



(21) 申請案號：111126441

(22) 申請日：中華民國 111 (2022) 年 07 月 14 日

(51) Int. Cl. :

C07K16/28 (2006.01)

A61K39/395 (2006.01)

C12N15/63 (2006.01)

C12N15/64 (2006.01)

C12N15/13 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30) 優先權：2021/07/16 日本

2021-118056

(71) 申請人：日商諾伊爾免疫生物科技股份有限公司 (日本) NOILE-IMMUNE BIOTECH INC.

(JP)

日本

(72) 發明人：玉田耕治 TAMADA, KOJI (JP)；佐古田幸美 SAKODA, YUKIMI (JP)；安達圭志 ADACHI, KEISHI (JP)

(74) 代理人：謝佩玲；王耀華

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：21 項 圖式數：12 共 131 頁

(54) 名稱

抗EGFRviii抗體、多肽、表現前述多肽之細胞、含有前述細胞之醫藥組成物、前述細胞之製造方法、及含有編碼前述多肽之鹼基序列之聚核苷酸或載體

(57) 摘要

具有選自由(a-1)~(a-3)所組成的群組之特定 CDR 序列之抗體之抗 EGFRviii 抗體、含有前述抗體之多肽、表現前述多肽之細胞、含有前述細胞之醫藥組成物、前述細胞之製造方法、及含有編碼前述多肽之鹼基序列之聚核苷酸或載體。

指定代表圖：



圖 1A



【發明摘要】

【中文發明名稱】抗EGFRviii抗體、多肽、表現前述多肽之細胞、含有前述細胞之醫藥組成物、前述細胞之製造方法、及含有編碼前述多肽之鹼基序列之聚核苷酸或載體

【英文發明名稱】 Anti-Egfrviii Antibody, Polypeptide, Cell Expressing The Polypeptide, Pharmaceutical Composition Including The Cell, Method Of Producing The Cell, And Polynucleotide Or Vector Including Base Sequence Encoding The Polypeptide

【中文】

具有選自由(a-1)~(a-3)所組成的群組之特定CDR序列之抗體之抗EGFRviii抗體、含有前述抗體之多肽、表現前述多肽之細胞、含有前述細胞之醫藥組成物、前述細胞之製造方法、及含有編碼前述多肽之鹼基序列之聚核苷酸或載體。

【指定代表圖】圖1A。

【代表圖之符號簡單說明】無。

【特徵化學式】無。

【發明說明書】

【中文發明名稱】抗EGFRviii抗體、多肽、表現前述多肽之細胞、含有前述細胞之醫藥組成物、前述細胞之製造方法、及含有編碼前述多肽之鹼基序列之聚核苷酸或載體

【英文發明名稱】 Anti-Egfrviii Antibody, Polypeptide, Cell Expressing The Polypeptide, Pharmaceutical Composition Including The Cell, Method Of Producing The Cell, And Polynucleotide Or Vector Including Base Sequence Encoding The Polypeptide

【技術領域】

【0001】 本揭示係關於抗EGFRviii抗體、多肽、表現前述多肽之細胞、含有前述細胞之醫藥組成物、前述細胞之製造方法、及含有編碼前述多肽之鹼基序列之聚核苷酸或載體。

【先前技術】

【0002】 嵌合抗原受體(Chimeric Antigen Receptor；以下稱為「CAR」)為人工嵌合蛋白質，係融合識別癌細胞的細胞表面抗原之標靶抗原結合領域、及誘導T細胞活化之訊息傳遞領域。

例如於末梢血T細胞(末梢血T淋巴球)導入編碼CAR之基因，藉此而可大量製作CAR表現T細胞(以下稱為「CAR-T細胞」)。該CAR-T細胞具有腫瘤反應性，可在不依存於與主要組織相容性基因複合體(MHC)的相互作用下對癌細胞造成傷害。

【0003】 投藥CAR-T細胞之癌免疫療法，更具體而言為從患者採取T細胞，於該T細胞導入編碼CAR之基因並增幅後，再次移入患者，此療法現在正於世界各地進行臨床試驗，並於白血病或淋巴瘤等造血系統惡性腫瘤等中獲得顯示有效性的結果。

【0004】 CAR-T細胞之癌免疫療法中要求尋找在對象腫瘤中特異性表現之標靶抗原。又，需要可與其標靶抗原特異性結合並可使用作為CAR之標靶抗原結合領域之抗體。使用作為標靶抗原結合領域之抗體作為CAR的一部分表現時表現率充分高，表現CAR之細胞需要顯示高抗腫瘤效果。與抗原具高親和性之抗體不一定可用於CAR，探索可使用作為標靶抗原結合領域之抗體並不容易。

【0005】 另一方面，CAR-T細胞療法對於固形腫瘤難以獲得效果。認為其主要原因是CAR-T細胞在活體內的生存率較低、對腫瘤局部的累積較低、會因腫瘤細胞分泌之免疫抑制因子等而阻礙活性等。

【0006】 作為該問題之解決方法已提出於T細胞導入編碼CAR之核酸、及編碼T細胞之免疫功能促進因子之核酸之方法。例如日本專利第6761113號公報中揭示以固形腫瘤抗原作為標靶抗原之CAR、及相對於固形腫瘤有效之CAR-T細胞。

【發明內容】

【0007】 [發明所欲解決之課題]

日本專利第6761113號公報中已揭示相對於作為標靶抗原之神經節苷脂GM2顯示有效性之CAR-T細胞，但仍要求開發固形腫瘤抗原中以神經節苷脂GM2以外作為標靶抗原之CAR、及相對於固形腫瘤更有效之CAR-T細胞及可用於其之肽。

【0008】 本揭示之一實施型態所欲解決之課題為提供可與 EGFRviii 特異性結合且可使用作為嵌合抗原受體之標靶抗原結合領域之新穎抗體。

本揭示之其他實施型態所欲解決之課題為提供含有上述新穎抗體之多肽，表現該多肽之細胞，含有編碼該多肽之鹼基序列之聚核苷酸或載體、及含有該細胞之醫藥組成物。

【0009】 [用以解決課題之手段]

本揭示之一實施型態包括以下態樣。

<1>一種抗EGFRviii抗體，係選自由下述(a-1)~(a-3)所組成的群組之抗體或其抗原結合片段，

(a-1)包含含有序列編號1或4之胺基酸序列所構成之重鏈可變區之CDR1、CDR2及CDR3之重鏈可變區、及含有序列編號2、3、5或6之胺基酸序列所構成之輕鏈可變區之CDR1、CDR2及CDR3之輕鏈可變區，且具有相對於EGFRviii之結合能之抗體或其抗原結合片段；

(a-2)含有序列編號1或4之胺基酸序列中的1個或複數個胺基酸突變的胺基酸序列所構成之重鏈可變區、及序列編號2、3、5或6之胺基酸序列中的1個或複數個胺基酸突變的胺基酸序列所構成之輕鏈可變區，且具有相對於EGFRviii之結合能之抗體或其抗原結合片段；

(a-3)含有與序列編號1或4之胺基酸序列具有90%以上之序列相似度之胺基酸序列所構成之重鏈可變區、及與序列編號2、3、5或6之胺基酸序列具有90%以上之序列相似度之胺基酸序列所構成之輕鏈可變區，且具有相對於EGFRviii之結合能之抗體或其抗原結合片段。

<2>如<1>所述之抗EGFRviii抗體，其中前述重鏈可變區在序列編號1或4之胺基酸序列中於21位具有T、於24位具有F、於54位具有F、於59位具有K、於67位具有S、於73位具有K、於77位具有T或K、及於83位具有K或T。

<3>如<1>或<2>所述之抗EGFRviii抗體，其中前述輕鏈可變區在序列編號2、3、5或6之胺基酸序列中於4位具有M、於16位具有E或G、於27位具有Q、於35位具有K、於55位具有S、於58位具有N、於74位具有R、於79位具有K、於81位具有S、於87位具有D、於99位具有V。

<4>如<1>~<3>中任一項所述之抗EGFRviii抗體，其中前述重鏈可變區含有序列編號1之胺基酸序列，且前述輕鏈可變區含有序列編號2之胺基酸序列；

前述重鏈可變區含有序列編號1之胺基酸序列，且前述輕鏈可變區含有序列編號3之胺基酸序列；或

前述重鏈可變區含有序列編號4之胺基酸序列，且前述輕鏈可變區含有序列編號5或序列編號6之胺基酸序列。

<5>如<1>~<4>中任一項所述之抗EGFRviii抗體，其中前述抗體為單鏈抗體。

<6>如<5>所述之抗EGFRviii抗體，其中前述單鏈抗體從N末端依序含有前述輕鏈可變區、連結前述重鏈可變區與前述輕鏈可變區之肽連接子、及前述重鏈可變區。

<7>如<5>所述之抗EGFRviii抗體，其中前述單鏈抗體為選自由下述(I)~(III)所組成的群組之多肽，

(I)含有選自由序列編號12~18及38所組成的群組之胺基酸序列之多肽；

(II)與選自由序列編號12~18及38所組成的群組之胺基酸序列具有70%以上之序列相似度之胺基酸序列所構成，且具有相對於EGFRviii之結合能之多肽；

(III)選自由序列編號12~18及38所組成的群組之胺基酸序列中的1個或複數個胺基酸突變的胺基酸序列所構成，且具有相對於EGFRviii之結合能之多肽。

<8>一種多肽，係含有標靶抗原結合領域、膜貫通領域、及訊息傳遞領域，前述標靶抗原結合領域含有如<1>~<7>中任一項所述之抗EGFRviii抗體。

<9>如<8>所述之多肽，其為嵌合抗原受體。

<10>一種細胞，係表現<8>或<9>所述之多肽。

<11>如<10>所述之細胞，其進一步表現IL-7及CCL19之至少一者，較佳為進一步表現外源性IL-7及外源性CCL19之至少一者。

<12>如<10>或<11>所述之細胞，其中前述細胞為免疫細胞。

<13>如<12>所述之細胞，其中前述免疫細胞為T細胞。

<14>一種聚核苷酸，係含有編碼如<8>或<9>所述之多肽之鹼基序列。

<15>如<14>所述之聚核苷酸，其進一步含有編碼IL-7之鹼基序列及編碼CCL19之鹼基序列之至少一者，較佳為作為外源性核酸而進一步含有。

<16>一種載體，係含有如<14>或<15>所述之聚核苷酸。

<17>如<16>所述之載體，其進一步含有編碼IL-7之鹼基序列及編碼CCL19之鹼基序列之至少一者。

<18>一種表現多肽之細胞之製造方法，係包括將如<14>或<15>所述之聚核苷酸導入細胞之步驟。

<19>一種表現多肽之細胞之製造方法，係包括將如<16>或<17>所述之載體導入細胞之步驟。

<20>一種醫藥組成物，係含有如<10>~<13>中任一項所述之細胞。

<21>如<20>所述之醫藥組成物，其用以治療或預防腫瘤。

【0010】 [發明之功效]

根據本揭示之一實施型態可提供新穎抗體，其與EGFRviii特異性結合且可使用作為嵌合抗原受體之標靶抗原結合領域。

根據本揭示之其他實施型態可提供含有上述新穎抗體之多肽、表現該多肽之細胞、含有編碼該多肽之鹼基序列之聚核苷酸或載體、及含有該細胞之醫藥品組成物。

【圖式簡單說明】

【0011】

圖1A係表示解析與EGFRviii結合之抗體之胺基酸序列的結果一例。

圖1B係表示解析與EGFRviii結合之抗體之胺基酸序列的結果一例。

圖2A係表示藉由流式細胞分析技術測定抗EGFRviiiCAR之表現等級的結果一例。

圖2B係表示藉由流式細胞分析技術測定抗EGFRviiiCAR之表現等級的結果一例。

圖2C係表示藉由流式細胞分析技術測定抗EGFRviiiCAR之表現等級的結果一例。

圖2D係表示藉由流式細胞分析技術測定抗EGFRviiiCAR之表現等級的結果一例。

圖2E係表示藉由流式細胞分析技術測定抗EGFRviiiCAR之表現等級的結果一例。

圖2F係表示藉由流式細胞分析技術測定抗EGFRviiiCAR之表現等級的結果一例。

圖2G係表示藉由流式細胞分析技術測定抗EGFRviiiCAR之表現等級的結果一例。

圖2H係表示藉由流式細胞分析技術測定抗EGFRviiiCAR之表現等級的結果一例。

圖2I係表示藉由流式細胞分析技術測定抗EGFRviiiCAR之表現等級的結果一例。

圖3A係表示藉由流式細胞分析技術測定抗EGFRviiiCAR之表現等級的結果一例。

圖3B係表示藉由流式細胞分析技術測定抗EGFRviiiCAR之表現等級的結果一例。

圖3C係表示藉由流式細胞分析技術測定抗EGFRviiiCAR之表現等級的結果一例。

圖3D係表示藉由流式細胞分析技術測定抗EGFRviiiCAR之表現等級的結果一例。

圖4A係表示測定PRIME EGFRviii CAR-T細胞之細胞傷害活性的結果一例。

圖4B係表示測定PRIME EGFRviii CAR-T細胞之細胞傷害活性的結果一例。

圖5A係表示藉由流式細胞分析技術測定抗EGFRviiiCAR之表現等級的結果一例。

圖5B係表示藉由流式細胞分析技術測定抗EGFRviiiCAR之表現等級的結果一例。

圖5C係表示藉由流式細胞分析技術測定抗EGFRviiiCAR之表現等級的結果一例。

圖5D係表示藉由流式細胞分析技術測定抗EGFRviiiCAR之表現等級的結果一例。

圖5E係表示藉由流式細胞分析技術測定抗EGFRviiiCAR之表現等級的結果一例。

圖6A係表示測定PRIME EGFRviii CAR-T細胞之細胞傷害活性的結果一例。

圖6B係表示測定PRIME EGFRviii CAR-T細胞之細胞傷害活性的結果一例。

圖7係表示測定使PRIME EGFRviii CAR-T細胞、EGFRviii表現細胞(神經膠質母細胞瘤細胞U87MGviii 4.12細胞)或EGFRviii非表現細胞(U87MG細胞)的比(E:T比)為1:3時，培養上清液之IFN γ 濃度的結果一例。

圖8A係表示使用正常捐贈者之樣品時，藉由流式細胞分析技術測定抗EGFRviiiCAR之表現等級的結果一例。

圖8B係表示使用正常捐贈者之樣品時，藉由流式細胞分析技術測定抗EGFRviiiCAR之表現等級的結果一例。

圖8C係表示使用正常捐贈者之樣品時，藉由流式細胞分析技術測定抗EGFRviiiCAR之表現等級的結果一例。

圖8D係表示使用正常捐贈者之樣品時，藉由流式細胞分析技術測定抗EGFRviiiCAR之表現等級的結果一例。

圖9A係表示藉由ATP分析以EGFRviii非表現腫瘤細胞作為標靶測定PRIME EGFRviii CAR-T細胞及活化T細胞之細胞傷害活性的結果一例。

圖9B係表示藉由ATP分析以EGFRviii表現腫瘤細胞作為標靶測定PRIME EGFRviii CAR-T細胞及活化T細胞之細胞傷害活性的結果一例。

圖9C係表示藉由ATP分析以EGFRviii非表現腫瘤細胞作為標靶測定PRIME EGFRviii CAR-T細胞及活化T細胞之細胞傷害活性的結果一例。

圖9D係表示藉由ATP分析以EGFRviii表現腫瘤細胞作為標靶測定PRIME EGFRviii CAR-T細胞及活化T細胞之細胞傷害活性的結果一例。

圖10係表示以PE標識之抗人類EGFRviii抗體染色腫瘤細胞，並以流式細胞分析技術解析的結果一例。

圖11係表示移植腫瘤細胞之腫瘤模型小鼠的背部照片一例。

圖12A係表示腫瘤模型小鼠之腫瘤體積變化的結果一例的圖表。

圖12B係表示腫瘤模型小鼠之腫瘤體積變化的結果一例的圖表。

圖12C係表示腫瘤模型小鼠之腫瘤體積變化的結果一例的圖表。

【實施方式】

【0012】 以下詳細說明本發明之內容。以下所記載構成必要條件之說明是基於本發明之代表實施態樣，但本發明並不限定於該實施態樣。

又，本說明書中，表示數值範圍之「~」是指以其前後數值為下限值及上限值。

本揭示中階段性記載之數值範圍內，一個數值範圍所記載之上限值或下限值可取代為其他階段性記載之數值範圍之上限值或下限值。又，本揭示中所記載數值範圍內，其數值範圍之上限值或下限值可取代為實施例所示的值。

又，本揭示中，「質量%」及「重量%」及「Wt%」為同義，「質量份」及「重量份」為同義。

又，本揭示中，2個以上較佳態樣的組合為更佳態樣。

【0013】 本揭示所提供之多肽、聚核苷酸、載體、及細胞可為經分離之狀態。亦即，本說明書中記載之多肽、聚核苷酸、載體、及細胞可為經分離之多肽、經分離之聚核苷酸、經分離之載體、及經分離之細胞。

【0014】 (抗EGFRviii抗體)

本揭示之抗EGFRviii抗體為選自由下述(a-1)~(a-3)所組成的群組之抗體或抗原結合片段。

本揭示之抗EGFRviii抗體為含有下述特定胺基酸序列所構成之重鏈可變區(以下稱為「VH領域」)之CDR1、CDR2及CDR3、以及下述特定胺基酸序列所構成之輕鏈可變區(以下稱為「VL領域」)之CDR1、CDR2及CDR3，且具有相對於EGFRviii之結合能之抗體或抗原結合片段，藉此可與EGFRviii特異性結合且可使用作為嵌合抗原受體(CAR)之標靶抗原結合領域。

抗EGFRviii抗體可舉出單株抗體或多株抗體，以相對於EGFRviii之特異性之觀點來看較佳為單株抗體。

【0015】 <抗體或抗原結合片段>

本揭示之抗EGFRviii抗體為選自由下述(a-1)~(a-3)所組成的群組之抗體或抗原結合片段。

上述抗體或抗原結合片段只要具有相對於EGFRviii之結合能則無特別限制，可舉例如後述單鏈抗體(scFv)、Fab、diabody、ScDb、scFv₂-Fc、IgG-scFv、scFv-HSA-scFv、Fab-scFv-Fc、Fab-scFv、scFv-Fc等低分子抗體。

【0016】 [(a-1)~(a-3)]

(a-1)包含含有序列編號1或4之胺基酸序列所構成之重鏈可變區之CDR1、CDR2及CDR3之重鏈可變區、以及含有序列編號2、3、5或6之胺基酸序列所構成之輕鏈可變區之CDR1、CDR2及CDR3之輕鏈可變區，且具有相對於EGFRviii之結合能之抗體或其抗原結合片段。

(a-2)含有序列編號1或4之胺基酸序列中的1個或複數個胺基酸突變的胺基酸序列所構成之重鏈可變區、及序列編號2、3、5或6之胺基酸序列中的1個或複數個胺基酸突變的胺基酸序列所構成之輕鏈可變區，且具有相對於EGFRviii之結合能之抗體或其抗原結合片段。

(a-3)含有與序列編號1或4之胺基酸序列具有70%以上之序列相似度之胺基酸序列所構成之重鏈可變區、及與序列編號2、3、5或6之胺基酸序列具有70%以上之序列相似度之胺基酸序列所構成之輕鏈可變區，且具有相對於EGFRviii之結合能之抗體或其抗原結合片段。

【0017】 (a-1)所規定之重鏈可變區只要含有序列編號1或4之胺基酸序列所構成之重鏈可變區中之CDR1之胺基酸序列、CDR2之胺基酸序列、及CDR3之胺基酸序列，則該等以外之部分可與序列編號1或4之胺基酸序列相異。亦即，重鏈可變區中之CDR1領域、CDR2領域、及CDR3領域以外之部分可與序列編號1或4之胺基酸序列所構成之重鏈可變區相異。(a-1)所規定之輕鏈可變區只要含有序列編號2、3、5或6之胺基酸序列所構成之輕鏈可變區中之CDR1之胺基酸序列、CDR2之胺基酸序列、及CDR3之胺基酸序列，則該等以外之部分可與序列編號2、3、5或6之胺基酸序列相異。亦即，輕鏈可變區中之CDR1領域、CDR2領域、及CDR3領域以外之部分可與序列編號2、3、5或6之胺基酸序列所構成之輕鏈可變區相異。(a-2)及(a-3)中的序列編號1或4之胺基酸序列、及序列編號2、3、5或6之胺基酸序列中的突變位置可為CDR1、CDR2及CDR3以外之領域。

【0018】 上述CDR1、CDR2及CDR3之「CDR」是指推測為抗體分子之可變區中與抗原直接接觸之領域，且含有互補決定區(Complementarity Determining Region:CDR)之領域。

又，CDR可以已知的任意CDR定義而決定，例如可使用Kabat、Chothia、AbM、contact、IMGT、Aho、Mrtin(Enhanced Chothia)等的定義。本揭示之抗EGFRviii抗體之CDR之胺基酸序列可為任一定義者。

【0019】 -VH領域之Kabat定義的CDR1~3之胺基酸序列-

作為序列編號1或4之胺基酸序列所構成之VH領域之CDR1~3一例，Kabat定義的CDR1~3之胺基酸序列分別示於序列編號31~33。

【0020】 -VL領域之Kabat定義的CDR1~3之胺基酸序列-

作為序列編號2之胺基酸序列所構成之VL領域之CDR1一例，Kabat定義的CDR1之胺基酸序列示於序列編號37。

作為序列編號3、5、或6之胺基酸序列所構成之VL領域之CDR1一例，Kabat定義的CDR1之胺基酸序列示於序列編號34。

又，作為序列編號2、3、5、或6之胺基酸序列所構成之VL領域之CDR2及CDR3一例，Kabat定義的CDR2及CDR3之胺基酸序列分別示於序列編號35及36。

【0021】 (a-1)~(a-3)中，含有重鏈可變區之CDR1、CDR2及CDR3之重鏈可變區較佳為序列編號4。

(a-1)~(a-3)中，含有輕鏈可變區之CDR1、CDR2及CDR3之輕鏈可變區較佳為序列編號5或6。

【0022】 上述(a-2)中，「複數個」例如可為2個~30個，較佳為2~20個，更佳為2個~10個，又更佳為2個~5個，例如可為2個、3個、4個、或5個。又，「突變」可為缺失、取代、附加、及插入之任一者，也可為該等的組合。

又，突變之位置較佳為CDR1~CDR3以外之領域(亦即框架領域)。

人類抗體之框架序列例如可選自由登錄於GenBank等公知序列資料庫的人類抗體之胺基酸序列之框架序列、由源自於人類抗體之各子群之共通序列(Human Most Homologous Consensus Sequence；Kabat,E.A. 人等 Sequences of Proteins of Immunological Interest, US Dept.Health and Human Services,1991)所選擇之胺基酸序列等。

【0023】 上述(a-3)中，序列相似度只要為70%以上則無特別限定，可為80%以上、90%以上、95%以上、96%以上、97%以上、98%以上、或99%以上。

又，胺基酸序列彼此之序列相似度(亦即相似度)係將2個胺基酸序列一邊以對應胺基酸成為最多一致之方式於插入及缺失的部分插入間隔一邊並置，而求所得比對中與除了間隔以外之胺基酸序列一致的胺基酸的比例。

胺基酸序列彼此之序列相似度可使用該技術領域公知之各種相似度搜尋軟體而求。例如胺基酸序列之序列相似度值可依照公知相似度搜尋軟體BLASTP所得的比對而計算獲得。

【0024】 以相對於EGFRviii之特異性結合且可使用作為嵌合抗原受體CAR之標靶抗原結合領域之觀點來看，本揭示之抗EGFRviii抗體較佳為前述重鏈可變區在序列編號1或4之胺基酸序列中於21位具有T、於24位具有F、於54位具有F、於59位具有K、於67位具有S、於73位具有K、於77位具有T或K、及於83位具有K或T。

又，序列編號1或4之胺基酸序列中於21位具有T是指與序列編號1或4之胺基酸序列比對時，從序列編號1或4之胺基酸序列之N末端側起與第21個對應的位置之胺基酸為T。

【0025】 以相對於EGFRviii特異性結合且可使用作為嵌合抗原受體之標靶抗原結合領域之觀點來看，本揭示之抗EGFRviii抗體較佳為前述輕鏈可變區在序列編號2、3、5或6之胺基酸序列中於4位具有M、於16位具有E或G、於27位具有Q、於35位具有K、於55位具有S、於58位具有N、於74位具有R、於79位具有K、於81位具有S、於87位具有D、於99位具有V。

又，本說明書中，有時單用1字母文字或用3字母文字表示胺基酸或胺基酸殘基。

【0026】 [SG序列]

上述抗EGFRviii抗體中，以維持相對於EGFRviii之結合能此點來看，胺基酸序列中之Asn-Gly(NG)序列較佳為轉換為Ser-Gly(SG)序列，更佳為輕鏈可變區中

的NG序列轉換為SG序列，又更佳為輕鏈可變區中的CDR1之NG序列轉換為SG序列。

NG序列轉換為SG序列之胺基酸序列可舉例如序列編號3、5或6之胺基酸序列。

【0027】 [人類抗體]

