat-PSMA
雄影A+Jurkat-PSMA
雄影B+Jurkat-PSMA
積層+LNCaP
雄影A+LNCaP
雄影B+LNCaP

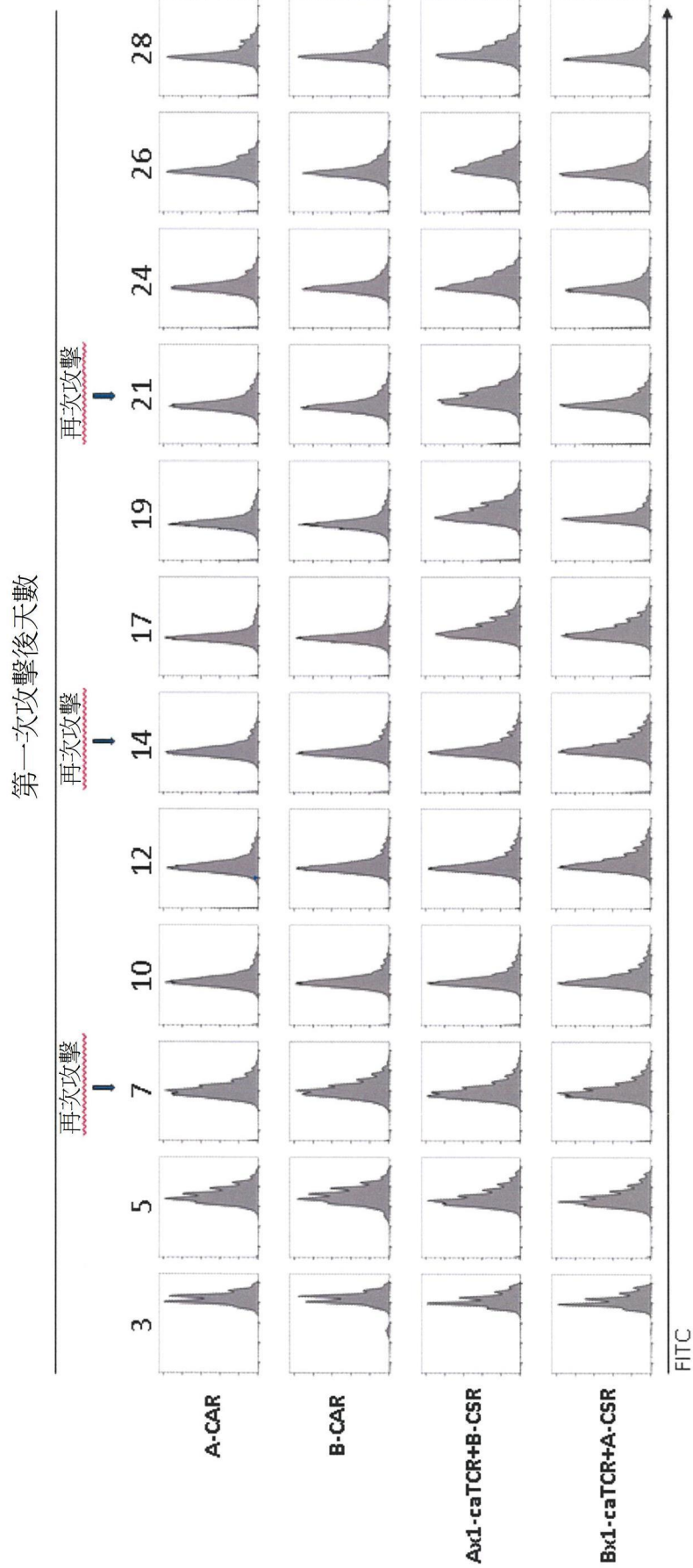
【圖2】


IFN-γ
pg/mL
70000
60000
50000
40000
30000
20000
10000
0
癌摩+PC3
純系A+PC3
純系B+PC3
癌摩+PC3-PSMA
純系A+PC3-PSMA
純系B+PC3-PSMA
癌摩+Jurkat
純系A+Jurkat
純系B+Jurkat
癌摩+Jurkat-PSMA
純系A+Jurkat-PSMA
純系B+Jurkat-PSMA
癌摩+LnCaP
純系A+LnCaP
純系B+LnCaP
癌摩
純系A
純系B
健康囊腫