抗EGFRviii抗體的來源生物無特別限定，可為源自於人類、老鼠、小鼠、倉鼠、兔及猴等動物之抗體，較佳為人類抗體。

又，本揭示之抗EGFRviii抗體不僅包括單株抗體，也包括嵌合抗體、人類化抗體及雙重特異性抗體(bispecific抗體)等人為改變的抗體。

以臨床中的有用性之觀點來看，抗EGFRviii抗體較佳為人類化抗體。人類化抗體之製作方法並無特別限制，可使用公知方法製作。可舉例如將使用基因工程以小鼠製作之抗體之抗原結合部位移植至源自於人類之抗體分子而製作之方法等。

人類化抗體(人類抗EGFRviii抗體)可舉例如具有序列編號4之胺基酸序列作為重鏈可變(VH)領域且具有序列編號5或6之胺基酸序列作為輕鏈可變(VL)領域之抗體等。

【0028】 本揭示之製作抗EGFRviii抗體方法並無特別限制，可使用公知抗體製作方法。例如可使用將具有編碼抗EGFRviii抗體之序列之核酸插入於表現載體並將該表現載體導入宿主細胞而使其表現之方法。

【0029】 <單鏈抗體(scFv)>

本揭示之抗EGFRviii抗體可為單鏈抗體(scFv:single chain variable fragment)。

【0030】 scFv為將抗體之重鏈可變區(VH領域)及輕鏈可變區(VL領域)以肽連接子連結之多肽。scFv一般使用作為後述嵌合抗原受體(CAR)之標靶抗原結合領域。

scFv中，將VH領域及VL領域以肽連接子結合之順序並無特別限制，可為從N末端側起為VH領域、肽連接子、及VL領域之順序，或可為從N末端側起為VL領域、肽連接子、及VH領域之順序。

本揭示之一實施型態中，scFv較佳為從N末端起依序含有上述抗體之輕鏈可變區、連結重鏈可變區及前述輕鏈可變區之肽連接子、及重鏈可變區。

【0031】 scFv中，連結VH領域及VL領域之肽連接子無特別限定，scFv使用一般使用者即可。

肽連接子之例可舉例如連接子15(序列編號41)、連接子25(序列編號42)等，但並不限定於該等。

【0032】 抗EGFRviii抗體為scFv時，上述scFv為選自由下述(I)~(III)所組成的群組之多肽。

(I)含有選自由序列編號12~18及38所組成的群組之胺基酸序列之多肽；

(II)與選自由序列編號12~18及38所組成的群組之胺基酸序列具有70%以上之序列相似度(較佳為80%以上，更佳為90%以上，又更佳為95%以上，更較佳為97%以上之相似度)之胺基酸序列所構成，且具有相對於EGFRviii之結合能之多肽；

(III)選自由序列編號12~18及38所組成的群組之胺基酸序列中的1個或複數個胺基酸突變的胺基酸序列所構成，且具有相對於EGFRviii之結合能之多肽。

【0033】 上述(II)中的序列相似度與上述(a-3)中的序列相似度同義，且較佳態樣亦同。

上述(III)中的「複數個」與上述(a-2)中的「複數個」同義，且較佳態樣亦同。

【0034】 scFv較佳為：

(I)含有序列編號13、15或17之胺基酸序列之多肽；

(II)與序列編號13、15或17之胺基酸序列具有70%以上之序列相似度(較佳為80%以上，更佳為90%以上，又更佳為95%以上，更較佳為97%以上之相似度)之胺基酸序列所構成，且具有相對於EGFRviii之結合能之多肽；以及，

(III)序列編號13、15或17之胺基酸序列中的1個或複數個胺基酸突變的胺基酸序列所構成，且具有相對於EGFRviii之結合能之多肽。

scFv更佳為:

(I)含有序列編號15或17之胺基酸序列之多肽；

(II)與序列編號15或17之胺基酸序列具有70%以上之序列相似度(較佳為80%以上，更佳為90%以上，又更佳為95%以上，更較佳為97%以上之相似度)胺基酸序列所構成，且具有相對於EGFRviii之結合能之多肽；以及

(III)序列編號15或17之胺基酸序列中的1個或複數個胺基酸突變的胺基酸序列所構成，且具有相對於EGFRviii之結合能之多肽。

【0035】 (多肽)

本揭示之多肽較佳為含有標靶抗原結合領域、膜貫通領域、及訊息傳遞領域，且標靶抗原結合領域為上述抗EGFRviii抗體。

【0036】 本揭示之一態樣中，本揭示之多肽較佳為嵌合抗原受體(CAR)。

本說明書中，「嵌合抗原受體(CAR)」為人工嵌合蛋白質，係使源自於特異性識別抗原之抗體之部分與誘導免疫細胞活化之訊息傳遞領域融合。

嵌合抗原受體較佳為含有標靶抗原結合領域、膜貫通領域、及訊息傳遞領域之嵌合蛋白質。標靶抗原結合領域較佳為含有本揭示之抗EGFRviii抗體。

本揭示之多肽為CAR，且多肽所含有標靶抗原結合領域為抗EGFRviii抗體時，有時將其稱為抗EGFRviiiCAR。

又，嵌合蛋白質是指含有源自於2種以上異種蛋白質之序列之蛋白質。

CAR不限定於僅含有上述3個領域者，也包括進一步含有其他領域者。

以下詳細說明本揭示之多肽所含有之各領域。

【0037】 <標靶抗原結合領域(亦稱為標靶抗原結合區)>

「標靶抗原結合領域」是指本揭示之多肽中與標靶抗原結合且位於細胞外之領域。又，細胞的詳細如後述。

例如在導入有嵌合抗原受體(CAR)基因之T細胞(以下稱為「CAR-T細胞」)中，表現的CAR轉移至細胞膜，成為位於細胞外之標靶抗原結合領域及位於細胞內之T細胞活化訊息傳遞領域透過貫通細胞膜之膜貫通領域連結之狀態。CAR-T細胞若與具有標靶抗原作為膜抗原之細胞相接，則標靶抗原結合領域與該標靶抗原結合，藉此T細胞活化訊號從T細胞活化訊息傳遞領域傳達至T細胞內，並活化T細胞。使本揭示之多肽在T細胞以外之細胞中表現時，也可用相同方法或以其為準之方法而活化該細胞。

【0038】 [EGFRviii]

本揭示之多肽中，結合標靶抗原結合領域之標靶抗原為EGFRviii。

EGFRviii為上皮成長因子受體(EGFR)之突變體的一種，一般認為不會於正常細胞中表現。

【0039】 已知EGFRviii會於多形性神經膠質母細胞瘤、神經膠瘤、退行性星狀細胞瘤、髓母細胞瘤、乳癌、非小細胞肺癌、卵巢癌、胰臟癌、腎細胞癌、膀胱癌、攝護腺癌、大腸癌、頭頸部癌、中樞神經系統之癌、皮膚癌、及該等的轉移性癌症等中表現，為癌症治療之標靶標誌的一種。

【0040】 本揭示之多肽之標靶抗原結合領域含有本揭示之抗EGFRviii抗體。因此，前述標靶抗原結合領域含有抗EGFRviii抗體的說明所述之CDR。

又，CDR可以已知的任意CDR定義而決定，例如可使用Kabat、Chothia、AbM、contact、IMGT、Aho、Mrtin (Enhanced Chothia)等的定義。

【0041】 作為標靶抗原結合領域，含有上述抗EGFRviii抗體之單鏈抗體(scFv)之多肽為標靶抗原結合領域的較佳例。為具有與2個相異抗原結合之標靶抗原結合領域之雙重特異性抗體時，可將其中一標靶抗原結合領域作為上述抗EGFRviii抗體。

單鏈抗體(scFv)與上述抗EGFRviii抗體中的scFv同義，較佳態樣亦同。

【0042】 <膜貫通領域(亦稱為跨膜結構域)>

本揭示之多肽較佳為含有膜貫通領域。

本說明書中，「膜貫通領域」是指本揭示之多肽在細胞中表現時，貫通細胞膜而存在且連結細胞外領域及細胞內領域的領域。

膜貫通領域只要為具有貫通細胞膜之功能之多肽，則無特別限定。膜貫通領域可為源自於天然蛋白質者，也可為人為設計者。

源自於天然蛋白質之膜貫通領域可由任意膜結合蛋白質或膜貫通蛋白質取得。膜貫通領域較佳為與相對於標靶抗原結合領域之標靶抗原的結合對應，並將活化訊號傳達至T細胞活化訊息傳遞領域。

【0043】 膜貫通領域並無特別限制，可舉例如T細胞受體之 α 鏈及 β 鏈、CD3 ζ 、CD28、CD3 ϵ 、CD45、CD4、CD5、CD8、CD9、CD16、CD22、CD33、CD37、CD64、CD80、CD86、CD134、CD137、ICOS、CD154、GITR等膜貫通領域。

該等中較佳為CD8之膜貫通領域。

膜貫通領域之蛋白質的來源生物無特別限定，可為人類、老鼠、小鼠、倉鼠、兔及猴等，較佳為人類。該等蛋白質之胺基酸序列可由GenBank等公知序列資料庫獲得。例如人類CD8之胺基酸序列可舉例如登錄為GenBank編號:NM_001768.6者等。膜貫通領域之胺基酸序列可舉例如序列編號19及20之胺基酸序列。

【0044】 又，膜貫通領域可為上述源自於天然蛋白質之膜貫通領域之突變體。

源自於天然蛋白質之膜貫通領域之突變體之例可舉例如以下。

(2a)與源自於天然蛋白質之膜貫通領域之胺基酸序列(例如序列編號19及20)具有70%以上之序列相似度之胺基酸序列所構成，且具有膜貫通能之多肽。

(2b)由源自於天然蛋白質之膜貫通領域之胺基酸序列(例如序列編號19及20)的1個或複數個胺基酸突變的胺基酸序列所構成，且具有膜貫通能之多肽。

【0045】 上述膜貫通領域之胺基酸序列(2a)中，序列相似度只要為70%以上，則無特別限定，較佳為80%以上，更佳為85%以上，又更佳為90%以上，特佳為95%以上。

【0046】 上述膜貫通領域之胺基酸序列(2b)中，「複數個」例如可為2~10個，較佳為2~5個，更佳為2~4個，又更佳為2或3個。又，「突變」可為缺失、取代、附加、及插入之任一者，也可為該等的組合。

【0047】 <訊息傳遞領域(亦稱為訊息傳遞區)>

本揭示之多肽較佳為含有訊息傳遞領域。作為訊息傳遞領域，只要為標靶抗原結合部位(亦即抗EGFRviii抗體)與標靶抗原之EGFRviii結合時可於本揭示之表現多肽之細胞內訊息傳遞之領域即可。又，細胞的詳細如後述。

作為一例，使用T細胞作為細胞時，訊息傳遞領域較佳為T細胞活化訊息傳遞領域。

本說明書中，「訊息傳遞領域」是指本揭示之多肽在細胞中表現時，位於細胞內且將訊號傳達至細胞內之領域。

本說明書中，「訊息傳遞領域」是指本揭示之多肽在細胞中表現時，位於細胞內且將該細胞之活化訊號傳達至細胞內之領域。

T細胞中，若於T細胞受體 (TcellReceptor:TCR) 結合 MHC((Major Histocompatibility Complex；主要組織相容性複合體)·肽複合體，則T細胞活化訊號會透過TCR·CD3複合體傳達至細胞內，並產生各種磷酸化訊號(一次訊息傳遞)。CAR-T細胞中，藉由於標靶抗原結合部位結合抗原，而可在不依存於MHC的相互作用下將一次訊號傳達至T細胞。

又，已知於T細胞之細胞表面上表現之共刺激分子(例如後述CD28、4-1BB等)會在於抗原呈現細胞之細胞表面上表現之各共刺激分子中與特異性配體結合，藉此使共刺激訊號傳達至細胞內並輔助T細胞活化(二次訊息傳遞)。CAR-T細胞中，藉由使該共刺激分子整合到CAR，而可使標靶抗原結合部位結合於抗原，並將二次訊號傳達至T細胞。

本說明書中，「T細胞活化訊息傳遞」包含前述一次訊息傳遞及二次訊息傳遞兩者。又，「T細胞活化訊息傳遞領域」是指與前述一次訊息傳遞及二次訊息傳遞之至少一者相關之蛋白質中與該訊息傳遞相關之細胞內領域。

【0048】 訊息傳遞領域只要為與細胞之活化訊息傳遞相關之蛋白質之細胞活化訊息傳遞領域，則無特別限定。

例如一次訊息傳遞已知與免疫受體酪胺酸活化基序(immunoreceptor tyrosine-based activation motif:ITAM)有關。因此，訊息傳遞領域之例可舉出具有ITAM之蛋白質之細胞活化訊息傳遞領域。

具有ITAM之蛋白質之例可舉例如CD3 ζ 、FcR γ 、FcR β 、CD3 γ 、CD3 δ 、CD3 ϵ 、CD5、CD22、CD79a、CD79b、CD66d等。含有ITAM之訊息傳遞領域為本揭示之多肽所使用細胞活化訊息傳遞領域之較佳例。更佳例可舉出CD3 ζ 等的細胞活化訊息傳遞領域。

【0049】 又，如上述，二次訊息傳遞與共刺激分子有關。因此，訊息傳遞領域之例亦可舉出共刺激分子之訊息傳遞領域。

共刺激分子可舉例如CD2、CD4、CD5、CD8、CD27、CD28、OX40(CD134)、4-1BB(CD137)、ICOS、CD154、HVEM(Herpesvirus entry mediator)、GITR、FcReceptor-associated γ chain等。該等蛋白質之細胞活化訊息傳遞領域亦為本揭示之多肽所使用細胞活化訊息傳遞領域之較佳例。

更佳例可舉出CD28、4-1BB等的細胞活化訊息傳遞領域。

【0050】 上述訊息傳遞領域之蛋白質的來源生物無特別限定，可為人類、老鼠、小鼠、倉鼠、兔及猴等，較佳為人類。又，該等蛋白質之胺基酸序列可由GenBank等公知序列資料庫獲得。

【0051】 例如人類CD3 ζ 之胺基酸序列之例可舉出登錄為GenBank編號:NM_000734.3者等，訊息傳遞領域之胺基酸序列可舉出序列編號25之胺基酸序列。

又，人類CD28之胺基酸序列之例可舉出登錄為GenBank編號:NM_006139.2者等，訊息傳遞領域之胺基酸序列可舉出序列編號26之胺基酸序列。又，人類4-1BB之胺基酸序列之例可舉出登錄為GenBank編號:NM_001561.5者等，訊息傳遞領域之胺基酸序列可舉出序列編號27之胺基酸序列。

【0052】 又，訊息傳遞領域可為上述源自於天然蛋白質之訊息傳遞領域之突變體。源自於天然蛋白質之活化訊息傳遞領域之突變體之例可舉例如以下。

(3a)與源自於天然蛋白質之訊息傳遞領域之胺基酸序列(例如序列編號25~27)具有70%以上之序列相似度之胺基酸序列所構成，且具有細胞活化訊息傳遞能之多肽。

(3b)源自於天然蛋白質之訊息傳遞領域之胺基酸序列(例如序列編號25~27)中的1個或複數個胺基酸突變的胺基酸序列所構成，且具有細胞活化訊息傳遞能之多肽。

【0053】 上述訊息傳遞領域之胺基酸序列(3a)中，序列相似度只要為70%以上，則無特別限定，較佳為80%以上，更佳為85%以上，又更佳為90%以上，特佳為95%以上。

【0054】 上述胺基酸序列(3b)中，「複數個」例如在使用一次訊息傳遞相關之蛋白質者時可為2~30個，較佳為2~20個，更佳為2~10個，又更佳為2~5個。又，例如使用共刺激分子者時，「複數個」可為2~15個，較佳為2~10個，更佳為2~5個，又更佳為2或3個。

又，「突變」可為缺失、取代、附加、及插入之任一者，也可為該等的組合。

【0055】 本揭示之多肽所含有訊息傳遞領域的數目不限定於1個，也可含有複數種之訊息傳遞領域。此時，複數種之訊息傳遞領域可為相同訊息傳遞領域或相異訊息傳遞領域。

本揭示之多肽較佳為含有2個以上訊息傳遞領域。此時，本揭示之多肽所含有訊息傳遞領域較佳為與一次訊息傳遞相關之訊息傳遞領域及與二次訊息傳遞相關之訊息傳遞領域的組合。

具體例可舉出CD3 ζ 與CD28之細胞活化訊息傳遞領域之組合、CD3 ζ 與4-1BB之細胞活化訊息傳遞領域之組合、CD3 ζ 與CD28與4-1BB之細胞活化訊息傳遞領域之組合等。

【0056】 又，組合與一次訊息傳遞相關之訊息傳遞領域及與二次訊息傳遞相關之訊息傳遞領域時，較佳為將與一次訊息傳遞相關之訊息傳遞領域配置於C末端側。

上述具體例中，較佳為將CD3 ζ 之T細胞活化訊息傳遞領域配置於比CD28或4-1BB之T細胞活化訊息傳遞領域更靠C末端側。使用CD28及4-1BB時可為任一配置順序，但可舉出從N末端側起以CD28、4-1BB之順序配置之例。

【0057】 T細胞活化訊息傳遞領域僅使用1個時，較佳為使用與一次訊息傳遞相關之T細胞活化訊息傳遞領域，更佳為使用CD3 ζ 之T細胞活化訊息傳遞領域。

【0058】 [其他領域]

本揭示之多肽可含有上述膜貫通領域、及訊息傳遞領域以外之領域(以下稱為「其他領域」)。其他領域之例可舉出細胞外鉸鏈領域、細胞質領域、間隔領域、信號肽等。

【0059】 -細胞外鉸鏈領域-

本揭示之多肽可含有細胞外鉸鏈領域。

本說明書中，「細胞外鉸鏈領域」是指連結細胞外之標靶抗原結合領域與膜貫通領域之領域。細胞外鉸鏈領域可視為膜貫通領域的一部分。

細胞外鉸鏈領域只要為可連結標靶抗原結合領域與膜貫通領域者，則無特別限定。構成細胞外鉸鏈領域之蛋白質可為源自於天然蛋白質者，也可為人為設計者。

細胞外鉸鏈領域例如可以1個~100個左右之胺基酸，較佳為以10個~70個左右之胺基酸構成。細胞外鉸鏈領域較佳為不會妨礙標靶抗原結合領域之EGFRviii結合能且不會妨礙訊息傳遞領域之訊息傳遞者。

【0060】 細胞外鉸鏈領域可舉例如CD8、CD28、CD4等細胞外鉸鏈領域。又，細胞外鉸鏈領域可使用免疫球蛋白(例如IgG4等)之鉸鏈領域。細胞外鉸鏈領域較佳為CD8之細胞外鉸鏈領域。

【0061】 上述細胞外鉸鏈領域之蛋白質的來源生物無特別限定，可為人類、老鼠、小鼠、倉鼠、兔及猴等，較佳為人類。又，構成該等細胞外鉸鏈領域之蛋白質之胺基酸序列可由GenBank等公知序列資料庫獲得。人類CD8之胺基酸序列之例可舉出上述者。

細胞外鉸鏈領域之胺基酸序列可舉例如序列編號21及22之胺基酸序列。

【0062】 又，細胞外鉸鏈領域可為上述源自於天然蛋白質之細胞外鉸鏈領域之突變體。源自於天然蛋白質之細胞外鉸鏈領域之突變體之例可舉例如以下。

(4a)與源自於天然蛋白質之細胞外鉸鏈領域之胺基酸序列(例如序列編號21及22)具有70%以上之序列相似度之胺基酸序列所構成之多肽。

(4b)源自於天然蛋白質之細胞外鉸鏈領域之胺基酸序列(例如序列編號21及22)中的1個或複數個胺基酸突變的胺基酸序列所構成之多肽。

【0063】 上述細胞外鉸鏈領域之胺基酸序列(4a)中，序列相似度只要為70%以上，則無特別限定，較佳為80%以上，更佳為85%以上，又更佳為90%以上，特佳為95%以上。

【0064】 上述細胞外鉸鏈領域之胺基酸序列(4b)中，「複數個」例如可為2~20個，較佳為2~15個，更佳為2~10個，又更佳為2~5個。又，「突變」可為缺失、取代、附加、及插入之任一者，也可為該等的組合。

【0065】 -間隔領域-

本揭示之多肽中，上述標靶抗原結合領域、膜貫通領域、訊息傳遞領域等各領域可透過間隔領域而連結。

本說明書中，「間隔領域」表示連結蛋白質之2個功能領域(區域)之短肽。間隔領域無特別限定，使用嵌合蛋白質製作一般使用者即可。

間隔領域之長度可舉出1~100胺基酸，較佳為10~50胺基酸。間隔領域之例可舉出甘氨酸-絲胺酸連續序列等。

【0066】 -信號肽-

本揭示之多肽可含有信號肽。

本說明書中，「信號肽」表示指示膜蛋白質或分泌蛋白質的局部化之肽。信號肽一般為存在於膜蛋白質之N末端之5個~60個左右之胺基酸所構成之肽，信號肽會在局部化結束之成熟蛋白質被去除。

【0067】 本揭示之多肽所含有信號肽較佳為表示指示對細胞膜之局部化之信號肽，更佳為膜蛋白質之信號肽。

信號肽之例可舉出T細胞受體之 α 鏈及 β 鏈、CD3 ζ 、CD28、CD3 ϵ 、CD45、CD4、CD5、CD8、CD9、CD16、CD22、CD33、CD37、CD64、CD80、CD86、CD134、CD137、ICOS、CD154、GITR、免疫球蛋白重鏈、免疫球蛋白輕鏈等信號肽。

信號肽之胺基酸序列之具體例可舉出序列編號23及24之胺基酸序列。

【0068】 本揭示之多肽中，上述各領域較佳為從N末端起依序配置標靶抗原結合領域、膜貫通領域、及訊息傳遞領域。該等各領域可互相直接連結，也可透過其他領域或隔片序列等而連結。

【0069】 本揭示之多肽含有細胞外鉸鏈領域時，細胞外鉸鏈領域較佳為配置於標靶抗原結合領域與膜貫通領域之間。

又，本揭示之多肽含有信號肽時，信號肽較佳為配置於多肽之N末端。

【0070】 本揭示之多肽之具體例可舉出包含含有抗EGFRviii抗體之scFv之標靶抗原結合領域、CD8之膜貫通領域(或其突變體)、CD28之細胞活化訊息傳遞領域(或其突變體)、4-1BB之T細胞活化訊息傳遞領域(或其突變體)、及CD3 ζ 之細胞活化訊息傳遞領域(或其突變體)之多肽。

其他較佳例可舉出包含含有抗EGFRviii之scFv之標靶抗原結合領域、CD8之細胞外鉸鏈領域(或其突變體)、CD8之膜貫通領域(或其突變體)、CD28之細胞活化訊息傳遞領域(或其突變體)、4-1BB之細胞活化訊息傳遞領域(或其突變體)、及CD3 ζ 之T細胞活化訊息傳遞領域(或其突變體)之CAR。

其他較佳例可舉出包含含有抗EGFRviii之scFv之標靶抗原結合領域、CD8之細胞外鉸鏈領域(或其突變體)、CD8之膜貫通領域(或其突變體)、4-1BB之細胞活化訊息傳遞領域(或其突變體)、及CD3 ζ 之細胞活化訊息傳遞領域(或其突變體)之CAR。

【0071】 該本揭示之多肽(較佳為CAR)可舉例如包含含有選自由序列編號12~18及38所組成的群組之胺基酸序列之scFv之CAR。

【0072】 (細胞)

本揭示之細胞較佳為本揭示之表現多肽之細胞。

【0073】 本揭示之細胞較佳為表現上述多肽(以下方便上稱為「抗EGFRviiiCAR」，但上述多肽並不限定於CAR)。

表現EGFRviii之細胞(EGFRviii表現細胞)中，EGFRviii大量存在於細胞表層。推測為若本揭示之細胞與表現EGFRviii之細胞相接，藉由抗EGFRviiiCAR之標靶抗原結合領域與EGFRviii表現細胞表層之EGFRviii結合而活化本揭示之細胞，釋出細胞毒性顆粒或產生細胞激素，藉由該等細胞毒性顆粒或細胞激素而破壞EGFRviii表現細胞。

【0074】 本揭示之細胞較佳為哺乳動物細胞。哺乳動物細胞例如可為人類細胞、或老鼠、小鼠、牛、羊、馬、犬、豬、猴等非人類哺乳動物細胞。該等中，哺乳動物細胞較佳為人類細胞。

細胞之種類無特別限定，可廣為使用可通過血管到達癌組織之細胞。可舉例如從血液、骨髓液、脾臟、胸腺、淋巴結等採取之細胞；浸潤於原發性腫瘤、轉移性腫瘤、癌性腹水等癌組織之免疫細胞、間葉系幹細胞等。

本揭示中，「免疫細胞」是指在活體中負責免疫功能之細胞。又，免疫細胞有時也稱為免疫負責細胞。免疫細胞較佳為從活體分離之細胞。免疫細胞可舉例如T細胞、自然殺手細胞(NK細胞)、B細胞等淋巴球系細胞、單核球、巨噬細胞、