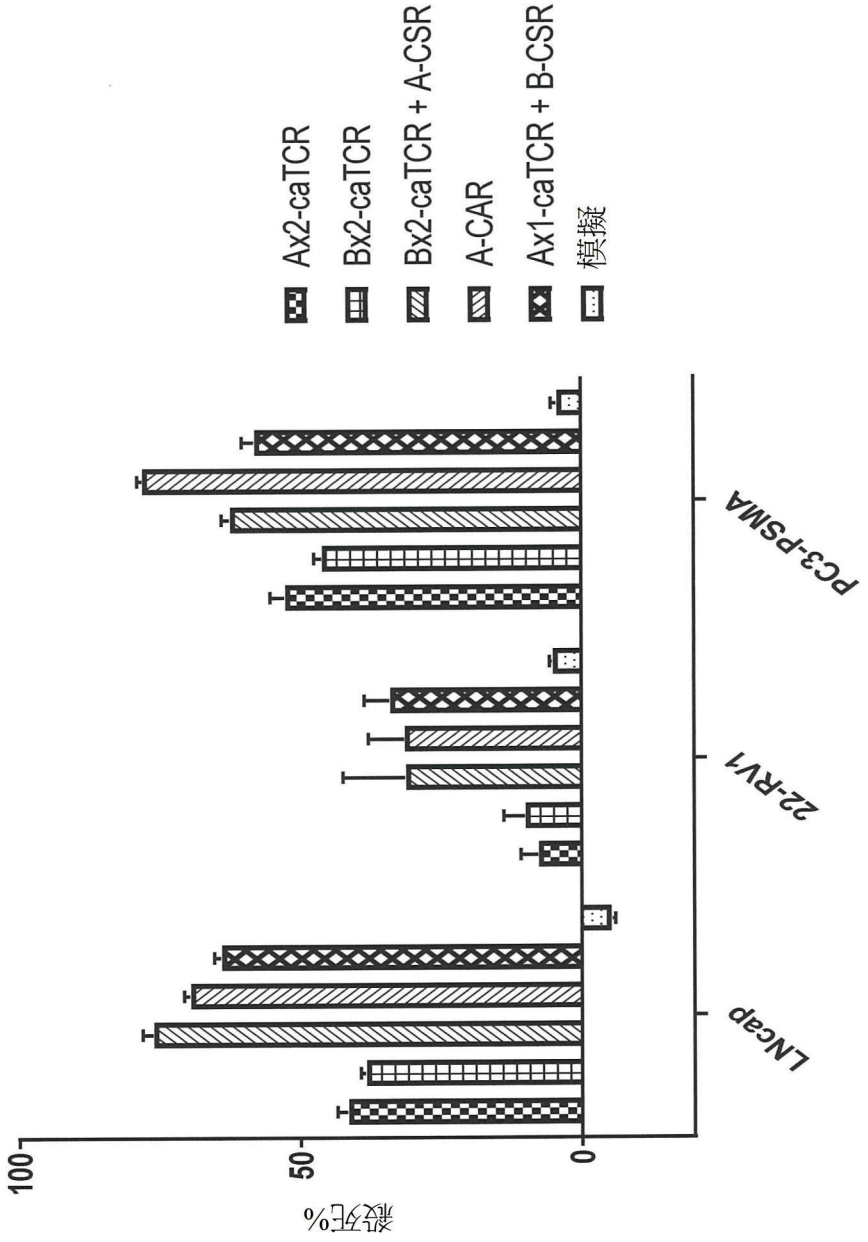
【圖3】



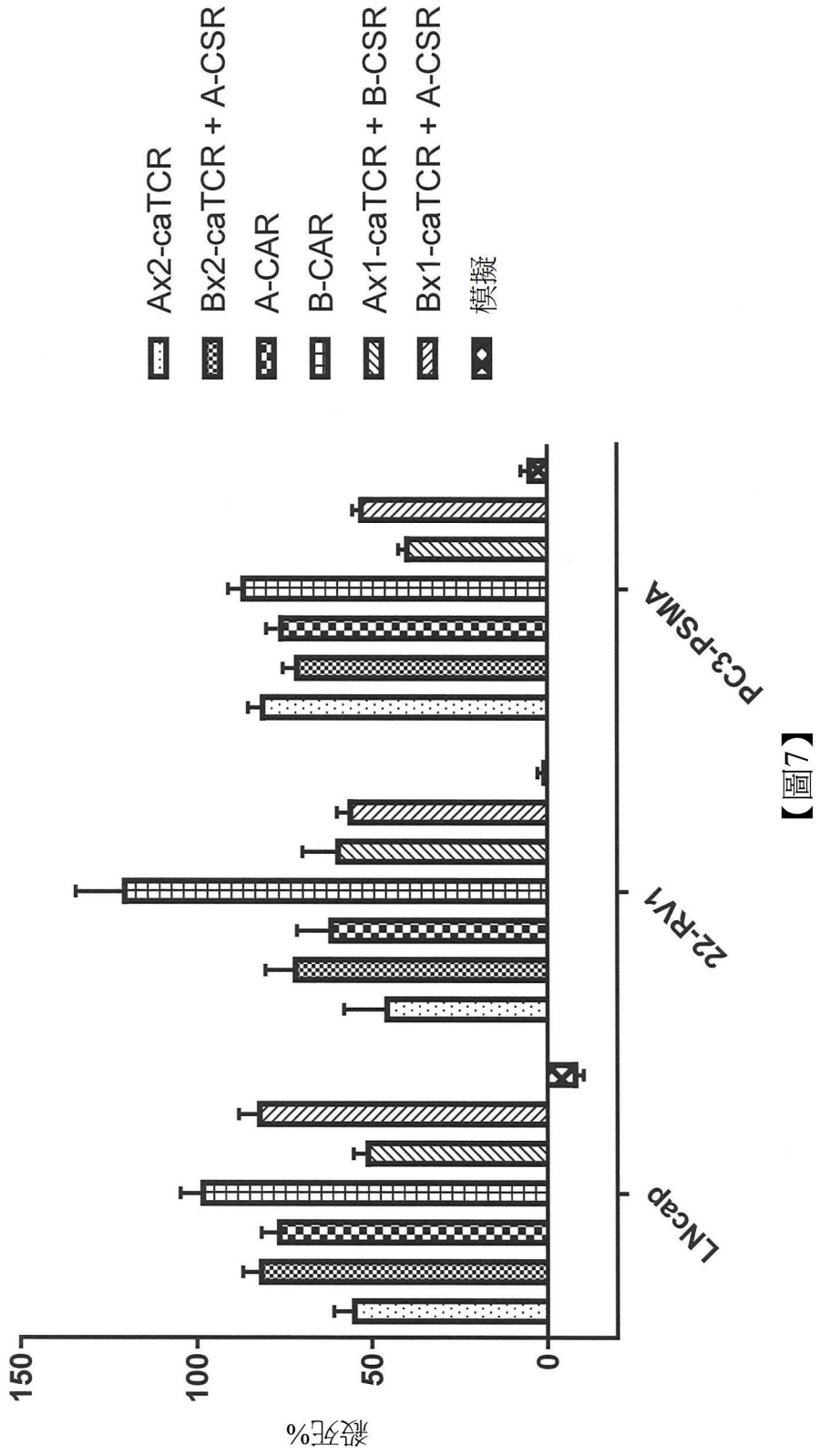
【圖4】


第一次攻擊後天數
再次攻擊
再次攻擊
再次攻擊
3
5
7
10
12
14
17
19
21
24
26
28
A-CAR
B-CAR
Ax1-caTCR+B-CSR
Bx1-caTCR+A-CSR
FITC

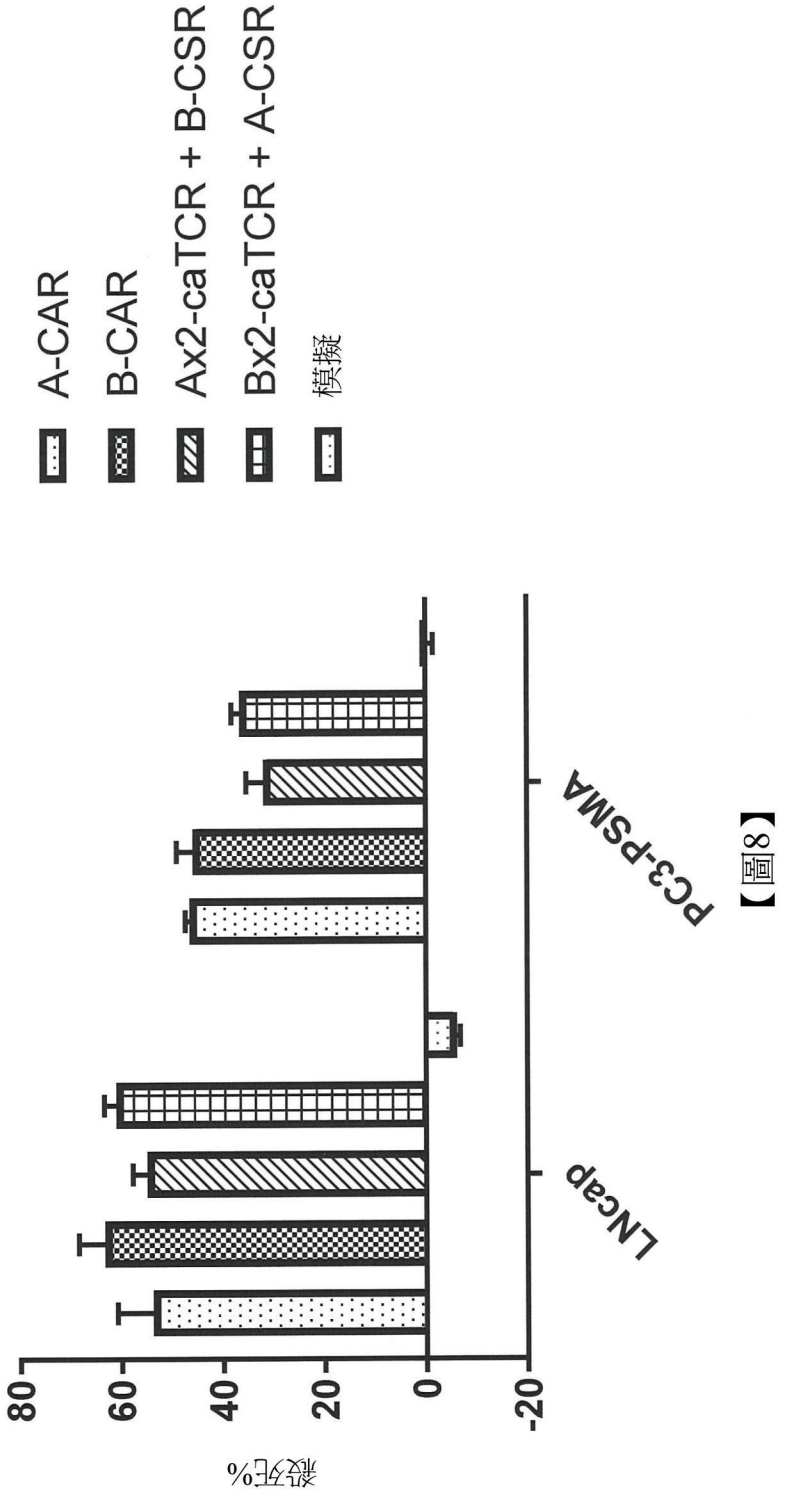
【圖5】


Ax2-caTCR
Bx2-caTCR
Bx2-caTCR + A-CSR
A-CAR
Ax1-caTCR + B-CSR
模擬
殺死E%
100
50
0
LNCap
22-RV1
PC3-PSMA

【圖6】


Ax2-caTCR
Bx2-caTCR + A-CSR
A-CAR
B-CAR
Ax1-caTCR + B-CSR
Bx1-caTCR + A-CSR
模擬
殺死%
150
100
50
0
LNcap
22-RV1
PC3-PSMA

【圖7】


A-CAR
B-CAR
Ax2-caTCR + B-CSR
Bx2-caTCR + A-CSR
模擬
殺死%
80
60
40
20
0
-20
LNcap
PC3-PSMA

【圖8】