樹突狀細胞等抗原呈現細胞、嗜中性球、嗜酸性球、嗜鹼性球、肥胖細胞等顆粒球等。

更具體而言適合使用從末梢血分離之末梢血單核球等。

末梢血單核球所含有細胞中較佳為作用細胞，例如可使用T細胞及其前驅細胞作為作用細胞。T細胞之種類無特別限定，可為 $\alpha\beta$ T細胞、 $\gamma\delta$ T細胞、CD8陽性T細胞、細胞毒性T細胞、CD4陽性T細胞、輔助型T細胞、記憶型T細胞、初始T細胞、腫瘤浸潤T細胞、自然殺手T細胞等任一T細胞。

該等中，T細胞更佳為CD8陽性T細胞或細胞毒性T細胞。

【0075】 <<IL-7及CCL19>>

本揭示之細胞除了抗EGFRviiiCAR以外較佳為進一步表現介白素(Interleukin:IL)-7(IL-7)及趨化因子(C-C基序)配體19(Chemokine (C-Cmotif) Ligand19:CCL19)之至少一者。

本揭示之細胞較佳為表現(i)抗EGFRviiiCAR、(ii)IL-7及CCL19之至少一者之細胞，更佳為表現抗EGFRviiiCAR、IL-7、CCL19之細胞。前述IL-7及/或CCL19較佳為外源性，亦即從外源性核酸表現。

【0076】 IL-7為T細胞生存必須之細胞激素，是藉由骨髓、胸腺、淋巴器官、組織之基質細胞等非造血細胞產生，但幾乎無法確認到T細胞的產生。

【0077】 另一方面，CCL19主要是從淋巴結之樹突狀細胞或巨噬細胞產生，具有透過其受體之CC趨化因子受體7(Chemokine (C-Cmotif) Receptor7:CCR7)產生T細胞、B細胞、成熟樹突狀細胞的遷移之功能。

【0078】 IL-7及CCL19的來源生物無特別限定，可為人類、老鼠、小鼠、倉鼠、兔及猴等，較佳為人類。又，該等蛋白質之胺基酸序列可由GenBank等公知序列資料庫獲得。

人類IL-7之胺基酸序列之例可舉出登錄為GenBank編號:NM_000880.3(序列編號28)者等。又，人類CCL19之胺基酸序列之例可舉出登錄為GenBank編號:NM_006274.2(序列編號29)者等。

又，IL-7及CCL19具有信號肽，信號肽在成熟蛋白質中被去除。

例如序列編號28之人類IL-7之胺基酸序列中，1位~25位之序列為信號肽。

又，例如序列編號29之人類CCL19之胺基酸序列中，1位~21位之序列為信號肽。

【0079】 又，IL-7及CCL19可為上述天然蛋白質之突變體。IL-7之突變體之例可舉例如以下。

(6a)與天然IL-7之胺基酸序列(例如序列編號28)具有70%以上之序列相似度之胺基酸序列所構成，且具有促進T細胞之免疫功能之功能之多肽。

(6b)天然IL-7之胺基酸序列(例如序列編號28)中的1個或複數個胺基酸突變的胺基酸序列所構成，且具有促進T細胞之免疫功能之功能之多肽。

【0080】 又，CCL19之突變體之例可舉例如以下。

(7a)與天然CCL19之胺基酸序列(例如序列編號29)具有70%以上之序列相似度之胺基酸序列所構成，且具有促進T細胞之免疫功能之功能之多肽。

(7b)天然CCL19之胺基酸序列(例如序列編號29)中的1個或複數個胺基酸突變的胺基酸序列所構成，且具有促進T細胞之免疫功能之功能之多肽。

【0081】 又，「促進T細胞之免疫功能之功能」是指維持及/或促進T細胞之生存、增殖、細胞傷害活性、遷移活性、對腫瘤組織之浸潤活性等的功能。

上述(6a)及(7a)中，序列相似度只要為70%以上，則無特別限定，較佳為80%以上，更佳為85%以上，又更佳為90%以上，特佳為95%以上。

又，上述(6b)及(7b)中，「複數個」例如可為2個~30個，較佳為2個~20個，更佳為2個~10個，又更佳為2個~5個。

又，「突變」可為缺失、取代、附加、及插入之任一者，也可為該等的組合。

【0082】 又，IL-7及CCL19之突變體可為將該等蛋白質之信號肽變更為其他信號肽者，也可為去除信號肽者。較佳為IL-7及CCL19之突變體具有分泌蛋白質之信號肽並分泌至細胞外。

【0083】 本揭示之細胞為經分離之細胞時，係表現抗EGFRviiiCAR、選自由IL-7及CCL19所組成的群組至少一者，較佳為從外源性核酸表現，藉此促進T細胞之免疫功能，可為相對於EGFRviii表現細胞之細胞傷害活性、對腫瘤組織之浸潤、或腫瘤微細環境中的生存能力優異的細胞。

本揭示之細胞(較佳為免疫細胞)可進一步表現IL-15、CCL21、IL-2、IL-4、IL-12、IL-13、IL-17、IL-18、IP-10、Interferon- γ 、MIP-1alpha、GM-CSF、M-CSF、TGF-beta、TNF-alpha等其他免疫功能控制因子，但上述其他免疫控制因子較佳為IL-12以外之免疫功能控制因子。又，該等其他免疫控制因子可從編碼個別因子之內在性核酸表現，也可從編碼個別因子之外源性核酸表現。

【0084】 一般而言，於細胞導入外來基因使其強制表現時，有外來基因數目越多則表現率降低之傾向。因此，強制表現抗EGFRviiiCAR以外IL-7及CCL19等時，有抗EGFRviiiCAR之表現率降低之虞。但後述實施例所示，若使用選自由上述(a-1)~(a-3)所組成的群組抗EGFRviii抗體，則可以充分高比例表現EGFRviiiCAR。充分高表現率例如表示20%以上、25%以上、或30%以上之表現率。

【0085】 又，本揭示之細胞除了抗EGFRviiiCAR以外可為表現自殺基因者。本揭示之細胞可藉由表現自殺基因而視需要於本揭示之細胞中誘導細胞凋亡。

自殺基因無特別限定，可使用公知者。例如自殺基因可舉出單純疱疹病毒之胸苷激酶(HSV-TK)基因，誘導性凋亡蛋白酶9(inducible caspase9)基因等。表現HSV-TK之細胞可藉由與更昔洛韋(Ganciclovir)共存而誘導細胞凋亡。

又，表現誘導性凋亡蛋白酶9之細胞可藉由與AP1903等二聚物誘導化合物(chemical induction of dimerization:CID)共存而誘導細胞凋亡。

自殺基因之胺基酸序列可由GenBank等公知序列資料庫獲得。又，也可利用含有市售自殺基因之載體等的序列。

【0086】 本揭示之細胞較佳為含有抗EGFRviiiCAR。

本揭示之細胞較佳為含有抗EGFRviiiCAR、以及選自由IL-7及CCL19所組成的群組至少一者之細胞，更佳為含有抗EGFRviiiCAR、IL-7、及CCL19之細胞，也可為含有抗EGFRviiiCAR、IL-7、CCL19、及自殺基因之細胞。前述IL-7及CCL19分別較佳為從自行編碼之外源性核酸(從細胞外導入之載體等)表現。

【0087】 本揭示之細胞可藉由將後述之含有編碼抗EGFRviiiCAR之鹼基序列之聚核苷酸或載體導入細胞而可獲得。

【0088】 (聚核苷酸)

本揭示之聚核苷酸較佳為含有編碼上述多肽之鹼基序列。

【0089】 本揭示之聚核苷酸只要為含有編碼抗EGFRviiiCAR之鹼基序列者，則無特別限定。抗EGFRviiiCAR如上述[嵌合抗原受體(抗EGFRviiiCAR)]所記載。

本揭示之聚核苷酸較佳為含有編碼上述[嵌合抗原受體(抗EGFRviiiCAR)]所揭示之抗EGFRviiiCAR之胺基酸序列之鹼基序列者。

【0090】 <鹼基序列>

例如編碼標靶抗原結合領域之鹼基序列可舉出編碼抗EGFRviii抗體之scFv之鹼基序列。

更具體而言可舉例如含有編碼序列編號1或4之胺基酸序列之鹼基序列、及編碼序列編號2、3、5或6之胺基酸序列之鹼基序列者。

編碼序列編號4之胺基酸序列之鹼基序列可舉例如序列編號8之鹼基序列。又，編碼序列編號6之胺基酸序列之鹼基序列可舉例如序列編號7之鹼基序列。

【0091】 編碼抗EGFRviii抗體之scFv之鹼基序列較佳為以編碼肽連接子之鹼基序列連結。肽連接子如上述「嵌合抗原受體」所記載。例如編碼上述所例示連接子15之鹼基序列可舉例如序列編號43之鹼基序列。又，編碼連接子25之鹼基序列可舉例如序列編號44之鹼基序列。

【0092】 編碼抗EGFRviii抗體之scFv之鹼基序列之具體例可舉出序列編號9及10之鹼基序列等。

【0093】 編碼標靶抗原結合領域之鹼基序列較佳為因應導入之細胞之生物種而使密碼子最佳化，導入人類細胞時較佳為使人類密碼子最佳化。

【0094】 又，編碼膜貫通領域及訊息傳遞領域之鹼基序列可由GenBank等公知序列資料庫獲得。又，上述多肽(較佳為EGFRviiiCAR)含有細胞外鉸鏈領域等其他領域時，編碼該其他領域之鹼基序列也可由GenBank等公知序列資料庫獲得。

例如使用人類CD8之膜貫通領域作為膜貫通領域時，編碼人類CD8之鹼基序列可舉例如登錄為GenBank編號:NM_001768.6者等，編碼膜貫通領域之鹼基序列可舉例如序列編號45之鹼基序列。

又，例如使用人類CD3 ζ 、人類CD28、人類4-1BB之T細胞活化訊息傳遞領域作為T細胞活化訊息傳遞領域時，編碼人類CD3 ζ 、人類CD28，及人類4-1BB之鹼基序列分別可舉出登錄為GenBank編號:NM_000734.3、NM_006139.2、及NM_001561.5者等，編碼人類CD3 ζ 、人類CD28、及人類4-1BB之T細胞活化訊息傳遞領域之鹼基序列分別可舉例如序列編號46~48之鹼基序列。

【0095】 編碼上述各領域之鹼基序列不限定於公知者，只要為編碼上述各領域之鹼基序列，則可為任何序列。藉由基因編碼的簡併而存在複數與1個胺基酸對應之密碼子。因此會存在大量編碼相同之胺基酸序列之鹼基序列。編碼上述各領域之鹼基序列只要編碼該等領域，則可為藉由基因編碼的簡併而產生的複數鹼基序列之任一者。

編碼上述各領域之鹼基序列較佳為因應導入細胞之生物種而使密碼子最佳化，導入人類細胞時較佳為使人類密碼子最佳化。

又，編碼上述各領域之鹼基序列可為編碼源自於天然蛋白質之各領域之突變體者。各領域之突變體如上述[嵌合抗原受體(抗EGFRviiiCAR)]所記載。

【0096】 編碼本揭示之多肽(抗EGFRviiiCAR)之各領域之鹼基序列較佳為從5'側起依序配置編碼標靶抗原結合領域之鹼基序列、編碼膜貫通領域之鹼基序列、及編碼訊息傳遞領域之鹼基序列。

使用信號肽、細胞外鉸鏈領域等時，較佳為將編碼信號肽之鹼基序列配置於編碼標靶抗原結合領域之鹼基序列之5'側，並將編碼細胞外鉸鏈領域之鹼基序列配置於編碼標靶抗原結合領域之鹼基序列與編碼膜貫通領域之鹼基序列之間。

編碼該等領域之鹼基序列可直接連結，也可透過編碼間隔領域之鹼基序列連結。

間隔領域如上述[嵌合抗原受體(抗EGFRviiiCAR)]所記載。

【0097】 上述多肽為抗EGFRviiiCAR時，編碼抗EGFRviiiCAR之鹼基序列之具體例可舉出序列編號11所示鹼基序列等。

【0098】 本揭示之聚核苷酸可將編碼上述多肽(較佳為抗EGFRviiiCAR)之各領域之鹼基序列所構成之聚核苷酸直接或透過隔片序列連結藉此而獲得。

編碼上述多肽之各領域之聚核苷酸可根據各領域之鹼基序列用公知方法藉由化學合成而取得。

又，將從T細胞等萃取之DNA、從T細胞等萃取之RNA反轉錄所獲得的cDNA作為模板，藉由PCR法、LAMP法、TRC法等等的等溫增幅法等，而可將編碼各領域之聚核苷酸增幅並取得。

如上述方式獲得之編碼各領域之聚核苷酸也可在轉譯後不失去各領域之功能之範圍內進行取代、缺失、附加、插入等改變。

【0099】 本揭示之聚核苷酸除了編碼抗EGFRviiiCAR之鹼基序列以外也可含有啟動子、強化子、聚A (Poly A)附加訊號、終止子等調控序列、編碼其他蛋白質之鹼基序列等。

【0100】 其他蛋白質可舉例如IL-7及CCL19等。編碼該等蛋白質之鹼基序列可由GenBank等公知序列資料庫獲得。

例如使用人類IL-7時，人類編碼IL-7之鹼基序列可舉出登錄為GenBank編號:NM_002190.2(序列編號49)者等。又，使用人類CCL19時，人類編碼CCL19之鹼基序列之例可舉出登錄為GenBank編號:NM_006274.2(序列編號50)者等。

又，編碼該等蛋白質之鹼基序列不限定於公知者，只要為編碼該等蛋白質之鹼基序列則可為任何序列，也可為藉由基因編碼的簡併而產生之複數鹼基序列之任一者。編碼該等蛋白質之鹼基序列較佳為因應導入細胞之生物種而使密碼子最佳化，導入人類細胞時較佳為使人類密碼子最佳化。

又，編碼該等蛋白質之鹼基序列可為編碼天然IL-7及天然CCL19之突變體者。該等突變體如上述[表現抗EGFRviiiCAR之細胞(抗EGFRviiiCAR表現細胞)]所記載。

【0101】 又，其他蛋白質可舉出自殺基因。自殺基因如上述[表現抗EGFRviiiCAR之細胞(抗EGFRviiiCAR表現細胞)]所記載。

編碼自殺基因之鹼基序列可由GenBank等公知序列資料庫獲得。又，可利用市售含有自殺基因之載體等序列。

【0102】 本揭示之聚核苷酸含有編碼其他蛋白質之鹼基序列時，編碼抗EGFRviiiCAR之鹼基序列與編碼該其他蛋白質之鹼基序列之間也可介置有編碼2A肽等自我剪切型肽之鹼基序列、IRES(internal ribozyme entrysite)序列等。

又，其他蛋白質為2個以上時，也可在該其他蛋白質之間介置有自我剪切型肽、IRES等。藉由介置該等序列而可由1個啟動子獨立表現複數蛋白質。

【0103】 2A肽可舉例如微小核糖核酸病毒、輪狀病毒、昆蟲病毒、口蹄疫病毒、錐蟲病病毒等2A肽。

具體例可舉出序列編號40所示之微小核糖核酸病毒之2A肽(F2A)之胺基酸序列。編碼2A肽之鹼基序列較佳為因應導入細胞之生物種而使密碼子最佳化，導入人類細胞時較佳為使人類密碼子最佳化。2A肽之切斷位置之胺基酸序列示於序列編號39，但也可以在C末端之脯胺酸與其一N末側之甘氨酸之間切斷的形式轉譯蛋白質。

【0104】 又，本揭示之聚核苷酸可為每個編碼上述多肽(較佳為抗EGFRviiiCAR)之鹼基序列及編碼其他蛋白質之鹼基序列之蛋白質編碼序列都具有啟動子、強化子、聚A附加訊號、終止子等調控序列者。又，可為一部分之蛋白質編碼序列具有獨立調控序列，其他蛋白質編碼序列透過2A肽、IRES等連結並具有共通之調控序列者。

【0105】 (載體)

本揭示之載體較佳為含有編碼上述多肽之鹼基序列。上述聚核苷酸可為載體之形態。

載體之種類無特別限定，可舉出一般使用之表現載體等。

載體可為直鏈狀或環狀，可為質體等非病毒載體、或病毒載體、或轉位子之載體。

載體可舉例如病毒載體、質體載體、游離型載體、人工染色體載體等。

【0106】 病毒載體可舉例如仙台病毒載體、反轉錄病毒(包括慢病毒)載體、腺病毒載體、腺相關病毒載體、疱疹病毒載體、痘瘡病毒載體、痘病毒載體、小兒麻痺病毒載體、辛得比斯病毒載體、炮彈病毒載體、副黏液病毒載體、正黏液病毒載體等。

【0107】 質體載體可舉例如pA1-11、pXT1、pRc/CMV、pRc/RSV、pcDNA1/Neo等動物細胞表現用質體載體。

【0108】 游離型載體為可在染色體外自主複製之載體。游離型載體可舉例如含有源自於EBV(EV病毒)、SV40(Simianvirus40)等自主複製所需之序列作為載體要素含有之載體。自主複製所需之載體要素具體而言可舉出編碼複製開始點及與複製開始點結合並控制複製之蛋白質之基因。

例如EBV可舉出複製開始點oriP及EBNA-1基因，SV40可舉出複製開始點ori及SV40LT基因。

【0109】 人工染色體載體可舉例如YAC(Yeast artificial chromosome)載體、BAC(Bacterial artificial chromosome)載體、PAC(P1-derived artificial chromosome)載體等。

【0110】 本揭示之載體的較佳例可舉出病毒載體，更佳例可舉出反轉錄病毒載體。

反轉錄病毒載體可舉例如pMSGV1載體(Tamada K et al., Clin Cancer Res 18:6436-6445(2012))或pMSCV載體(Takara Bio公司製)。藉由使用反轉錄病毒載體而可使載體中之基因整合到主體細胞之基因組，可在主體細胞中長期間安定表現。

【0111】 本揭示之載體除了含有上述[含有編碼抗EGFRviiiCAR之鹼基序列之聚核苷酸]所記載之鹼基序列以外，可含有編碼複製開始點及與複製開始點結合並控制複製之蛋白質之鹼基序列、編碼藥劑耐性基因、報告基因等標誌基因之鹼基序列等。

【0112】 編碼本揭示之多肽(較佳為抗EGFRviiiCAR)之鹼基序列較佳為以在適當啟動子之控制下表現之方式配置於載體內。又，載體含有編碼其他蛋白質之鹼基序列時，該等鹼基序列亦較佳為在以適當啟動子之控制下表現之方式配置於載體內。

啟動子可舉例如SR α 啟動子、SV40初期啟動子、反轉錄病毒之LTR、CMV(巨細胞病毒)啟動子、RSV(勞氏肉瘤病毒)啟動子、HSV-TK(單純疱疹病毒胸苷激酶)啟動子、EF1 α 啟動子、金屬硫蛋白啟動子、熱衝擊啟動子等。

又，也可併用人類CMV之IE基因之強化子及啟動子。作為一例可舉出CAG啟動子(包括巨細胞病毒強化子及雞 β -肌動蛋白啟動子及 β -球蛋白基因之聚A訊號部位)等。又，如上述[含有編碼抗EGFRviiiCAR之鹼基序列之聚核苷酸]所記載，可於各蛋白質編碼序列間配置編碼自我剪切型肽之鹼基序列或IRES並在共通之啟動子之控制下轉印。

【0113】 本揭示之載體較佳為除了含有編碼上述多肽(較佳為抗EGFRviiiCAR)之鹼基序列以外進一步含有編碼IL-7之鹼基序列及編碼CCL19之鹼基序列之至少一者，更佳為除了含有編碼抗EGFRviiiCAR之鹼基序列以外進一步含有編碼IL-7之鹼基序列及編碼CCL19之鹼基序列。

載體較佳為含有與適當啟動子功能性連結之編碼抗EGFRviiiCAR之鹼基序列，更佳為含有編碼上述多肽(較佳為抗EGFRviiiCAR)之鹼基序列、編碼IL-7之鹼基序列、及編碼CCL19之鹼基序列透過編碼自我剪切型肽之鹼基序列或IRES連結之鹼基序列，且該鹼基序列與適當啟動子功能性連結。

【0114】 <<載體所含有之鹼基序列之組合>>

載體所含有之鹼基序列之組合並無特別限制，可將編碼上述多肽(較佳為抗EGFRviiiCAR)之鹼基序列、編碼IL-7之鹼基序列及編碼CCL19之鹼基序列分別載於個別的載體並導入細胞。又，可將由該等鹼基序列所選擇之2個以上鹼基序列組合後載入相同載體並導入細胞。

例如表現本揭示之多肽、IL-7及CCL19時，可將編碼個別之鹼基序列載於其他載體並導入細胞，也可將載有編碼本揭示之多肽之鹼基序列及編碼IL-7之鹼基序列之載體以及載有編碼CCL-19之鹼基序列之載體等2種類的載體導入細胞，也可將載有編碼本揭示之多肽之鹼基序列及編碼CCL19之鹼基序列之載體以及載有編碼IL-7之鹼基序列之載體等2種類的載體導入細胞，也可將載有編碼本揭示之多肽之鹼基序列及編碼IL-7之鹼基序列之載體以及載有編碼本揭示之多肽之鹼基序列及編碼CCL19之鹼基序列之載體等2種類的載體導入細胞，也可將載有編碼本揭示之多肽之鹼基序列、編碼IL-7之鹼基序列，及編碼CCL19之鹼基序列之1種類的載體導入細胞。

【0115】 又，本說明書中，「與啟動子功能性連結」是指以在啟動子之控制下表現之方式與啟動子的下流連結。前述例中，編碼本揭示之多肽之鹼基序列、編碼IL-7之鹼基序列、及編碼CCL19之鹼基序列之配置順序無特別限定，可為任意配置順序。

【0116】 (表現多肽之細胞之製造方法)

本揭示之表現多肽之細胞之製造方法(以下稱為「細胞之製造方法」)較佳為包括將上述聚核苷酸導入細胞之步驟。又，本揭示之表現多肽之細胞之製造方法較佳為包括將上述聚核苷酸或載體導入細胞之步驟。

【0117】 將上述聚核苷酸或載體導入細胞之方法無特別限定，可使用公知方法。可舉例如病毒傳染法、轉染法、顯微注射法、鈣磷酸法、DEAE-聚葡萄糖法、電穿孔法、使用轉位子之方法、基因槍法等。

【0118】 又，細胞之製造方法中使用載體為反轉錄病毒載體時，可根據載體所具有之LTR序列及包裝訊號序列選擇適當包裝細胞，並使用其調製反轉錄病毒粒子。

包裝細胞可舉例如PG13、PA317、GP+E-86、GP+envAm-12、Psi-Crip等。又，也可使用轉染效率較高之293細胞或293T細胞作為包裝細胞。

各種反轉錄病毒載體及該載體之包裝可使用之包裝細胞有市售品，故可使用該等市售品。例如可使用GP2-293細胞(Takara Bio股份有限公司製)、Plat-GP細胞(COSMO BIO股份有限公司製)、PG13細胞(ATCC CRL-10686)、PA317細胞(ATCC CRL-9078)等，亦可使用Retrovirus packaging Kit Eco(Takara Bio股份有限公司製)等市售套組。

【0119】 於本揭示之表現多肽之細胞中表現IL-7、CCL19、自殺基因等其他外來蛋白質時，可使編碼該等其他蛋白質之鹼基序列含有於含有編碼本揭示之多肽(較佳為抗EGFRviiiCAR)之鹼基序列之載體，也可含有於其他載體。編碼其他蛋白質之鹼基序列含有於其他載體時，可將該載體與含有編碼本揭示之多肽(較佳為抗EGFRviiiCAR)之鹼基序列之載體同時或分別地導入細胞。

【0120】 又，可將含有編碼本揭示之多肽之鹼基序列之聚核苷酸使用公知基因編輯技術等在適當啟動子之控制下表現並整合於細胞之基因組，藉此可製造本揭示之表現多肽之細胞。

基因編輯技術可舉例如使用鋅指核酸酶、TALEN(類轉錄活化因子核酸酶)、CRISPR(Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeat)-Cas系統、PPR(pentatricopeptide repeat)等內核酸酶之技術。

在本揭示之表現多肽之細胞中表現其他外來蛋白質時，同樣地可使用基因編輯技術等將含有編碼其他外來蛋白質之鹼基序列之聚核苷酸在適當啟動子之控制下表現並整合於細胞之基因組。可舉例如將含有與適當啟動子功能性連結之編碼本揭示之多肽(或其他蛋白質)之鹼基序列之聚核苷酸整合於細胞基因組之非編碼領域等之方法；以及將含有編碼本揭示之多肽(或其他蛋白質)之鹼基序列之聚核苷酸整合於細胞基因組之內在性啟動子的下流之方法等。

內在性啟動子可舉例如TCR α 、TCR β 之啟動子等。

【0121】 -表現的確認方法-

將含有編碼本揭示之多肽之鹼基序列之聚核苷酸或載體導入細胞後，該細胞中的上述多肽之表現可藉由流式細胞分析技術、RT-PCR、北方印漬術、西方印漬術、ELISA、螢光免疫染色等公知方法確認。又，IL-7及CCL19等其他外來蛋白質之表現同樣地可藉由公知方法確認。

【0122】 (醫藥組成物)

本揭示之醫藥品組成物較佳為含有上述細胞。

本揭示之表現多肽之細胞相對於表現EGFRviii之細胞顯示特別的細胞傷害活性。因此，上述表現多肽之細胞可用於治療或預防上述表現多肽之細胞之相關疾病。EGFRviii可在包括肺癌、神經母細胞瘤、神經膠瘤、黑色素瘤、惡性中皮瘤、骨髓瘤等多種腫瘤細胞表現，故含有上述表現多肽之細胞之醫藥組成物可利用作為用以治療或預防腫瘤之醫藥組成物。

腫瘤可為骨組織、軟骨組織、脂肪組織、筋組織、血管組織及造血組織之任一者所產生者。腫瘤可舉例如神經膠瘤、黑色素瘤、惡性中皮瘤、肺癌、胰癌、頭頸部癌、肝癌、子宮癌、膀胱癌、膽道癌、食道癌、睪丸腫瘤、甲狀腺癌、腦腫瘤、攝護腺癌、大腸癌、腎癌、卵巢癌、乳癌、腺癌、扁平上皮癌、腺扁平上皮癌、未分化癌、大細胞癌、小細胞癌、皮膚癌、陰道癌、頸部癌、脾臟癌、氣

管癌、支氣管癌、小腸癌、胃癌、膽囊癌、睪丸癌等癌；骨肉瘤、軟骨肉瘤、尤文氏肉瘤、惡性血管內皮瘤、惡性神經鞘瘤、軟組織肉瘤等肉瘤；神經母細胞瘤、肝母細胞瘤、髓母細胞瘤、腎母細胞瘤、胰母細胞瘤、胸膜肺母細胞瘤、網膜母細胞瘤等母細胞瘤；胚細胞瘤；淋巴瘤、白血病、骨髓瘤等血液癌等，但並不限定於該等。

【0123】 尤其，本揭示之醫藥組成物適合作為用以治療或預防EGFRviii表現之腫瘤之醫藥組成物。

腫瘤是否表現EGFRviii例如可藉由使用抗EGFRviii抗體等之公知方法確認。

確認EGFRviii之表現之公知方法可舉例如流式細胞分析技術、ELISA、免疫染色、螢光免疫染色等。

【0124】 除了本揭示之多肽以外，表現IL-7及CCL19之任一者或兩者(較佳為從外源性核酸表現)之細胞只要為表現EGFRviii之腫瘤，則相對於固形腫瘤也可發揮較強的細胞傷害活性。因此，含有本揭示之多肽、以及表現IL-7及CCL19之任一者或兩者之細胞之醫藥組成物特別適合用於表現EGFRviii之固形腫瘤。因此，含有本揭示之多肽、以及表現IL-7及CCL19之任一者或兩者之細胞之用以治療或預防固形腫瘤之醫藥組成物為本揭示之醫藥組成物的較佳例。

「固形腫瘤」是指從造血系組織產生之血液癌以外之腫瘤，包括上皮細胞癌及非上皮細胞癌。

【0125】 本揭示之醫藥組成物除了含有本揭示之表現多肽之細胞以外，也可含有藥學上可容許之擔體等其他成分。

其他成分除了藥學上可容許之擔體以外，可舉出細胞激素等T細胞活化因子、免疫活化劑、免疫檢查點阻礙劑、其他表現CAR之細胞、抗炎劑等，但並不

限定於該等。藥學上可容許之擔體可舉出細胞培養培養基、生理食鹽水、磷酸緩衝液、檸檬酸緩衝液等。

【0126】 本揭示之醫藥組成物可藉由公知方法投藥，較佳為藉由注射或輸注投藥至患者。投藥路徑較佳為靜脈內投藥，但不限定於此，也可藉由腫瘤內注入等投藥。

【0127】 本揭示之醫藥組成物可含有治療有效量之本揭示之表現多肽之細胞。

本說明書中，「治療有效量」是指有效治療或預防疾病之藥劑量。治療有效量可因應投藥對象之疾病之狀態、年齡、性別、及體重等而改變。本揭示之醫藥組成物中，上述表現多肽之細胞之治療有效量例如為上述表現多肽之細胞可抑制腫瘤增殖的量，較佳為使腫瘤縮小的量。

【0128】 本揭示之醫藥組成物之投藥量及投藥間隔可因應投藥對象之年齡、性別及體重等、疾病種類、進行度及症狀等、以及投藥方法等而適當地選擇。

投藥量可投藥治療有效量，例如在1次投藥中以投藥細胞個數可舉出 1×10^4 個~ 1×10^{10} 個，較佳為 1×10^5 個~ 1×10^9 個，更佳為 5×10^6 個~ 5×10^8 個。

【0129】 本揭示之醫藥組成物之投藥間隔例如可為每週、每10天~30天、每月、每3月~6月、每年等。又，本揭示之表現多肽之細胞可在投藥對象之體內自主增殖，故也可為僅1次之投藥。又，可在投藥後觀察體內之上述表現多肽之細胞的數目，並因應其結果決定投藥時期。

【0130】 又，本揭示之醫藥組成物可與其他抗癌劑併用。其他抗癌劑可舉出環磷醯胺等烷基化藥、噴司他丁(Pentostatin)等抗代謝劑、利妥昔單抗(Rituximab)等分子標靶藥、伊馬替尼(Imatinib)等激酶阻礙劑、硼替佐米(Bortezomib)等蛋白酶體阻礙劑、環孢素等鈣調磷酸酶阻礙藥、艾達黴素等抗癌性抗生物質、愛萊諾迪肯(Irinotecan)等植物生物鹼、順鉑(Cisplatin)等鉑製劑、太

莫西芬(Tamoxifen)等荷爾蒙療法藥、納武利尤單抗(Nivolumab)、帕博利珠單抗(Pembrolizumab)等免疫控制藥等，但並不限定於該等。

又，本揭示之醫藥組成物之投藥對象並無特別限制，可為人類、猴、犬等。

【0131】 又，其他態樣中，本揭示提供：1)本揭示之表現多肽之細胞的使用，係製造用以治療或預防腫瘤之醫藥組成物；2)表現EGFRviii之腫瘤的治療或預防方法，係包括將本揭示之表現多肽之細胞投藥於對象(例如罹患表現EGFRviii之腫瘤的患者、進行腫瘤之外科切除的患者等)之步驟；3)本揭示之表現多肽之細胞，係用以治療或預防腫瘤；及4)本揭示之表現多肽之細胞的使用，係用以治療或預防腫瘤。

又，其他態樣中，提供用以製作本揭示之表現多肽之細胞之套組，係含有本揭示之載體。該套組只要含有上述本揭示之載體，則無特別限制，可包括用以製作本揭示之表現多肽之細胞之說明書、或用以將載體導入細胞之試劑等。

【0132】 (實施例)

以下藉由實施例說明本揭示，但本揭示並不限定於以下實施例。

【0133】 (實施例1)製作抗EGFRviii抗體

根據通常方法使用源自於EGFRviii的肽使小鼠免疫，使用表現EGFRviii之HEKEGFRviii細胞、及不表現EGFRviii之表現HEK293細胞進行篩選，而獲得產生與EGFRviii結合之抗體之48之融合瘤。

又，使用表現EGFRviii之CLTH/EGFRviii細胞(Celther Polska公司)、及不表現EGFRviii之293細胞(國立研究開發法人醫藥創新、健康、營養研究所JCRB Cell Bank製)以FACS解析進行篩選，選擇1B10、2H9、及3C2之3個殖株。

對該等殖株實施單一選殖。以對EGFRviii表現株的結合較強且對EGFRviii非表現株的結合較弱、及細胞增殖較快作為殖株之選擇基準，選擇1B10-1A12殖

株(序列編號1及2)、2C9-1B5殖株(序列編號51及52)、及3C2-1B10殖株(序列編號53及54)用於之後的實驗。

解析3個殖株之胺基酸序列，比對結果示於圖1A及圖1B。

[(0134)] 如圖1A及圖1B所示，可知3個殖株相互表示高序列相似度。圖1A及圖1B中所示CDR為Kabat定義者。

[(0135)] (實施例2)探討小鼠抗EgRviiiCAR-T細胞

<基於1B10-1A12殖株設計抗EgRviii scFv>

首先使用1B10-1A12殖株之VH及VL、以及連接子15及連接子25，而設計以下表1所記載之8種類之抗EgRviii scFv。但該表中之序列編號13、15為轉換為以下所記載之(SG)後之序列，故實際序列編號14之164位之Ser及序列編號16之174位之Ser可取代為Asn。

[(0136)] [表1]

	組 成	序 列 編 號
SH020	VL15VH (NG)	13
SH021	VH15VL (NG)	14
SH022	VL25VH (NG)	15
SH023	VH25VL (NG)	16
SH024	VL15VH (SG)	3, 41, 1
SH025	VH15VL (SG)	1, 41, 3
SH026	VL25VH (SG)	3, 42, 1
SH027	VH25VL (SG)	1, 42, 3

[(0137)] 表1中，VL15VH為從N末端依序含有1B10-1A12殖株之VH領域、連接子15、及1B10-1A12殖株之VL領域，(NG)是指於VL之CDR1含有NG(Asn-Gly)序列，(SG)表示該NG序列轉換為SG(Ser-Gly)序列。

位於VL之CDR1之NG(Asn-Gly)序列容易產生脫氨胺化，脫氨胺化才可能降低抗原結合能力，故製作變更為SG(Ser-Gly)序列者。

[0138] <抗 β GLT β RviiiCAR之scl β v序列及DNA片段的合成>

合成編碼上述8種類之抗 β GLT β Rviii scl β v之胺基酸序列之DNA片段。

[0139] <製作抗 β GLT β RviiiCAR表現載體>

[製作表現HL7/CCL19及HSV-TK之抗 β GLT β RviiiHL7/CCL19CAR表現載體]

對於上述8種類之抗 β GLT β Rviii scl β v，根據國際公開第2017/159736號手冊所記載之方法，首先製作從N末端側起依序具備抗 β GLT β Rviii scl β v、人類CD8膜貫通領域、及人類CD28、4-1BB、CD3(細胞內訊息傳遞領域之第三代CAR)構建體。

在該構建體之C末端加入2A肽(序列編號39)之2A，進一步於其下流加入人類HL7-12A、人類CCL19-12A、HSV-TK。下表2表示表示各胺基酸序列。

接著於上述pMSGV載體內之抗 β GLT β Rviii scl β v領域將上述「抗 β GLT β RviiiCAR之scl β v序列及DNA片段的合成」所記載方法所合成之各 β GLT β Rviii scl β v DNA片段以限制酶(NcoI及NotI)處理並藉由連接反應插入，而製作分別之「HL7/CCL19表現抗 β GLT β RviiiCAR載體」。

[0140] [表2]

種類	胺基酸序列	DNA序列
1
2
3
4
5
6
7
8

[0141] <製作導入HL7/CCL19表現-抗人類 β GLT β RviiiCAR載體之反轉錄病毒>

製作用以將基因導入於T細胞之反轉錄病毒。

首先使用轉染試劑(製品名:Lipofectamine 3000(Life Technologies公司製))將上述分別之IL-7/CCL19表現-抗EGFRviiiCAR載體、p-Ampho質體(Takara Bio公司製)轉染至GP2-293包裝細胞株(Takara Bio公司製)，藉此製作導入IL-7/CCL19表現-抗EGFRviiiCAR載體之反轉錄病毒。

在轉染起48小時後，分別回收含有導入上述抗EGFRviii載體之反轉錄病毒之上清液。

【0142】 前述GP2-293細胞之培養液係使用加入10%FCS、1%Penicillin-Streptomycin(FUJIFILM和光純藥股份有限公司製)之DMEM。又，後述實施例所使用T細胞之培養液使用含有CTS Immune CELLSR(Gibco公司製)、1%Penicillin-Streptomycin(FUJIFILM和光純藥股份有限公司製)、2.5 μ g/mL之雙性黴素B(Bristol Myers Squibb公司製)、2mM之L-麩醯胺酸之OpTmizer(Gibco公司製)。

【0143】 <轉導至T細胞>

將從健康的正常人捐贈者的血液採取之 2×10^6 個之末梢血單核球於將用以活化T細胞之抗CD3單株抗體(5 μ g/mL)及RetroNectin(註冊商標)(Takara Bio股份有限公司製25 μ g/mL)固層化的培養皿上與IL-2(Miltenyi公司製)一起於37°C、5%CO₂之培養箱中培養3天。

於培養開始後第2天，將上述所製作之含有導入IL-7/CCL19表現-抗人類EGFRviiiCAR載體之反轉錄病毒之上清液於事先以25 μ g/mL之RetroNectin(Takara Bio股份有限公司製)塗層之表面未處理的24微量多孔盤中於每1孔添加500 μ L，以2000g、2小時之條件進行離心分離，製作反轉錄病毒預載培養皿。

對各反轉錄病毒各製作2片上述反轉錄病毒預載培養皿，離心分離結束後，以1.5%BSA/PBS洗淨，在4°C保存至使用為止。

【0144】 在培養第3天從上述培養皿回收經活化細胞，以細胞數目成為 1×10^5 cells/mL之方式調製細胞懸浮液。將該細胞懸浮液以每1孔為1mL之方式添加於反轉錄病毒預載培養皿，在IL-2存在下於37°C、5%CO₂之培養箱培養24小時，進行第1次反轉錄病毒傳染。

【0145】 隔天(培養第4天)，將各孔之細胞溶液移至保存的第2片反轉錄病毒預載培養皿，將500g離心分離1分鐘後，在37°C培養4小時，進行第2次傳染。

在37°C培養4小時後，將各孔之細胞懸浮液1mL移至新的12孔細胞培養培養皿，以含有IL-2之新的培養液(OpTmizer)稀釋為4倍，於37°C、5%CO₂之培養箱培養。

【0146】 從末梢血單核球之培養開始日開始培養至第7天，獲得導入IL-7/CCL19表現-抗EGFRviiiCAR載體之T細胞之抗EGFRviiiCAR-T細胞(以下稱為「PRIME EGFRviii CAR-T細胞」)。

抗PRIME EGFRviii CAR-T細胞含有外來之抗人類EGFRviii編碼CAR之核酸、外來之編碼IL-7之核酸、及外來之編碼CCL19之核酸。

同時，作為CAR陰性細胞的控制組，製作將相同之從健康的正常人捐贈者獲得的末梢血單核球以相同手法活化但未以反轉錄病毒傳染之「CAR、IL-7、及CCL19非表現-T細胞」(非基因導入細胞:Non-infection、或活化T細胞:ActT)。

【0147】 <確認CAR之表現>

[流式細胞分析技術的解析]

藉由流式細胞分析技術測定PRIME EGFRviii CAR-T細胞之表現等級。

將活化之T細胞及PRIME EGFRviii CAR-T細胞於重組EGFRviii蛋白質及異藻藍蛋白(APC)標識抗CD8單株抗體(Affymetrix公司製)反應並進行染色。

上述流式細胞分析儀使用CytoFLEXS(Beckman Coulter公司製)，資料解析使用FlowJo software(Tree Star公司製)。

【0148】 (結果)

結果示於圖2A~2H。圖2A~2H中，橫軸表示CAR之表現，縱軸表示CD8之表現。

如圖2A~2H所示，活化之T細胞(圖中之ActT)中觀測到CD8之表現，但未觀測到CAR之表現。另一方面，在導入IL-7/CCL19表現-抗人類EGFRviiiCAR載體之T細胞之「PRIME EGFRviii CAR-T細胞」中，無關於scFv種類而顯示充分高之表現率。其中，有VL為N末端側之VL15VH及VL25VH之表現率較高之傾向。

【0149】 <基於2H9-1B5殖株及3C2-1B10殖株製作抗EGFRviiiCAR-T細胞>

以與基於1B10-1A12殖株者相同之方法基於2H9-1B5殖株及3C2-1B10殖株製作PRIME EGFRviii CAR-T細胞。scFv皆為VL25VH(SG)型。

表現率測定結果示於圖3A~3D。

雖1B10-1A12殖株的VH及VL之序列相似度非常高，但基於1B10-1A12殖株之PRIME EGFRviii CAR-T細胞中，流式細胞分析儀之測定結果為32.4%，相對於此，基於2H9-1B5殖株及3C2-1B10殖株之PRIME EGFRviii CAR-T細胞之測定結果分別為3.6%及1.4%，為極低數字。認為是2H9-1B5殖株及3C2-1B10殖株之表現率較低、及/或與重組EGFRviii蛋白質的結合親和性較低所造成。

根據以上結果，之後的實施例中使用1B10-1A12殖株。

【0150】 <測定CAR-T細胞之細胞傷害活性>

有關於基於1B10-1A12殖株之PRIME EGFRviii CAR-T細胞，使CAR-T細胞與EGFRviii表現細胞(CLTH/EGFRviii細胞)或EGFRviii非表現細胞(293細胞)的比(E:T比)為1:1，測定PRIME EGFRviii CAR-T細胞之細胞傷害活性之結果示於圖4A及圖4B。圖4A及圖4B中，NI表示NonInfection之細胞，且位於該細胞導入CAR

基因。又，NI24%是指配合CAR之表現率將該細胞之濃度調整為24%，同樣地，NI16%是指該將細胞濃度調整為16%。

【0151】 如圖4A及圖4B所示，在含有NG序列之scFv及含有SG序列之scFv中，表現率及細胞傷害活性未觀測到大幅差異。

如圖4A所示，PRIME EGFRviii CAR-T細胞係無關於scFv種類而相對於EGFRviii表現細胞表示特別的細胞傷害活性。

根據以上結果，之後之實驗中使用S#024VL15VH(SG)及S#026VL25VH(SG)。

【0152】 <探討第二代構建體>

有關於具有基於1B10-1A12殖株之S#024VL15VH(SG)及S#026VL25VH(SG)作為scFv之抗EGFRviiiCAR，係探討使用第二代CAR構建體取代第三代CAR構建體。

第二代構建體係從N末端側起依序具被抗EGFRviii scFv、人類CD8膜貫通領域、4-1BB、及CD3 ζ 細胞內訊息傳遞領域。

表現率之測定結果示於圖5A~5E。

【0153】 相較於第三代構建體，第二代構建體有表現率較高之傾向。

【0154】 又，改變PRIME EGFRviii CAR-T細胞與EGFRviii表現細胞(神經膠質母細胞瘤細胞U87MGviii 4.12細胞)或EGFRviii非表現細胞(U87MG細胞)的比(E:T比)，PRIME EGFRviii CAR-T細胞之細胞傷害活性之測定結果示於圖6A及圖6B。如圖6A及圖6B所示，scFv之構成及構建體係無關於第二代或第三代，任一PRIME EGFRviii CAR-T細胞皆於EGFRviii表現細胞表示特異性細胞傷害活性。又，圖6A及圖6B中之ActT是指活化之T細胞，係使用作為控制組。

【0155】 又，E:T比為1:3時，培養上清液之IFN γ 濃度之測定結果示於圖7。如圖7所示，可知僅與EGFRviii表現細胞共培養時PRIME EGFRviii CAR-T細胞會分泌IFN γ 。又，圖7中之ActT是指活化之T細胞，係使用作為控制組。

【0156】 (實施例3)探討人類PRIME EGFRviii CAR-T細胞

將scFv人類化，製作使用序列編號4之胺基酸序列所構成之VH及序列編號5之胺基酸序列所構成之VL的具有VL25VH型scFv之PRIME-EGFRviiiCAR-T細胞#744。scFv中的NG序列轉換為SG序列，雖使用上述第二代構建體，但訊號序列及膜貫通領域使用以下序列。

【0157】 [訊號序列]

IgGSS:MDWTWRILFLVAAATGAHS(序列編號23)

[膜貫通領域]

CD8ashort:TTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFA
CDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITL(序列編號30)

【0158】 2名正常捐贈者的樣品之表現率之測定結果示於圖8A~8D。任一CAR皆表示高表現率。

【0159】 <以ATP分析測定以腫瘤細胞為標靶之EGFRviiiCAR-T細胞之細胞傷害活性>

將PRIME EGFRviii CAR-T細胞相對於腫瘤細胞的比(E:T比)進行各種變更並進行ATP分析，測定PRIME EGFRviii CAR-T細胞對腫瘤細胞之細胞傷害活性。

-調製腫瘤細胞培養培養基-

於MEM培養基500mL分別加入FBS50mL、Penicillin-Streptomycin, Liquid5mL，而調製腫瘤細胞培養培養基(亦稱為腫瘤細胞用培養基)。

【0160】 將腫瘤細胞(後述神經膠質母細胞瘤細胞U87MGviii 4.12)於上述所調製腫瘤細胞用培養基中以成為 5×10^5 cell/mL之方式稀釋，於膠原蛋白塗層之96微量多孔盤中以100 μ L/well分注經稀釋之腫瘤細胞。

【0161】 PRIME EGFRviii CAR-T細胞係以細胞計數器測定細胞數目及生存率。

由細胞計數器之資料及CAR陽性率以CAR陽性細胞成為 5×10^5 cells/mL之方式懸浮於腫瘤細胞用培養基，而調製CAR-T細胞液。

將CAR-T細胞液以腫瘤細胞用培養基階段稀釋者於分注腫瘤細胞之微量多孔盤分別加入100 μ L/well，以E:T比成為0:1、0.01:1、0.03:1、0.1:1、0.3:1、或1:1之方式調製。

將上述96微量多孔盤放入設定為37°C、5vol%CO₂之CO₂培養箱並進行48小時共培養。

從由CO₂培養箱取出之微量多孔盤去除腫瘤細胞培養培養基，以PBS洗淨。將凍結保存之CellTiter-Gro Reagent(Promega公司製)遮光溶解後，於CellTiter-Gro buffer(Promega公司製)10mL將CellTiter-Gro substrate(Promega公司製)1樣品瓶全量投入並混和，於96微量多孔盤以100 μ L/well分注。

從96微量多孔盤的蓋子上覆蓋鋁箔，於25°C、200rpm(revolutions per minute)振動10分鐘而與ATP反應。反應後立刻以盤式分析儀測定發光(Shake 5sec(60rpm)、Delay30sec)，並測定活細胞數目。

【0162】 又，作為控制組而取代U87MGviii細胞使用不表現EGFRviii之神經膠質母細胞瘤細胞株U87MG細胞，又，取代PRIME EGFRviii CAR-T細胞而使用活化T細胞，以相同方式測定。結果示於圖9A~9D。

PRIME EGFRviii CAR-T細胞表示EGFRviii表現特異性的強細胞傷害活性。

【0163】 (實施例4)評價抗EGFRviiiCAR-T細胞之in vivo抗腫瘤活性

第 50 頁，共 52 頁(發明說明書)

<確認神經膠質母細胞瘤細胞U87MGviii 4.12中的EGFRviii之表現>

〔流式細胞分析技術解析〕

為了在調查細胞傷害活性的分析中或在製作用以調查in vivo的抗腫瘤活性之動物模型中使用，故確認神經膠質母細胞瘤細胞U87MGviii 4.12(以下稱為「腫瘤細胞」)之EGFRviii之表現。具體而言，將抗人類EGFRviii抗體之融合瘤培養上清液(殖株1B10-1A12)以50uL/樣品添加後，將2次抗體之APC(allophycocyanin)標識抗小鼠IgG抗體(Cat. No. 405308 BioLegend公司製)以50ng/樣品進行染色，進行流式細胞分析技術解析。

上述流式細胞分析儀使用CytoFLEXS(Beckman Coulter公司製)，資料解析使用FlowJo software(Tree Star公司製)。

【0164】 (結果)

結果示於圖10。可確認80%以上之腫瘤細胞會表現EGFRviii。

【0165】 <使用小鼠腫瘤模型之治療效果>

於NG2基因及B2M基因之雙重缺損小鼠(NO2-lab/b2m dKO mouse)將 1.0×10^6 個神經膠質母細胞瘤細胞U87MGviii 4.12接種於小鼠皮下，而製作腫瘤模型小鼠。

皮下接種10天後，未處置組為Hank's balanced salt solution(HBSS)，活化T細胞投藥組為活化T細胞 1.25×10^7 個，PRIME EGFRviii CAR-T細胞(#744)投藥組為EGFRviiiCAR-T細胞 1×10^7 個(由CAR表現率80%之細胞群為 1.25×10^7 個)，將各群投藥於5隻腫瘤模型小鼠之靜脈內。

其後一週測定2次模型小鼠之腫瘤體積及體重，將觀察到體重減少20%或顯著衰弱之模型小鼠解剖，確認解剖照片及有無腫瘤轉移。

【0166】 接種腫瘤細胞之腫瘤模型小鼠的背部照片示於圖11。

【0167】 腫瘤模型小鼠之腫瘤體積變化之結果示於圖12A~12C。橫軸表示將腫瘤細胞接種於小鼠後的天數(以接種於小鼠日為第0天)，縱軸表示腫瘤體積(腫瘤之長軸 \times (腫瘤之短軸)²/2(mm³))。又，各資料之編號為個體識別編號。

未處置組中，除了未植入腫瘤細胞的1例外，腫瘤體積有增大。活化T細胞投藥組中，所有例中都觀測到腫瘤體積大幅增加。另一方面，PRIME EGFRviiiCAR-T細胞投藥組中腫瘤體積幾乎未增加。

如圖11及圖12A~12C所示，在腫瘤模型小鼠中可確認PRIME EGFRviii CAR-T細胞(抗EGFRviiiCAR-IL-7/CCL19表現T細胞)表示優異的抗腫瘤活性。

```
<?xml version="1.0" encoding="UTF-8"?>
<!DOCTYPE ST26SequenceListing PUBLIC "-//WIPO//DTD Sequence Listing 1.3//EN"
"ST26SequenceListing_V1_3.dtd">
<ST26SequenceListing nonEnglishFreeTextLanguageCode="tw" dtdVersion="V1_3"
fileName="CO-F05686-00.xml" softwareName="WIPO Sequence" softwareVersion="2.1.2"
productionDate="2022-09-13">
  <ApplicantFileReference>CO-F05686-00</ApplicantFileReference>
  <EarliestPriorityApplicationIdentification>
    <IPOfficeCode>JP</IPOfficeCode>
    <ApplicationNumberText>2021-118056</ApplicationNumberText>
    <FilingDate>2021-07-16</FilingDate>
  </EarliestPriorityApplicationIdentification>
  <ApplicantName languageCode="tw">日商諾伊爾免疫生物科技股份有限公司
</ApplicantName>
  <ApplicantNameLatin>Noile-Immune Biotech Inc</ApplicantNameLatin>
  <InventorName languageCode="tw">玉田, 耕治</InventorName>
  <InventorNameLatin>TAMADA, Koji</InventorNameLatin>
  <InventionTitle languageCode="tw">抗EGFRviii抗體、多肽、表現前述多肽之細胞、含
有前述細胞之醫藥組成物、前述細胞之製造方法、及含有編碼前述多肽之鹼基序列之聚核甘
酸或載體</InventionTitle>
  <InventionTitle languageCode="en">Anti-EGFRviii antibody, polypeptide, cell
expressing the polypeptide, pharmaceutical composition including the cell,
method of producing the cell, and polynucleotide or vector including base
sequence encoding the polypeptide</InventionTitle>
  <SequenceTotalQuantity>54</SequenceTotalQuantity>
  <SequenceData sequenceIDNumber="1">
    <INSDSeq>
      <INSDSeq_length>116</INSDSeq_length>
      <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
      <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
      <INSDSeq_feature-table>
        <INSDFeature>
          <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
          <INSDFeature_location>1..116</INSDFeature_location>
          <INSDFeature_qual>
            <INSDQualifier id="q1">
              <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
              <INSDQualifier_value>VH region of anti-EGFRviii antibody for VL15VH 1B10-
1A12E</INSDQualifier_value>
```

```

    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..116</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q2">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成建構體</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVTLKESGPGILQPSQTLSTLTCFSGFSLSSTSGMGVSWIRQPSGKGLEWLAHIFWDDDKRYN
PSLKSRLTISKDTSTNQVFLKITSVDTADTATYYCARNYGFVWGAGTTVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="2">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>112</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..112</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q3">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>VL region of antiEGFRviii antibody for 1B10-
1A12</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..112</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q4">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成建構體</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DVVMTQTPLSLPVSLEDQASISCRSSQSLVHSNGKTYLQWYLQKPGQSPKLLIYSVSNRFGS
VPDRFSGSGSGRDFTLISRVEADLGVYFCSQSTHVPWTFGGGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="3">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>112</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..112</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q5">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>VL region of antiEGFRviii antibody for 1B10-
1A12</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
</INSDSeq>

```

```

<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..112</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q6">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>合成建構體</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DVVMTQTPLSLPVSLEDQASISCRSSQSLVHSSGKTYLQWYLQKPGQSPKLLIYSVSNRFGS
VPDRFSGSGGRDFTLKISRVEADLGVYFCSQSTHVPWTFGGGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="4">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>116</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..116</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q7">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>VH region of antiEGFRviii antibody for 1B10-
1A12</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..116</INSDFeature_location>

```

```

<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q8">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>合成建構體</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVTLKESGPALVKPTQTLTLTCTFSGFSLSSTSGMGVSWIRQPPGKALEWLAHIFWDDDKRYN
PSLKSRLTISKDTSKNQVVLMTNMDPVDATYYCARNYGFVWGQGLVTVSS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="5">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>112</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..112</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q9">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>VL region of antiEGFRviii antibody for 1B10-
1A12</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..112</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>

```

```

    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q10">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>合成建構體</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIVMTQSPLSLPVTTPGEPASISCRSSQSLVHSSGKTYLQWYLQKPGQSPQLLIYSVSNRFSG
VPDRFSGSGGRDFTLISRVEADVGVYYCSQSTHVPWTFGGGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="6">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>112</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..112</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q11">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>VL region of antiEGFRviii antibody for 1B10-
1A12</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..112</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>

```

```

</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q12">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  <NonEnglishQualifier_value>合成建構體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIVMTQSPLSLPVTTPGEPASISCRSSQSLVHSSGKTYLQWYLQKPGQSPQLLIYSVSNRFSG
VPDRFSGSGGRDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTHVPWTFGGGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="7">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>336</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..336</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q13">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>VL region of antiEGFRviii antibody for 1B10-
1A12</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..336</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q14">

```

```

    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>合成建構體</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gatatcgtgatgacccagagccctctgtccctccccgtgacacccggcgagccccgcctccat
cagctgtagatcctcccagtcctcgtgcactcctccggcaagacctacctccaatggtacctccagaagccccggccaga
gccccagctcctcatctacagcgtgtccaacagattcagcggagtccccgacagattcagcgggaagcggcagcgggaaga
gactttacactgaagatctctagagtggaagccgaggatgtgggcgtctactactgtagccaaagcaccacgtgccttg
gacattcggaggaggcaccaaactcgagatcaag</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 8" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>348</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..348</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q15">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>VH region of antiEGFRviii antibody for 1B10-
1A12</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..348</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

<INSDQualifier id="q16">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  <NonEnglishQualifier_value>合成建構體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>caagtgacactgaaggaatccggacccgctctggtgaagcctaccagaccctcacactgac
atgcacattcagcggcttttctctgtccacatccggcatgggcgctcagctggattagacagcctcccggcaaagctctgg
agtggctcgcccacatcttctgggacgacgacaagaggtacaaccctctctgaagtctagactgaccatcagcaaggac
accagcaagaaccaagtggctctcaccatgaccaacatggatcccgtggacaccgccacctattactgtgctaggaacta
cggcttcgacgtctggggccaaggcacactggtgacagtctccagc</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="9">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>729</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..729</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q17">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>anti-EGFRviii scFv VL15VH</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..729</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

<INSDQualifier id="q18">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  <NonEnglishQualifier_value>合成建構體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gatatcgtgatgaccagagccctctgtccctccccgtgacacccggcgagccccgcctccat
cagctgtagatcctcccagtcctcgtgcactcctccggcaagacctacctccaatggtacctccagaagccccggccaga
gccccagctcctcatctacagcgtgtccaacagattcagcggagtccccgacagattcagcgggaagcggcagcgggaaga
gactttacactgaagatctctagagtggaagccgaggatgtgggcgtctactactgtagccaaagcaccacgtgccttg
gacattcggaggaggcaccaaactcgagatcaagggcggcggagggtcaggcgggtggcgggtctggcgggtggaggatccc
aagtgacactgaaggaatccggaccgcctctggtgaagcctaccagaccctcacactgacatgcacattcagcggcttt
tctctgtccacatccggcatgggcgtcagctggattagacagcctccccggcaaagctctggagtggctcgcccacatctt
ctgggacgacgacaagaggtacaaccctctctgaagcttagactgaccatcagcaaggacaccagcaagaaccaagtgg
tcctcaccatgaccaacatggatcccgtggacaccgccacctattactgtgctaggaactacggcttcgacgtctggggc
caaggcacactggtgacagtctccagc</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="10">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>759</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..759</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q19">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>anti-EGFRviiiiscFv for VL25VH</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..759</INSDFeature_location>

```

```

<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q20">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>合成建構體</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gatatcgtgatgaccagagccctctgtccctccccgtgacacccggcgagcccgcctccat
cagctgtagatcctcccagtcctcgtgcactcctccggcaagacctacctccaatggtacctccagaagcccggccaga
gccccagctcctcatctacagcgtgtccaacagattcagcggagtccccgacagattcagcgggaagcggcagcgggaaga
gactttacactgaagatctctagagtggaagccgaggatgtgggcgtctactactgttagccaaagcaccacgtgccttg
gacattcggaggaggcaccaaactcgagatcaagagcagcgggatgacgctaaaaaggacgccgccccaaaaaggacgacg
ctaagaaagacgacgccaagaaggatggacaagtgacactgaaggaatccggacccgctcttggtgaagcctaccagacc
ctcacactgacatgcacattcagcggcttttctctgtccacatccggcatgggcgtcagctggattagacagcctccgg
caaagctctggagtggctcgcccacatcttctgggacgacgacaagaggtacaaccctctctgaagtctagactgacca
tcagcaaggacaccagcaagaaccaagtgttcctccatgaccaacatggatcccgtggacaccgccacctattactgt
gctaggaactacggcttcgacgtctggggccaaggcacactggtgacagctctccagc</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="11">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>9272</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..9272</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q21">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>anti EGFRviii CAR for 1B10-
1A12</INSDQualifier_value>

```

```

    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..9272</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q22">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成建構體</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ccatggactggacatggaggattctgtttctggtggctgctgccaccggcgctcattccgat
atcgtgatgaccagagccctctgtccctccccgtgacaccggcgagcccgcctccatcagctgtagatcctcccagtc
cctcgtgactcctccggcaagacctacctccaatggtacctccagaagcccggccagagccccagctcctcatctaca
gctgtccaacagattcagcggagtccccgacagattcagcgggaagcggcagcgggaagagactttacactgaagatctct
agagtgggaagccgaggatgtgggcgtctactactgttagccaaagcaccacgtgccttggacattcggaggaggcaccaa
actcgagatcaagagcagcggcgtgacgctaaaaaggacgccgcaaaaaggacgacgctaagaaagacgacgccaaga
aggatggacaagtgacactgaaggaatccggacccgctctggtgaagcctaccagaccctcacactgacatgcacattc
agcggcttttctctgtccacatccggcatgggcgtcagctggattagacagcctcccggcaaagctctggagtggctcgc
ccacatcttctgggacgacgacaagaggtacaacccctctctgaagcttagactgaccatcagcaaggacaccagcaaga
accaagtggctctcaccatgaccaacatggatccccgtggacaccgccacctattactgtgcttaggaactacggcttcgac
gtctggggccaaggcacactggtgacagctctccagcgtgctgctaccaccacaccgcctcttaggcctcctacaccgc
ccctacaatcgctagccagcctctgagcctcagacccgaggcttgccagaccgcctgctggcggagctgtccacaccagag
gactggacttcgcttgcgatatctacatttgggcctctctggccggaacatgcggagtgctgctgctgagcctcgtgatt
acactgagattcagcgtggtgaagaggggaagaaagaagctgctgtatattttcaagcagcccttcatgaggcccgtgca
aacaaccaagaggaagatggctgcagctgtagattccccgaagaggaggaggcggtgtgaactgagggtcaaattct
ctagaagcgtgatgccccgcctaccaacaaggccagaaccagctgtacaacgaactgaacctcggaaggagagaagag
tacgacgtgctggacaaaagaagggaagagacccccgagatgggcggcaagcccagaagaaagaaccccccaagagggcct
ctacaacgagctgcagaaggacaaaatggctgaggcctactccgagattggcatgaagggcgaaagaaggaggggcaaag
gccacgatggactgtaccaaggcctcagcaccgccaccaaggacacctatgatgctctgcacatgcaagctctgcccccc
agagaattcggaagcggagtgaacagactttgaattttgaccttctcaagttggcgggagacgtggaggtccaaccctgg
accatgcatgttccatgtgagcttcaggtacatcttcggactgcctcctctcatccttggtcctcctccccgtggccagct

```

ccgactgtgacatcgaaggaaaggatggcaagcagtacgaaagcgtgctgatgggtgagcatcgatcagctcctggattcc
atgaaggaaatcggctccaactgcctcaacaatgagttcaacttttttaagaggcataatctgcgacgccaacaaggaggg
catgtttctgttcagggccgcccaggaagctgagacagttcctcaagatgaatagcaccggcgacttcgacctccatctgc
tgaaggtgtccgaggggaaccaccatcctgctgaactgcaccggccaagtgaaggggaagaaaacctgctgcccctggggcgag
gctcagcctaccaagagcctcgaggagaacaaaagcctgaaggagcagaagaagctgaacgacctgtgcttccctcaagag
gctcctgcaggagattaagacctgttggacaagatcctgatgggcacaaaggagcacggatccggcggtgaagcagaccc
tgaactttgacctgctcaaacggccggcgacgtcgagtccaatcctggacctatggctctgctgctcgcctgagcctg
ctcgtcctctggacctcccctgctcctaccctgagcggcaccaatgacgctgaagactgctgcttccctgaccagaa
gcctatccccggatatactgtgaggaatcttaccctcctgatcaaggacggctgtagagtgcccgcctgctgttca
caacactcagaggcaggcagctgtgtgctccccccgaccagccttgggtggagagaatcattcagagactgcaaaggacc
tccgctaagatgaagaggaggtccagcggcagcggagtgaagcagacactgaatctcgacctgctcaagctggccggcga
tgtggagagcaaccctggacctatggcttccctaccccgacatcagcacgcttccgcttcgaccaggccgctagaagca
gaggacactccaatagaaggacagccctgaggcctaggagacagcaggaggccaccgaggtgaggcccagcagaaaaatg
cccacctgctgagagtgtatattgatggacccccacggcatgggaaaaaccaccacaaccagctgctgggtggctctggg
aagcagggatgatattgtgtacgtccccgaacctatgacataattggagggtcctcggcgctccgagaccatcgccaaca
tttacaccaccagcacaggctggatcaggagagatctccgcccggcgatgctgcccgtggtgatgaccagcggccagatc
actatgggtatgccttatgcccgtgaccgacgctgtgctggctcctcacattggcggcgaagccggatcctcccatgctcc
ccctcctgcccacactgatctttgacagacatcctatcgccgctctgctgtgctaccccggccttaggtacctgatgg
gcagcatgaccctcaggccgtgctggcttttgtggccctcattccccccacactgcttggcacaataatcgtgctcggc
gccctgctgaggacaggcacatcgataggctggcctaagagacagagacccggagagaggctggatctcgctatgctggc
cgccatcaggagggtgtacggcctgctggccaacaccgtgagatatactccagttggcggatcctggagggaagactggg
gccaactgagcggcacagctgtgctcctcaaggcgtgagccccagagcaacgctggaccacagacctcacatcgccgat
acctgttcacctgttttagagccccctgagctcctggccccctaacggcgacctgtacaatgtgttcgcttgggccccctgga
tgtgctcgccaagagactcaggagcatgcacgtcttcatctggactacgaccagctccccgctggctgcagagatgccc
tgctccagctgacctccggcatggtgcagaccacgtgaccaccccctggaagcatccccacaatctgcgacctggccagg
acctttgccagagaaaatgggagaagccaactgagtcgacaaaaggccaaaaaggccaacgtacgaaggatccgataaaaata
aaagattttatttagtctccagaaaaaggggggaatgaaagaccccaccctgtaggtttggcaagctagcttaagtaacgc
cattttgcaaggcatggaaaaatacataactgagaaatagagaagttcagatcaaggttaggaacagagagacagcagaata
tgggccaacaggatatactgttggttaagcagttcctgccccggctcagggccaagaacagatggtccccagatgcggtccc
gccctcagcagtttctagagaacctcagatgtttccagggtgcccccaaggacctgaaatgacctgtgcttattttgaa
ctaaccaatcagttcgcttctcgcttctgttcgctgcttctgctccccgagctcaataaaaagagcccacaaccccctcac
tcggcgccagctcctccgatagactgcgtcgcccgggtaccctgtatccaataaacctcttgcagttgcatccgact
tgtggtctcgctgttcttgggagggtctcctctgagtgattgactaccctgcagcgggggtcttctatgggtaacagtt
tcttgaagttggagaacaacattctgagggttaggagtcgaatattaagtaatcctgactcaattagccactgttttgaat
ccacatactccaatactcctgaaatccatcgatggagttcattatggacagcgcagaaaagagctgggggagaattgtgaaa
ttgttatccgctcacaattccacacaacatacagaccggaagcataaaagtgtaaagcctgggggtgcctaatgagtgagct
aactcacattaattgcttgcgctcactgccccgtttccagtcgggaaacctgtcgtgccagctgcattaatgaatcggc
caacgcgccccggagaggcggtttgcgtattgggcgctcttccgcttctcgcctcactgactcgtcgcgctcggtcgttcg
gctgcggcgagcggatcagctcactcaaaggcggtaatacggttatccacagaatcaggggataacgcaggaaagaaca
tgtgagcaaaaggccagcaaaaggccaggaaccgtaaaaaggccgcttgcctggcggtttttccataggtcctccccct

gacgagcatcacaaaaatcgacgctcaagtcagaggtggcgaaacccgacaggactataaagataaccaggcgtttcccc
tggaaagctccctcgtgcgctctcctgttccgacctgccgcttaccggataacctgtccgcctttctcccttcgggaagcg
tggcgctttctcatagctcacgctgtaggtatctcagttcgggtgtaggtcgttcgctccaagctgggctgtgtgcacgaa
cccccgttcagcccagcgtgcgccttatccggtaactatcgtcttgagtccaacccggtaagacacgacttatcgcc
actggcagcagccactggtaacaggattagcagagcgaggtatgtaggcgggtgctacagagttcttgaagtgggtggccta
actacggctacactagaagaacagtatcttggtatctgcgctctgctgaagccagttaccttcggaaaaagagttggtagc
tcttgatccggcaacaaccaccgctggtagcgggtggttttttgtttgcaagcagcagattacgcgcagaaaaaaagg
atctcaagaagatcctttgatctttctacggggtctgacgctcagtggaacgaaaactcacgtaagggattttgggtca
tgagattatcaaaaaggatcttcacctagatccttttaaatataaaatgaagttttaaatcaatctaaagtataatagag
taaacttgggtctgacagttaccaatgcttaatcagtgaggcaccatctcagcgatctgtctatttcgttcatccatagt
tgctgactccccgtcgtgtagataactacgatacgggagggcttaccatctggccccagtgctgcaatgataccgcgag
accacgctcaccggctccagatttatcagcaataaaccagccagccggaagggccgagcgcagaagtggctcctgcaact
ttatccgctccatccagctctattaattgttgcgggaagctagagtaagtagttccgagttaatagtttgcgcaacgt
tgttgccattgctacaggcatcgtgggtgcacgctcgtcgtttgggtatggcttcattcagctccggttcccaacgatcaa
ggcgagttacatgatccccatggttgcaaaaaagcggttagctccttcggtcctccgatcgttgtcagaagtaagttg
gccgagtggtatcactcatggttatggcagcactgcataattctcttactgtcatgccatccgtaagatgcttttctgt
gactgggtgagtactcaaccaagtcattctgagaatagtgatgcggcgaccgagttgctcttggccggcgtcaatacggg
ataataccgcgccacatagcagaactttaaaagtgtcatcattggaacagttcttcggggcgaaaactctcaaggatc
ttaccgctgttgagatccagttcgatgtaaccactcgtgcaccaactgatcttcagcatcttttactttcaccagcgt
ttctgggtgagcaaaaacaggaaggcaaaaatgccgcaaaaaagggaaataagggcgacacggaaatgttgaatactcatac
tcttctttttcaatattattgaagcatttatcagggttattgtctcatgagcggatacattttgaatgtatttagaaa
aataaacaataggggttccgcgcacatttccccgaaaagtgccacctgacgctcgaagaaccattattatcatgacatt
aacctataaaaataggcgtatcacgaggcccttctgctcgcgcgcttcggtgatgacggtgaaaacctctgacacatgc
agctcccggagacggctcacagcttgtctgtaagcggatgccgggagcagacaagcccgtcagggcgctcagcgggtgtt
ggcgggtgtcggggctggcttaactatgcggcatcagagcagattgtactgagagtgaccatatgcggtgtgaaatacc
gcacagatgcgtaaggagaaaaataccgcatcaggcgccttccgcatcaggctgcgcaactgttgggaagggcgatcgg
tgcgggctcttcgctattacgccagctggcgaaagggggaatgtctgcaaggcgattaagtgggtaacgccagggttt
tcccagtcacgacgttgtaaaacgacggccagtgccacgctctcccttatgcgactcctgcatttaggaagcagcccagta
gtaggttgaggccgttgagcaccgcccgcgaaggaaatggtgcatgcaaggagatggcgcccaacagtccccggccacg
gggctgccaccatacccacgccgaacaagcgtcatgagcccgaagtggcgagcccgatcttccccatcggtgatgtc
ggcgatataggcggcagcaaccgcacctgtggcgccggtgatgccggccacgatgcgtccggcgtagaggcgatttaaag
acaggatatcagtggtccaggctctagttttgactcaacaatatcaccagctgaagcctatagagtagcagccatagata
aaataaaagattttatttagtctccagaaaaaggggggaaatgaaagaccccacctgtaggtttggcaagctagcttaagt
aacgccattttgcaaggcatggaaaaatacaaacatgagaatagagaagttcagatcaaggttaggaacagagagacagca
gaatatgggccaacaggatatctgtggttaagcagttcttccccggctcagggccaagaacagatggtccccagatgcg
gtccccctcagcagtttctagagaaccatcagatgtttccagggtgcccccaaggacctgaaaaatgacctgtgcctta
tttgaactaaccaatcagttcgttctcgttctgttccgcgcgcttctgctccccgagctcaataaaaagagcccacaacc
cctcactcggcgccagctcctccgatagactgcgtcgcgggtaccctgatttcccaataaaagcctcttctgtgtttgca
tccgaatcgtggactcgtgatccttgggagggctctctcagattgattgactgcccacctcgggggtctttcatttggg
ggttccaccgagatttggagaccctgcctagggaccaccgacccccccgcccggaggtaagctggccagcggctcgtttc

```

gtgtctgtctctgtctttgtgcgtgtttgtgccggcatctaagtgttgcgcctgcgtctgtactagttagctaactagct
ctgtatctggcggaccctgtggtggaactgacgagttcggaacacccggccgaacccctgggagacgtcccagggacttcg
ggggccgtttttgtggcccgacctgagtccaaaaatcccgatcgttttggactctttgggtgcaccccccttagaggaggg
atatgtggttctggtaggagacgagaacctaaaacagttcccgcctccgtctgaatttttgccttcggtttgggaccgaa
gccgcgccgcgctcttctctgctgcagcatcgttctgtgttctctctgtctgactgtgtttctgtatttctctgagaat
atgggcccgggctagcctgttaccactcccttaagtttgaccttaggtcactggaaagatgtcgagcggatcgctcaciaa
ccagtcggtagatgtcaagaagagacgttgggttaccttctgctctgcagaatggccaacctttaacgtcggatggccgc
gagacggcacctttaaccgagacctcatcaccagggttaagatcaaggcttttccacctggcccgcacatggacaccagac
caggtcccctacatcgtgacctgggaagccttggcttttgacccccctccctgggtcaagccctttgtacaccctaagcc
tccgcctcctcttctccatccgccccgtctctcccccttgaacctcctcgttcgacccccgcctcgatcctccctttatc
cagccctcactccttctctagggcggcccatatggccatatgagatcttataatggggcacccccgcccccttgtaaacttc
cctgacctgacatgacaagagttactaacagccccctctctccaagctcacttacaggctctctacttagtcagcacga
agtctggagacctctggcggcagcctaccaagaacaactggaccgaccggtggtacctcacccttaccgagtcggcgaca
cagtggtgggtccgcccagaccagactaagaacctagaacctcgttggaaaggaccttacacagtcctgctgaccaccccc
accgccctcaaagtagacggcatcgcagcttggatacacgcccccacgtgaaggctgccgacccccgggggtggaccatc
ctctagaccg</INSDSeq_sequence>

```

```
</INSDSeq>
```

```
</SequenceData>
```

```
<SequenceData sequenceIDNumber="12">
```

```
<INSDSeq>
```

```
<INSDSeq_length>243</INSDSeq_length>
```

```
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
```

```
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
```

```
<INSDSeq_feature-table>
```

```
<INSDFeature>
```

```
<INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
```

```
<INSDFeature_location>1..243</INSDFeature_location>
```

```
<INSDFeature_qual>
```

```
<INSDQualifier id="q23">
```

```
<INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
```

```
<INSDQualifier_value>anti-EGFRviii scFvVH-15-VL</INSDQualifier_value>
```

```
</INSDQualifier>
```

```
</INSDFeature_qual>
```

```
</INSDFeature>
```

```
<INSDFeature>
```

```
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
```

```
<INSDFeature_location>1..243</INSDFeature_location>
```

```
<INSDFeature_qual>
```

```
<INSDQualifier>
```

```

    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q24">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>合成建構體</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVTLKESGPALVKPTQTLTLTCTFSGFSLSSTSGMGVSWIRQPPGKALEWLAHIFWDDDKRYN
PSLKSRLTISKDTSKNQVVLMTNMDPVDATYYCARNYGFVWGQGLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQSPLSL
PVTPGEPASISCRSSQSLVHSSGKTYLQWYLQKPGQSPQLLIYSVSNRFSGVPDRFSGSGSGRDFTLKISRVEAEDVGVY
YCSQSTHVPWTFGGGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="13">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>243</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..243</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q25">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>anti-EGFRviii scFv VL-15-
VHFS#020</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..243</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>

```

```

    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q26">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>合成建構體</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DVVMTQTPLSLPVSLEDQASISCRSSQSLVHSSGKTYLQWYLQKPGQSPKLLIYSVSNRFSG
VPDRFSGSGSGRDFTLKISRVEADLGVYFCSQSTHVPWTFGGGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSQVTLKESGPGILQPS
QTLSLTCSFSGFSLSTSGMGVSWIRQPSGKLEWLAHIFWDDDKRYNPSLKSRLTISKDTSTNQVFLKITSVDTADTATY
YCARNYGFVWGAGTTVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="14">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>243</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..243</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q27">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>nti-EGFRviii scFv VH-15-
VLFS#021</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..243</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>

```

```

    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q28">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>合成建構體</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVTLKESGPGILQPSQTLSTLTCFSGFSLSSTSGMGVSWIRQPSGKGLEWLAHIFWDDDKRYN
PSLKSRLTISKDTSTNQVFLKITSVDTADTATYYCARNYGFVWGAGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDVVMQTPLSL
PVSLEDQASISCRSSQSLVHSSGKTYLQWYLQKPGQSPKLLIYSVSNRFSGVPDRFSGSGSGRDFTLKISRVEAEDLGYY
FCSQSTHVPWTFGGGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="15">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>253</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..253</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q29">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>anti-EGFRviii scFv VL-15-
VHFS#022</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..253</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>

```

```

    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q30">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>合成建構體</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DVVMTQTPLSLPVSLEDQASISCRSSQSLVHSSGKTYLQWYLQKPGQSPKLLIYSVSNRFSG
VPDRFSGSGSGRDFTLKISRVEADLGVYFCSQSTHVPWTFGGGTKLEIKSSADDAKKDAKKDDAKKDDAKKDGQVTLK
ESGPGILQPSQTLSTCSFSGFSLSTSGMGVSWIRQPSGKLEWLAHIFWDDDKRYNPSLKSRLTISKDTSTNQVFLKIT
SVDTADTATYYCARNYGFVWGAGTTVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="16">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>253</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..253</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q31">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>anti-EGFRviii scFv VH-25-
VLFS#023</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..253</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>

```

```

    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q32">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>合成建構體</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVTLKESGPGILQPSQTLSTLTCFSGFSLSSTSGMGVSWIRQPSGKGLEWLAHIFWDDDKRYN
PSLKSRLTISKDTSTNQVFLKITSVDTADTATYYCARNYGFVWGAGTTVTVSSSSADDAKKDAKKDDAKKDDAKKDDGD
VVMQTPLSLPVSLEDQASISCRSSQSLVHSSGKTYLQWYLQKPGQSPKLLIYSVSNRFSGVPDRFSGSGSGRDFTLKIS
RVEAEDLGVYFCSQSTHVPWTFGGGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="17">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>243</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..243</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q33">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>anti-EGFRviii scFv VL-15-
VHEhumanized</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..243</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>

```

```

    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q34">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>合成建構體</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIVMTQSPLSLPVTPEPASISCRSSQSLVHSSGKTYLQWYLQKPGQSPQLLIYSVSNRFSG
VPDRFSGSGSGRDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTHVPWTFGGGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSQVTLKESGPALVKPT
QTLTLCTFSGFSLSTSGMGVSWIRQPPGKALEWLAHIFWDDDKRYNPSLKSRLTISKDTSKNQVVLMTNMDPVDATY
YCARNYGFVWGQGLVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="18">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>253</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..253</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q35">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>anti-EGFRviii scFv VL-25-
VHEhumanized</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..253</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>

```

```

    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q36">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>合成建構體</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIVMTQSPLSLPVTPEPASISCRSSQSLVHSSGKTYLQWYLQKPGQSPQLLIYSVSNRFSG
VPDRFSGSGSGRDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTHVPWTFGGGTKLEIKSSADDAKKDAKKDDAKKDDAKKDGQVTLK
ESGPALVKPTQTLTLTCTFSGFSLSTSGMGVSWIRQPPGKALEWLAHIFWDDDKRYNPSLKSRLTISKDTSKNQVVLMT
NMDPVDATYYCARNYGFVWGQGLVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="19">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q37">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>CD8a transmembrane region
short</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>

```

```
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q38">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  <NonEnglishQualifier_value>合成建構體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>IYIWAPLAGTCGVLLLSLVITL</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="20">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>29</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..29</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q39">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>CD8a transmembrane region long</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..29</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q40">
```

```

    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>合成建構體</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>IYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCNHRNR</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="21">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>45</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..45</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q41">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>CD8a hinge region short</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..45</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q42">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成建構體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>TTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACD</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 22" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>55</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..55</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q43">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>CD8a hinge region long</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..55</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q44">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成建構體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

<INSDSeq_sequence>FVPVFLPAKPTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACD</INSDS
eq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="23">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>19</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..19</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q45">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>signal sequence IgG SS long</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..19</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q46">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成建構體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>MDWTWRILFLVAAATGAHS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

<SequenceData sequenceIDNumber=" 24" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>21</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..21</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q47">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>signal sequence CD8 SS long</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..21</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q48">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成建構體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>MALPVTALLLPLALLLHAARP</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 25" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>113</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>

```

```

<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..113</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q49">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>LRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPENGGKPRRKNPQEGLYNE
LQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHGGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="26">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>41</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..41</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q50">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>CD28 T-cell signal transduction
region</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..41</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q51">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成建構體</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>RSKRSRL LHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="27">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>46</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..46</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q52">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>4-1BB signal transduction
region</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..46</INSDFeature_location>

```

```

<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q53">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>合成建構體</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>RFSVVKRGRKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCE</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="28">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>177</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..177</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q54">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>

```

```

<INSDSeq_sequence>MFHVSFRYIFGLPPLILVLLPVASSDCDIEGKDGKQYESVLMVSI DQLLD SMKEIGSNCLNN
EFNFFKRHICDANKEGMFLFRAARKLRQFLKMNSTGDFDLHLLKVSEGTTILLNCTGQVKGRKPAALGEAQPTKSLEENK
SLKEQKLNLDLCFLKRLLEIKTCWNKILMGTKHEH</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 29" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>98</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..98</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q55">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>MALLLALSLLVLWTSPAPTLSGTND AEDCCLSVTQKPIPGYIVRNFHYLLIKDGC RVP AVVF
  TTLRGRQLCAPPDQPWVERIQRLQRTSAKMKRRSS</INSDSeq_sequence>
    </INSDSeq>
  </SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 30" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>67</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>

```

```

<INSDFeature_location>1..67</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier id="q56">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>CD8a hinge and transmembrane region
short</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..67</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q57">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成建構體</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>TTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLS
LVITL</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="31">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>12</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..12</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>

```

```
<INSDQualifier id="q58">
  <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>heavy chain CDR1 of 1B10-1A12</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..12</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q59">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成建構體</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>GFSLSTSGMGVS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="32">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>14</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..14</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q60">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>heavy chain CDR2 of 1B10-1A12</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
```

```

    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..14</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q61">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成建構體</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>HIFWDDDKRYNPSL</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="33">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>6</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..6</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q62">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>heavy chain CDR3 of 1B10-1A12</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>

```

```
<INSDFeature_location>1..6</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q63">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>合成建構體</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>NYGFDV</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="34">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>16</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..16</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q64">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>light chain CDR1 (SG) of 1B10-
1A12</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..16</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
```

```
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q65">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  <NonEnglishQualifier_value>合成建構體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>RSSQLVHSSGKTYLQ</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="35">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q66">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>light chain CDR2 of 1B10-1A12</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        <INSDQualifier id="q67">
```

```
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成建構體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>SVSNRFS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="36">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
<INSDQualifier id="q68">
<INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>light chain CDR3 of 1B10-1A12</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q69">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成建構體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
```

```

    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>SQSTHVPWT</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 37" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>16</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..16</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q70">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>light chain CDR1 (NG) of 1B10-
1A12</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..16</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q71">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成建構體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>

```

```

    <INSDSeq_sequence>RSSQSLVHSNGKTYLQ</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 38" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>253</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..253</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q72">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>anti-EGFRviii scFv VH-25-VL
(humanized)</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..253</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q73">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成建構體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>QVTLKESGPALVKPTQTLTLTCTFSGFSLSTSGMGVSWIRQPPGKALEWLAHIFWDDDKRYN
PSLKSRLTISKDTSKNQVVLMTNMDPVDATATYYCARNYGFVWVGQGLVTVSSSSADDAKKDAKKDDAKKDDAKKDDG
IVMTQSPLSLPVTGPASISCRSSQSLVHSSGKTYLQWYLQKPGQSPQLLIYSVSNRFSGVDPDRFSGSGSGRDFTLKIS
RVEAEDVGVYYCSQSTHVPWTFGGGTKLEIK</INSDSeq_sequence>

```

```

</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 39" >
<INSDSeq>
  <INSDSeq_length>8</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..8</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_qual>
        <INSDQualifier id="q74">
          <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>2A peptide cleavage region</INSDQualifier_value>
        </INSDQualifier>
      </INSDFeature_qual>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>SITE</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>2</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_qual>
        <INSDQualifier id="q75">
          <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>misc_feature - Xaa can be any naturally occurring
amino acid</INSDQualifier_value>
        </INSDQualifier>
      </INSDFeature_qual>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>SITE</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>4</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_qual>
        <INSDQualifier id="q76">
          <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>misc_feature - Xaa can be any naturally occurring
amino acid</INSDQualifier_value>
        </INSDQualifier>
      </INSDFeature_qual>
  </INSDSeq_feature-table>
</INSDSeq>

```

```

</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..8</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q77">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成建構體</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DXEXNPGP</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="40">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>25</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..25</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q78">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>F2A</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..25</INSDFeature_location>

```

```
<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q79">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>合成建構體</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>GSGVKQTLNFDLLKLAGDVESNPGP</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="41">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>15</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..15</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q80">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>linker 15_aa</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..15</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
```

```
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q81">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  <NonEnglishQualifier_value>合成建構體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>GGGSGGGSGGGGS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="42">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>25</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..25</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q82">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>linker 25_aa</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..25</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q83">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
```

```

    <NonEnglishQualifier_value>合成建構體</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>SSADDAKKDAAKKDDAKKDDAKKDG</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="43">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>45</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..45</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q84">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>linker 15_base</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..45</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q85">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成建構體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ggcggcgagggtcaggcggtggcgggtctggcgggtggaggatcc</INSDSeq_sequenc
e>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="44">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>75</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..75</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
<INSDQualifier id="q86">
<INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>linker 25_base</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..75</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q87">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成建構體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>agcagcgccgatgacgctaaaaaggacgccgcaaaaaggacgacgctaagaaagacgacgc
caagaaggatgga</INSDSeq_sequence>

```

```

</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 45" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>63</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..63</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q88">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Transmembrane regon</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..63</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q89">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成建構體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>atctacatctgggcgcccttggccgggacttgtggggtccttctcctgtcactggttatcac
  </INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 46" >

```

```

<INSDSeq>
  <INSDSeq_length>339</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..339</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_qual>
        <INSDQualifier>
          <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>genomic DNA</INSDQualifier_value>
        </INSDQualifier>
        <INSDQualifier id="q90">
          <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
          <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
        </INSDQualifier>
      </INSDFeature_qual>
    </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>ctgagagtgaagttcagcaggagcgcagacgccccgcgtaccagcagggccagaaccagct
ctataacgagctcaatctaggacgaagagaggagtacgatgttttggacaagagacgtggccgggaccctgagatggggg
gaaagccgagaaggaagaaccctcaggaaggcctgtacaatgaaactgcagaaagataagatggcggaggcctacagtgag
attgggatgaaaggcgagcggcggaggggcaaggggcacgatggcctttaccagggtctcagtacagccaccaaggacac
ctacgagcccttcacatgcaggccctgccccctgc</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="47">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>120</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..120</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>

```

```

    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>genomic DNA</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q109">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>agtaagaggagcaggctcctgcacagtgactacatgaacatgactccccgccccccggggcc
caccgcgaagcattaccagccctatgccccaccacgcgacttcgcagcctatcgctcc</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="48">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>138</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..138</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>genomic DNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q110">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>cgtttctctgttgtaaacggggcagaaagaagctcctgtatatattcaacaaccatttat
gagaccagtacaaactactcaagaggaagatggctgtagctgccgatttcagaagaagaagaaggaggatgtgaa</IN
SDSeq_sequence>

```

```

</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 49" >
<INSDSeq>
  <INSDSeq_length>531</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..531</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_qual>
        <INSDQualifier>
          <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>genomic DNA</INSDQualifier_value>
        </INSDQualifier>
        <INSDQualifier id="ql11">
          <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
          <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
        </INSDQualifier>
      </INSDFeature_qual>
    </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>atgttccatgtttcttttaggtatatctttggacttctcccctgatccttgttctgttgcc
  agtagcatcatctgattgtgatattgaaggtaaagatggcaacaatatgagagtgttctaattggtcagcatcgatcaat
  tattggacagcatgaaagaaattggtagcaattgcttgaataatgaatttaacttttttaaagacatatctgtgatgct
  aataaggaaggtatgtttttattccgtgctgctcgcaagttgaggcaatctttaaagtgaatagcactgggtgatttga
  tctccacttattaaaagtttcagaaggcacaacaatactgttgaactgcactggccaggttaaaggaagaaaaccagctg
  ccctgggtgaagccaaccaacaagagtttgggaagaaaaataatctttaaaggaacagaaaaaactgaatgacttgtgt
  ttctaaagagactattacaagagataaaaacttgttggataaaaatcttggatgggcactaaagaacac</INSDSeq_s
  equence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 50" >
<INSDSeq>
  <INSDSeq_length>294</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>

```

```

<INSDSeq_feature-table>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..294</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>genomic DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q112">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>atggccctgctactggccctcagcctgctggttctctggacttccccagccccaactctgag
tggcaccaatgatgctgaagactgctgcctgtctgtgaccagaaacccatccctgggtacatcgtgaggaacttccact
accttctcatcaaggatggctgcagggtgcctgctgtagtgttcaccacactgagggggccgccagctctgtgcaccccca
gaccagccctgggtagaacgcatcatccagagactgcagaggacctcagccaagatgaagcgccgcagcagt</INSDSe
q_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="51">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>116</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..116</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q113">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Clone: 2H9-1B5 VH region</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..116</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q114">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成建構體</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVTLKESGPGILQPSQTLSTLTCSLSGFSLSTSGMGVSWIRQPSGKGLEWLAHIYWDDDDTRYN
PSLKRRLTISKDTSTNQVFLKITSVDTADTATYYCARNYGFVWGAGTTVTVSS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="52">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>112</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..112</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q115">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Clone 2H9-1B5 VL region</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>

```

```

<INSDFeature_location>1..112</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q116">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>合成建構體</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DVVVTQTPLSLPVSLEDQASISCRSSRSLVHSNGKTYLQWYLQKPGQSPKLLIYSVSNRFGS
VPDRFSGSGSGRDFTLKINRVEAEDLGVYFCSQSTHVPWTFGGGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="53">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>116</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..116</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q117">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Clone: 3C2-1B10 VH region</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..116</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>

```

```

    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q118">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>合成建構體</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVTLKESGPGILQPSQTLACSFSGFSLSTSGMGVSWIRQPSGKGLEWLAHIYWDDDRRYN
PSLKSRLTISRDTSSNQVFLRITSVDTADTATYYCARNYGFDVWGAGTTVTVSS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="54">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>112</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..112</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q119">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Clone: 3C2-1B10 VL region</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..112</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```
<INSDQualifier id="q120">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  <NonEnglishQualifier_value>合成建構體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DVVVVTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSLVHSNGITYLQWYLQKPGQSPKLLIYKVSTRFSG
VPDRFSGSGSGTDFTLRISRVEAEEELGVYFCSQSTHIPWTFGGGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
</ST26SequenceListing>
```

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種抗EGFRviii抗體，係選自由下述(a-1)~(a-3)所組成的群組之抗體或其抗原結合片段之抗EGFRviii抗體，

(a-1)包含含有序列編號1或4之胺基酸序列所構成之重鏈可變區之CDR1、CDR2及CDR3之重鏈可變區、及含有序列編號2、3、5或6之胺基酸序列所構成之輕鏈可變區之CDR1、CDR2及CDR3之輕鏈可變區，且具有相對於EGFRviii之結合能之抗體或其抗原結合片段；

(a-2)含有序列編號1或4之胺基酸序列中的1個或複數個胺基酸突變的胺基酸序列所構成之重鏈可變區、及序列編號2、3、5或6之胺基酸序列中的1個或複數個胺基酸突變的胺基酸序列所構成之輕鏈可變區，且具有相對於EGFRviii之結合能之抗體或其抗原結合片段；

(a-3)含有與序列編號1或4之胺基酸序列具有90%以上之序列相似度之胺基酸序列所構成之重鏈可變區、及與序列編號2、3、5或6之胺基酸序列具有90%以上之序列相似度之胺基酸序列所構成之輕鏈可變區，且具有相對於EGFRviii之結合能之抗體或其抗原結合片段。

【請求項2】 如請求項1所述之抗EGFRviii抗體，其中前述重鏈可變區在序列編號1或4之胺基酸序列中於21位具有T、於24位具有F、於54位具有F、於59位具有K、於67位具有S、於73位具有K、於77位具有T或K、及於83位具有K或T。

【請求項3】 如請求項1或2所述之抗EGFRviii抗體，其中前述輕鏈可變區在序列編號2、3、5或6之胺基酸序列中於4位具有M、於16位具有E或G、於27位具有Q、於35位具有K、於55位具有S、於58位具有N、於74位具有R、於79位具有K、於81位具有S、於87位具有D、於99位具有V。

【請求項4】 如請求項1或2所述之抗EGFRviii抗體，其中前述重鏈可變區含有序列編號1之胺基酸序列，且前述輕鏈可變區含有序列編號2之胺基酸序列；

前述重鏈可變區含有序列編號1之胺基酸序列，且前述輕鏈可變區含有序列編號3之胺基酸序列；或

前述重鏈可變區含有序列編號4之胺基酸序列，且前述輕鏈可變區含有序列編號5或序列編號6之胺基酸序列。

【請求項5】 如請求項1或2所述之抗EGFRviii抗體，其中前述抗體為單鏈抗體。

【請求項6】 如請求項5所述之抗EGFRviii抗體，其中前述單鏈抗體從N末端依序含有前述輕鏈可變區、連結前述重鏈可變區與前述輕鏈可變區之肽連接子、及前述重鏈可變區。

【請求項7】 如請求項5所述之抗EGFRviii抗體，其中前述單鏈抗體為選自由下述(I)~(III)所組成的群組之多肽，

(I)含有選自由序列編號12~18及38所組成的群組之胺基酸序列之多肽；

(II)與選自由序列編號12~18及38所組成的群組之胺基酸序列具有70%以上之序列相似度之胺基酸序列所構成，且具有相對於EGFRviii之結合能之多肽；

(III)選自由序列編號12~18及38所組成的群組之胺基酸序列中的1個或複數個胺基酸突變的胺基酸序列所構成，且具有相對於EGFRviii之結合能之多肽。

【請求項8】 一種多肽，係含有標靶抗原結合領域、膜貫通領域、及訊息傳遞領域，

前述標靶抗原結合領域含有如請求項1~7中任一項所述之抗EGFRviii抗體。

【請求項9】 如請求項8所述之多肽，其為嵌合抗原受體。

【請求項10】 一種細胞，係表現如請求項8或9所述之多肽。

【請求項11】 如請求項10所述之細胞，其進一步表現IL-7及CCL19之至少一者。

【請求項12】 如請求項10或11所述之細胞，其中前述細胞為免疫細胞。

【請求項13】 如請求項12所述之細胞，其中前述免疫細胞為T細胞。

【請求項14】 一種聚核苷酸，係含有編碼如請求項8或9所述之多肽之鹼基序列。

【請求項15】 如請求項14所述之聚核苷酸，其進一步含有編碼IL-7之鹼基序列及編碼CCL19之鹼基序列之至少一者。

【請求項16】 一種載體，係含有如請求項14或15所述之聚核苷酸。

【請求項17】 如請求項16所述之載體，其進一步含有編碼IL-7之鹼基序列及編碼CCL19之鹼基序列之至少一者。

【請求項18】 一種表現多肽之細胞之製造方法，係包括將如請求項14或15所述之聚核苷酸導入細胞之步驟。

【請求項19】 一種表現多肽之細胞之製造方法，係包括將如請求項16或17所述之載體導入細胞之步驟。

【請求項20】 一種醫藥組成物，係含有如請求項10~13中任一項所述之細胞。

【請求項21】 如請求項20所述之醫藥組成物，其用以治療或預防腫瘤。

(發明圖式)

VII

		CDR1	CDR2	
VII: 1B10- 1A12	1	QVTLKESGPGILQPSQTLSTCSISGFSLSLSTSGMGVSWIRQPSGKGLFWLAIITFDGDDKLR		60
VII: 2H9- 1B5	1	QVTLKESGPGILQPSQTLSTCSLSGFSLSLSTSGMGVSWIRQPSGKGLFWLAIITFDGDDKLR		60
VII: 3C2- 1B10	1	QVTLKESGPGILQPSQTLSTCSISGFSLSLSTSGMGVSWIRQPSGKGLFWLAIITFDGDDKLR		60
VII: 1B10- 1A12	61	YNPSLKRRLTISDTSNQVFLITTSVDTADTATYYCAENYGFVYNGAGTTVTVSS		116
VII: 2H9- 1B5	61	YNPSLKRRLTISDTSNQVFLITTSVDTADTATYYCAENYGFVYNGAGTTVTVSS		116
VII: 3C2- 1B10	61	YNPSLKRRLTISDTSNQVFLITTSVDTADTATYYCAENYGFVYNGAGTTVTVSS		116
		CDR2	CDR3	

圖 1A

VI

		CDR1	CDR2	
VI: 1B10- 1A12	1	DVVYVQTPLSLPVSLDQASISCRSSSLVILSNGITYLQNYLQKPGQSPKLLIYVSRRF		60
VI: 2H9- 1B5	1	DVVYVQTPLSLPVSLDQASISCRSSSLVILSNGITYLQNYLQKPGQSPKLLIYVSRRF		60
VI: 3C2- 1B10	1	DVVYVQTPLSLPVSLDQASISCRSSSLVILSNGITYLQNYLQKPGQSPKLLIYVSRRF		60
VI: 1B10- 1A12	61	SFVEDRFSGSGSGFDFTLITRVEAFLGVIYFCQSTNIPWTFGGGTKLEIK		112
VI: 2H9- 1B5	61	SFVEDRFSGSGSGFDFTLITRVEAFLGVIYFCQSTNIPWTFGGGTKLEIK		112
VI: 3C2- 1B10	61	SFVEDRFSGSGSGFDFTLITRVEAFLGVIYFCQSTNIPWTFGGGTKLEIK		112
		CDR2	CDR3	

圖 1B

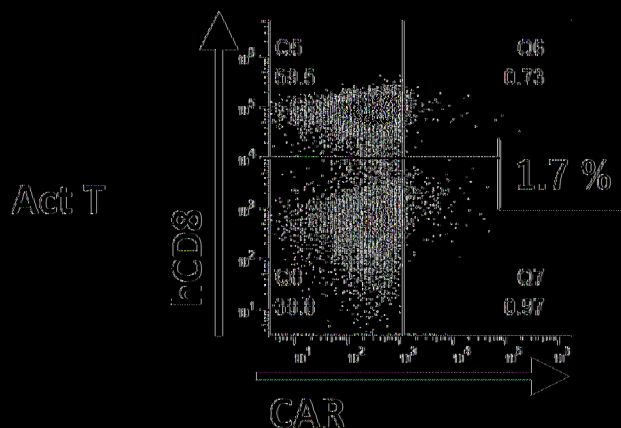


圖 2A

NC)序列

VL15VH(NG)
S#020

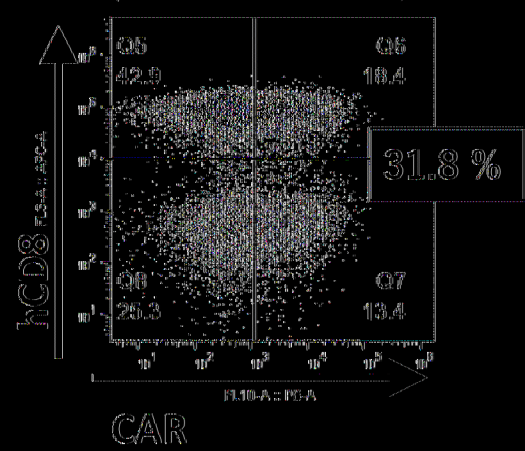


图2B

NC)序列

VH15VL(NG)
S#021

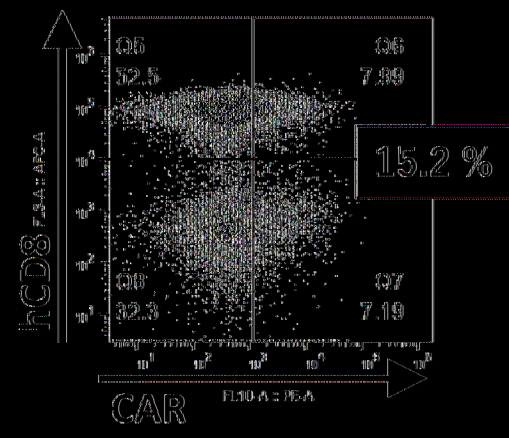


图2C

NC序列

VL25VH(NG)
S#022

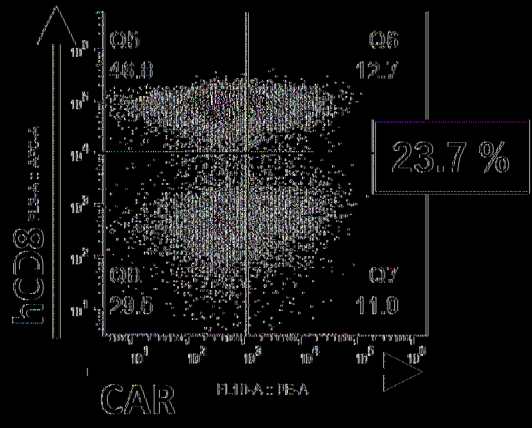


图2D

NC序列

VH25VL(NG)
S#023

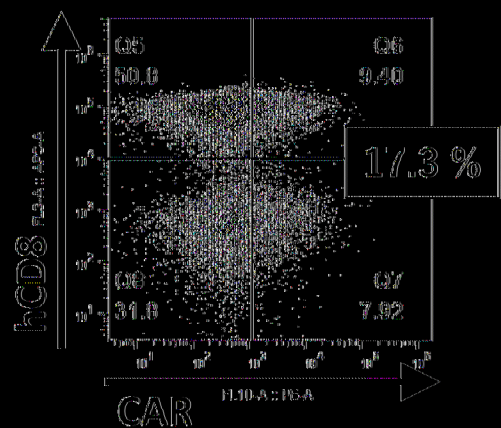


图2E

SC序列

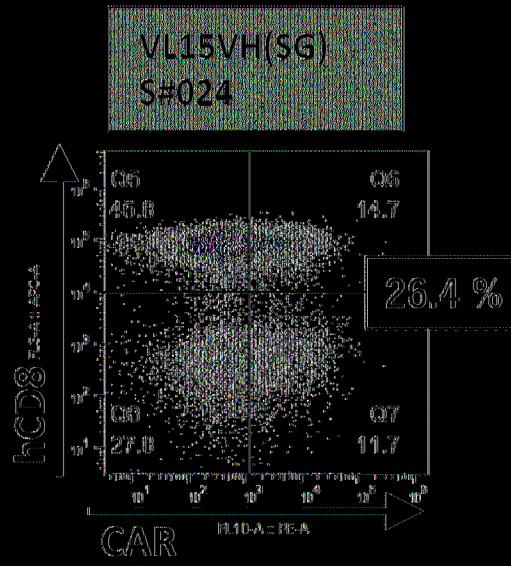


图2E

SC序列

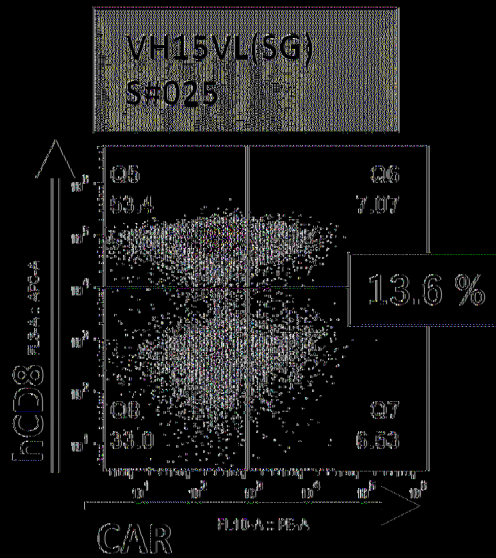


图2G

SC序列

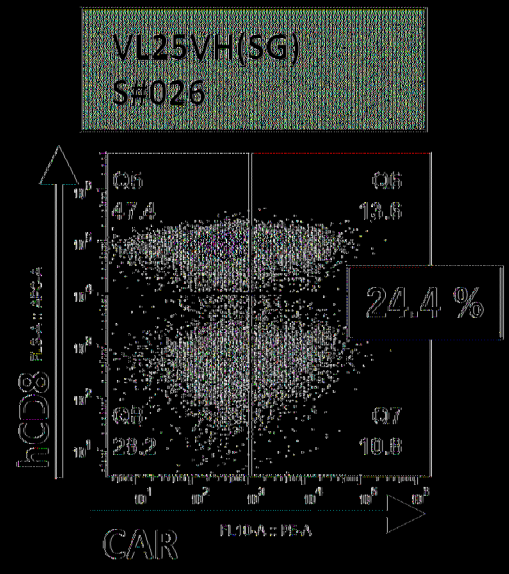


图21

SC序列

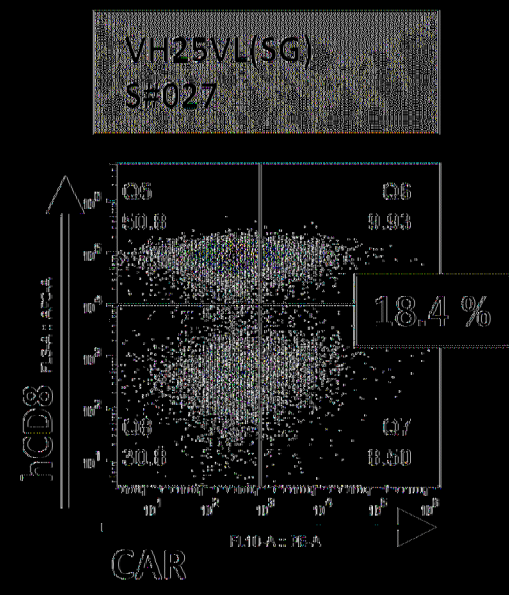


图22

ActT

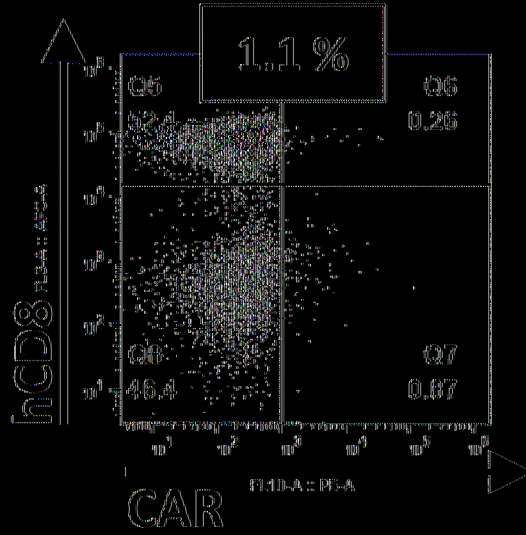


圖3A

Clone: 1B10-1A12

VL25VH
(SG) 3rd
S#026

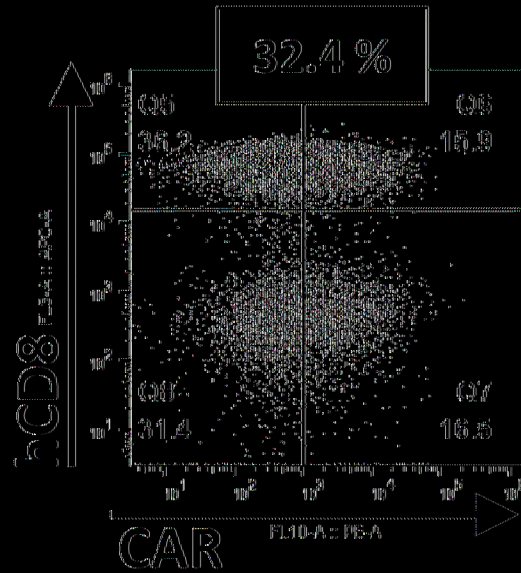


圖3B

Clone: 2H9-1B5

VL25VH
(SG) 3rd
S#068

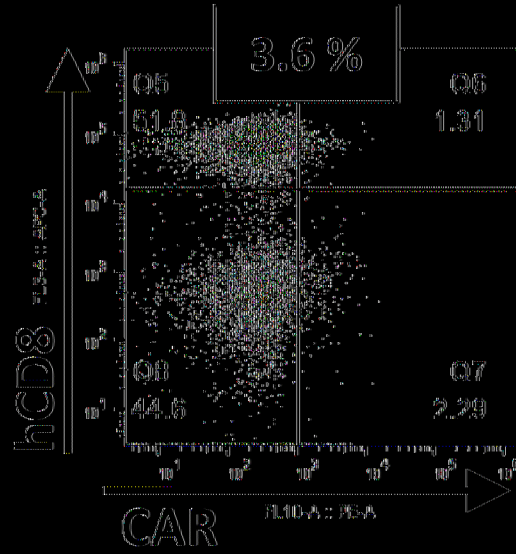


图3C

Clone: 3C2-1B10

VL25VH
(SG) 3rd
S#069

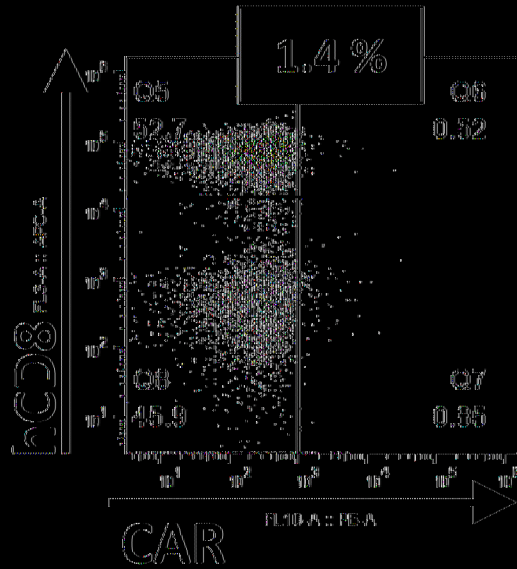


图3D

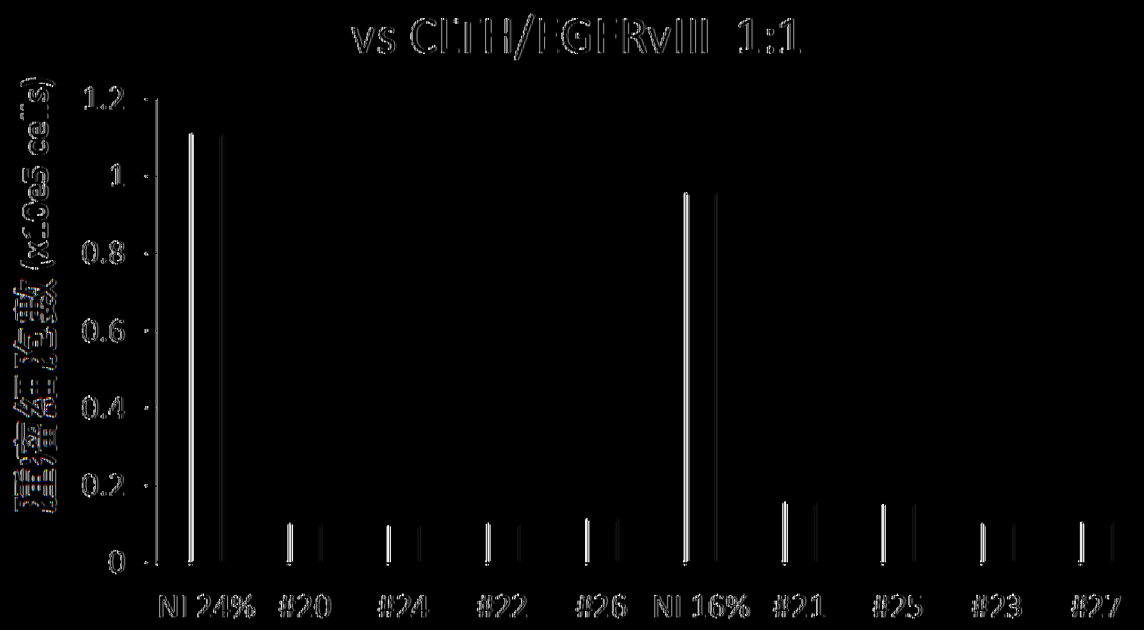


圖4A

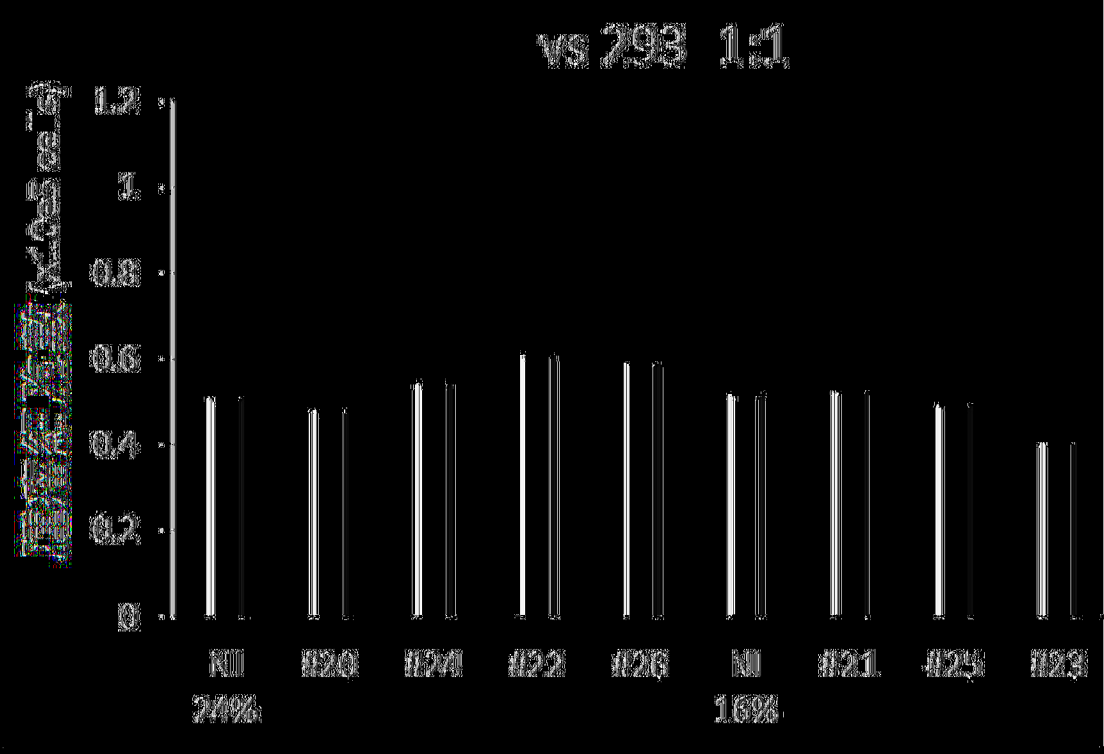
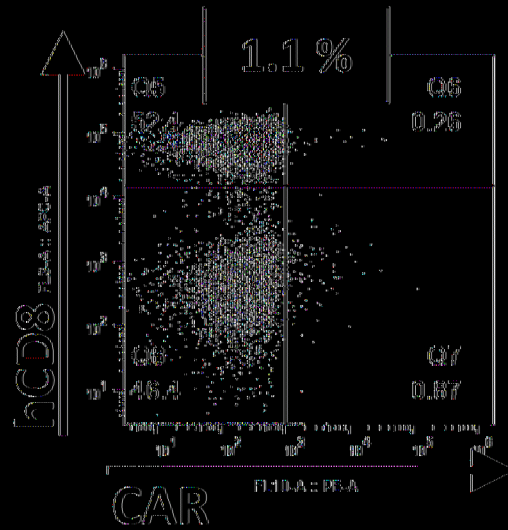


圖4B

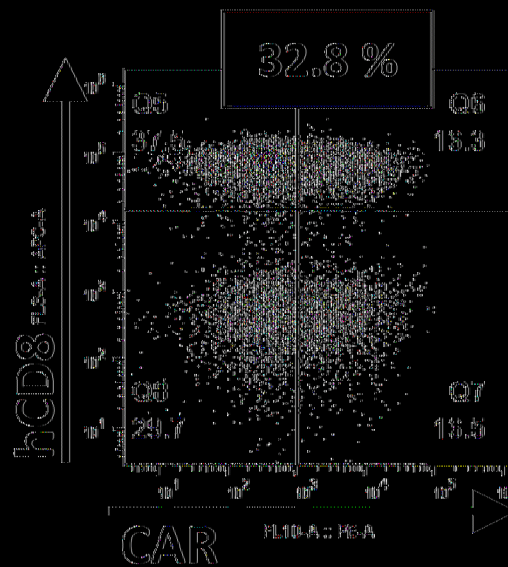
ActT



5A

Clone: 1B10-1A12

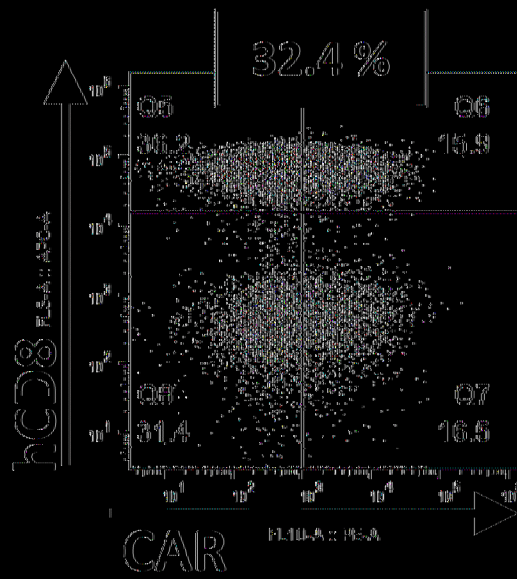
VL15VH
(SG) 3rd
S#024



5B

Clone: 1B10-1A12

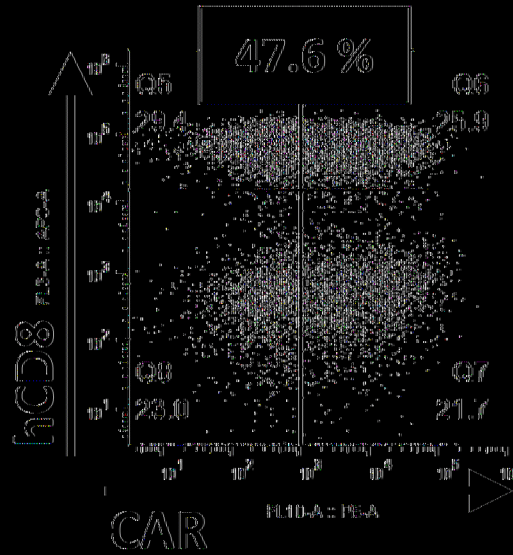
VL25VH
(SG) 3rd
S#026



同 5C

Clone: 1B10-1A12

VL15VH
(SG) 2nd
S#066



同 5D

Clone: 1B10-1A12

VL25VH
(SG) 2nd
S#067

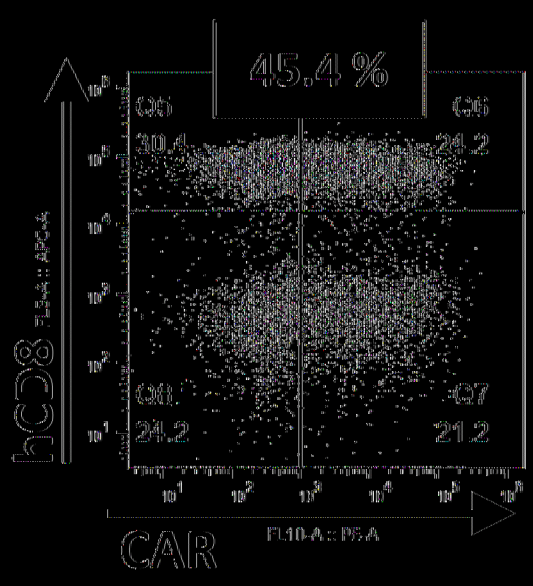


圖 5E

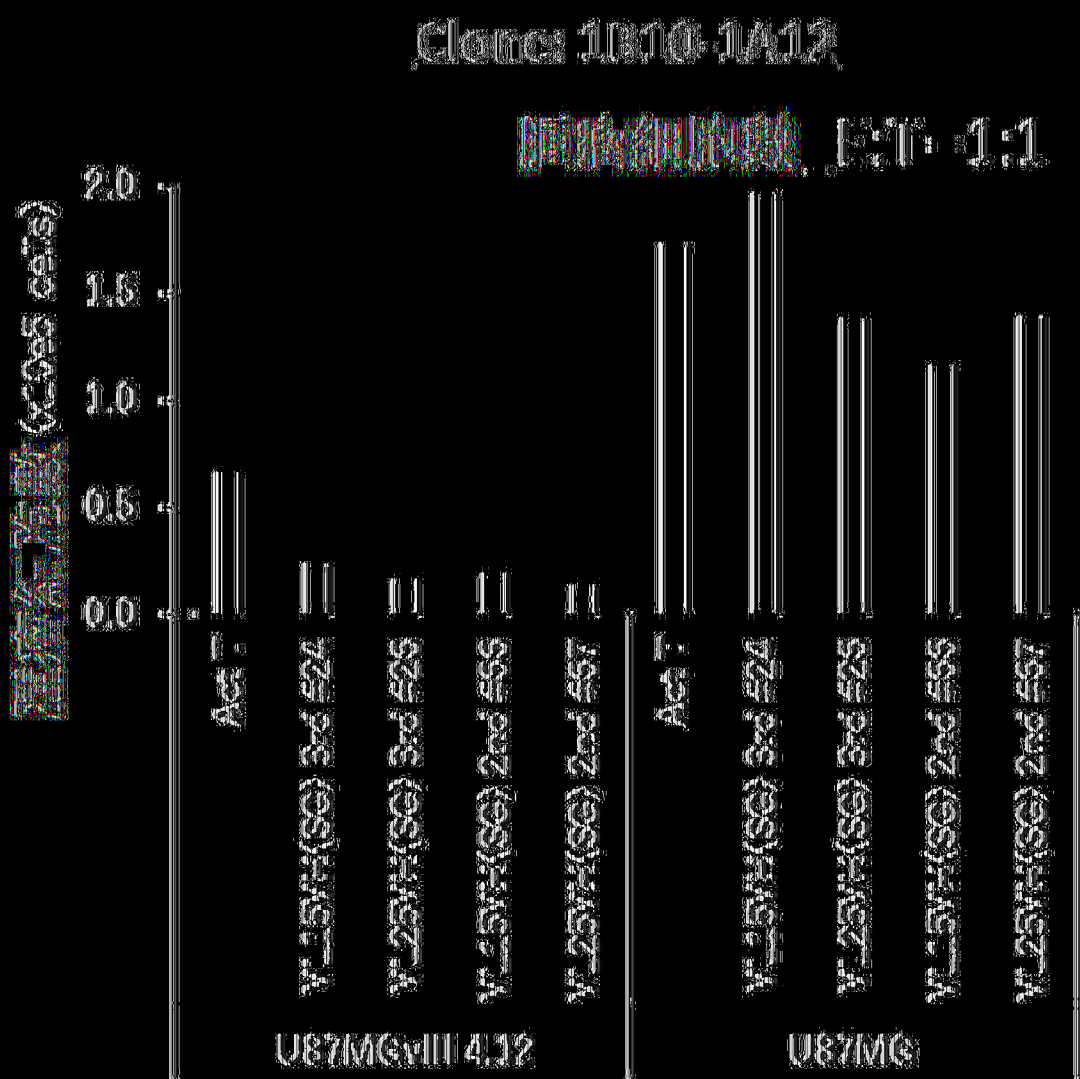


Fig 6A

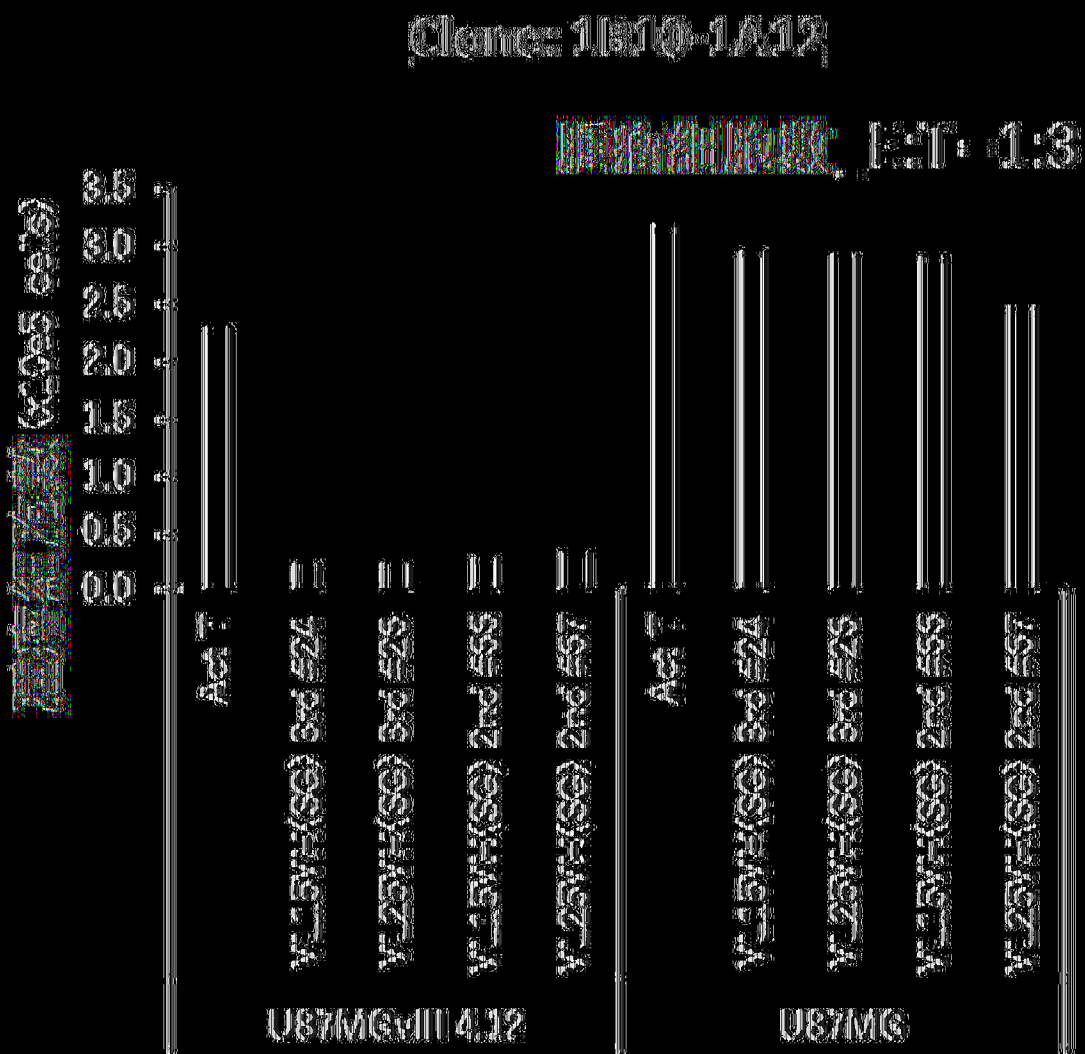
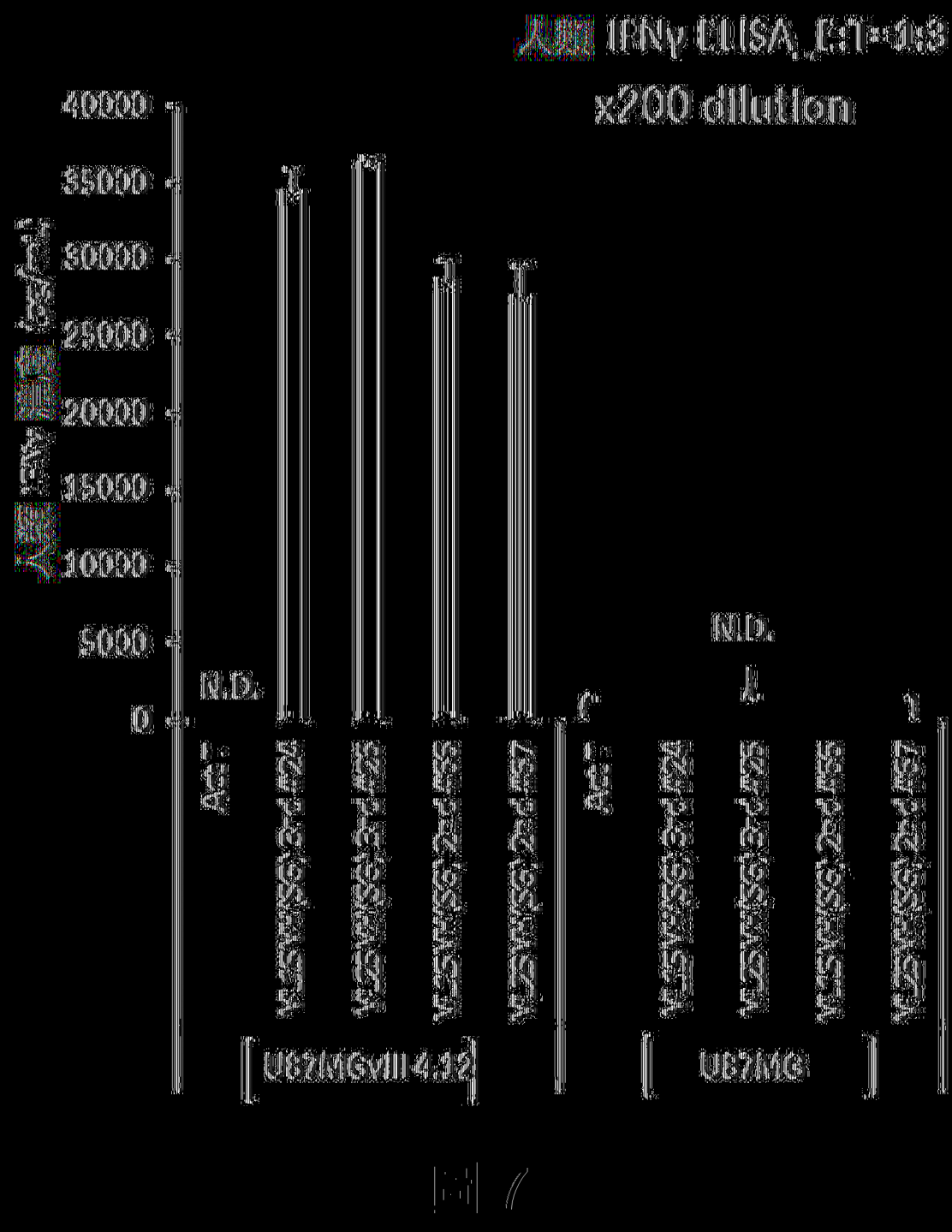
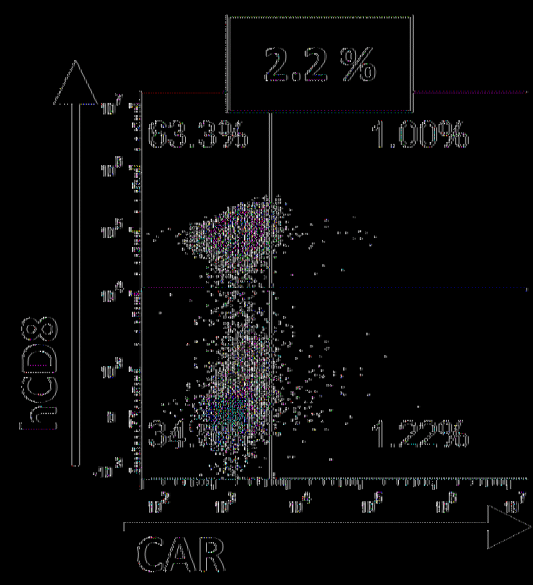


圖 6B



Donor A

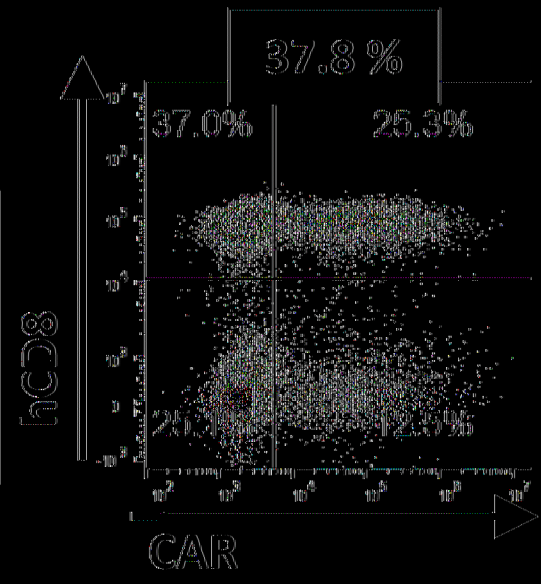
ActT



8A

Donor A

VL25VH
2nd
(short)
#744



8B

Donor B

ActT

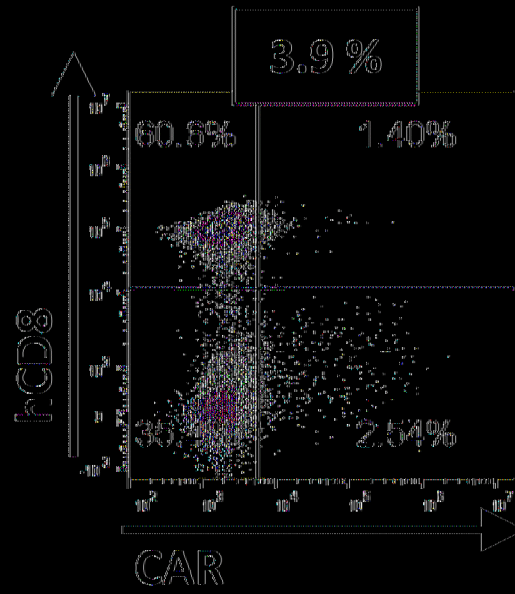


圖 8C

Donor B

VL25VH
2nd
(short)
#744

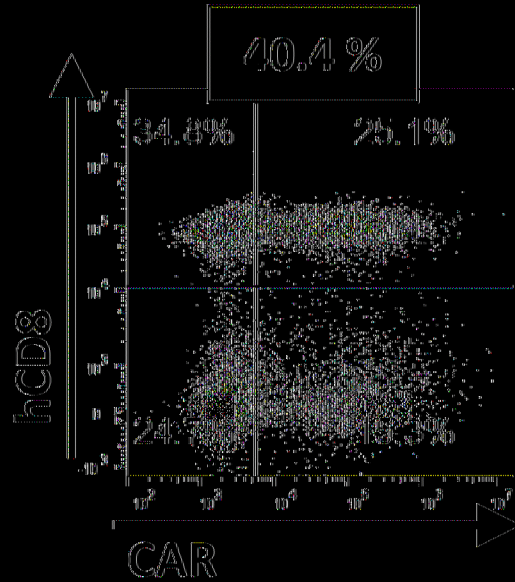


圖 8D

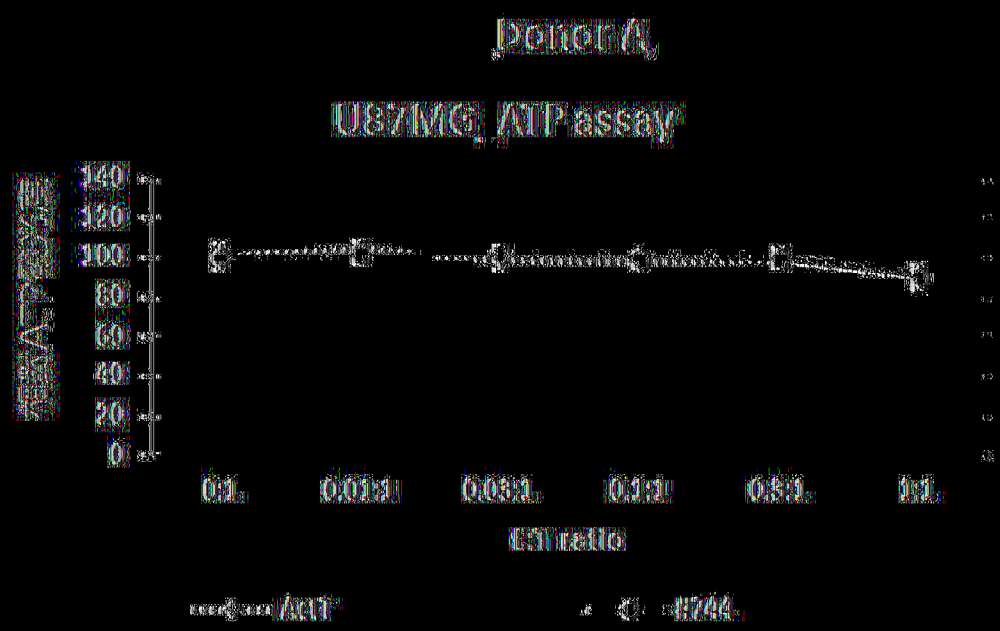


圖 9A

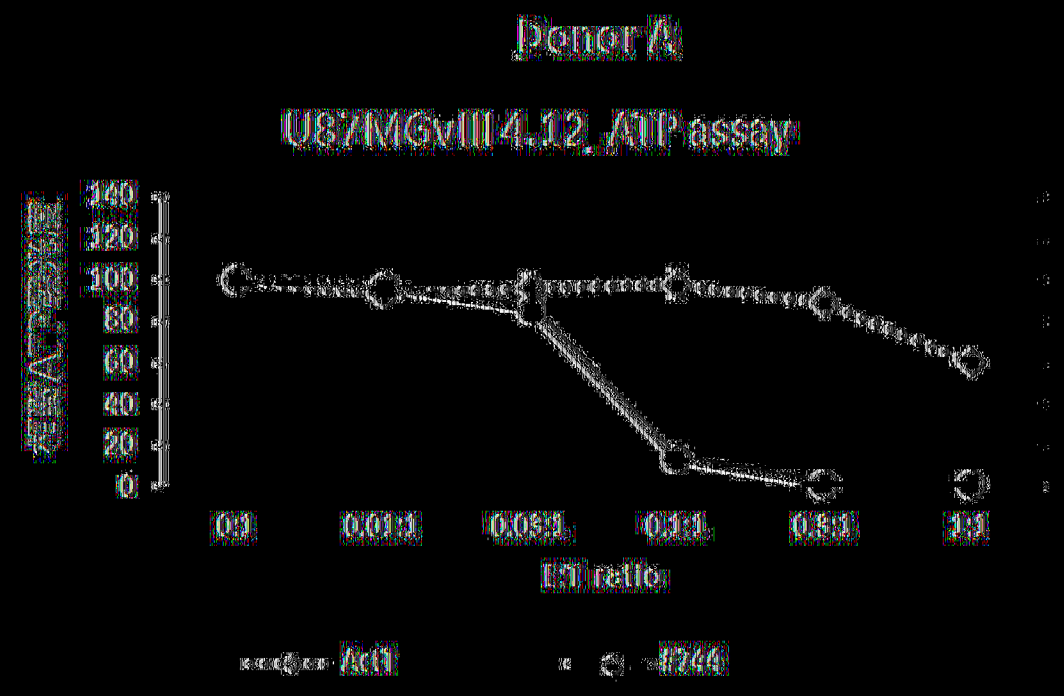


圖 9B

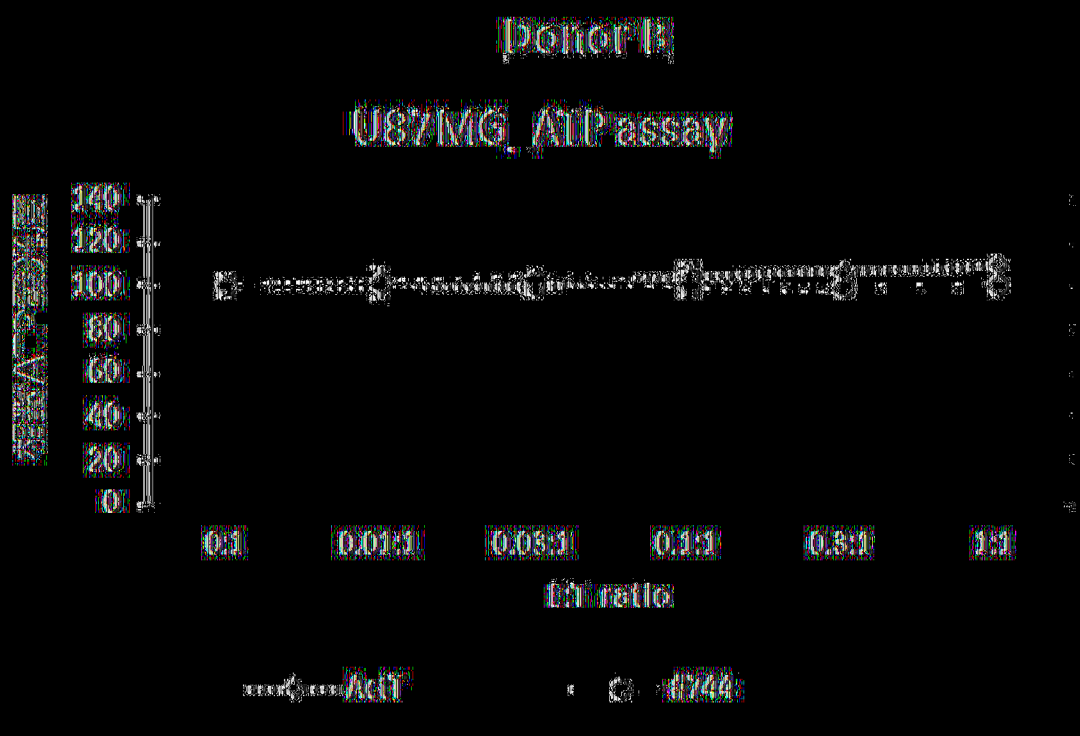


圖 9C

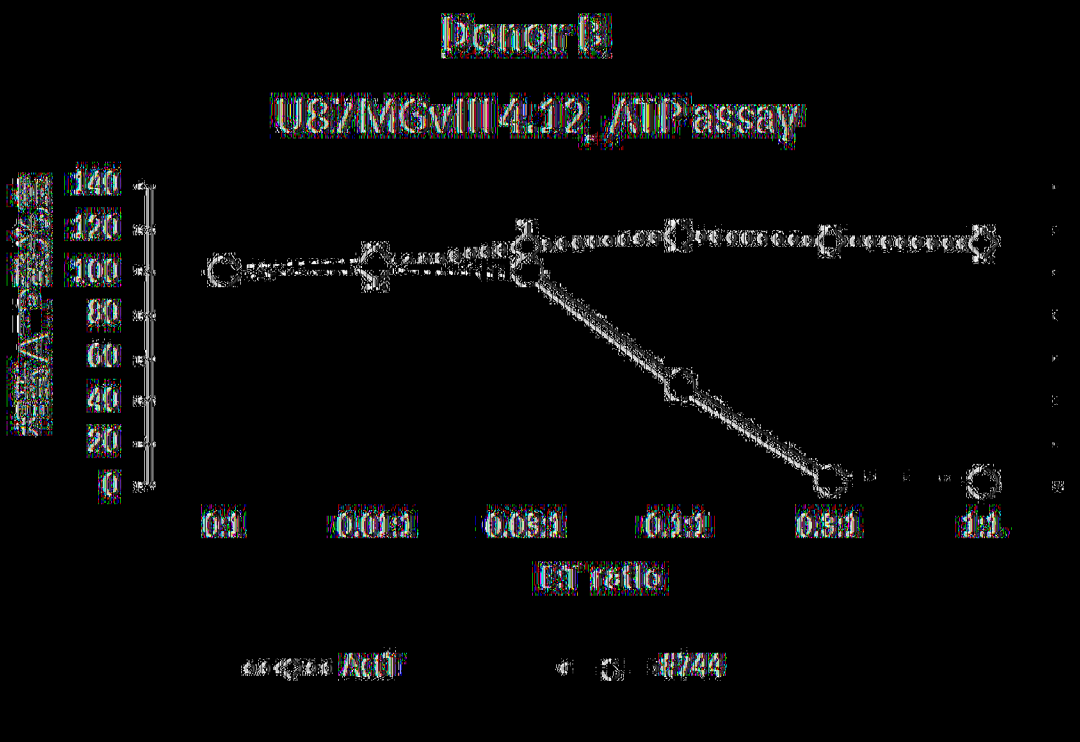


圖 9D

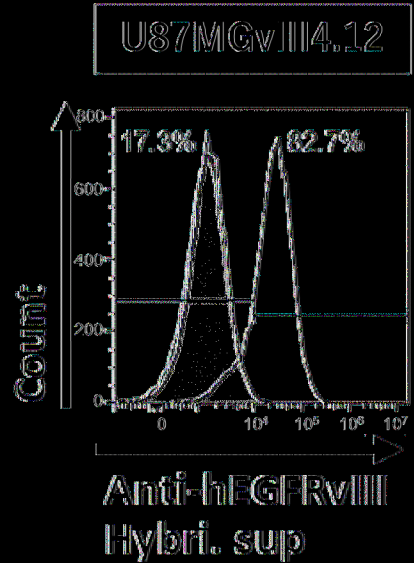


圖 10

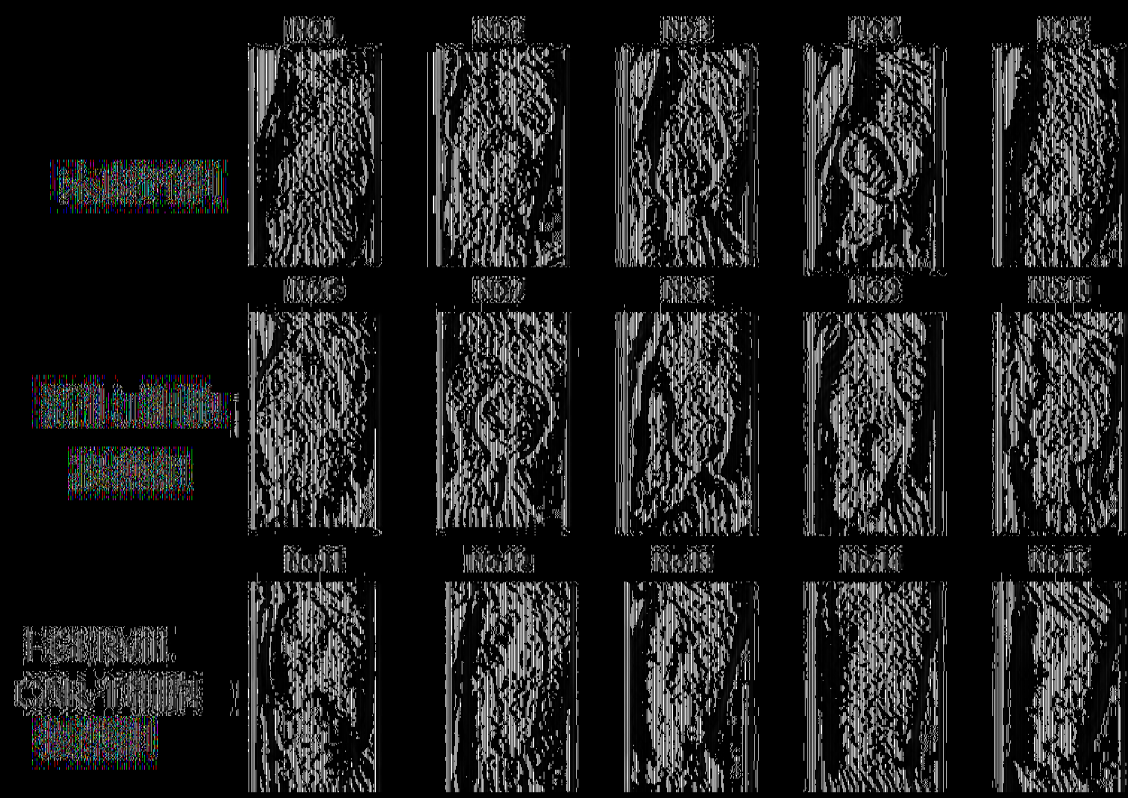


圖 11

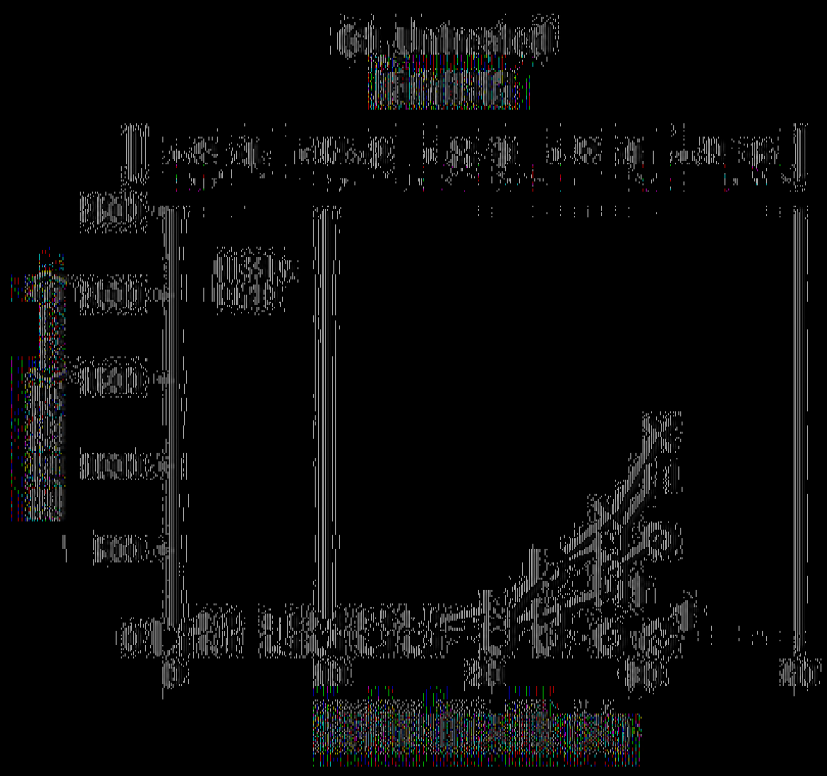


圖12A

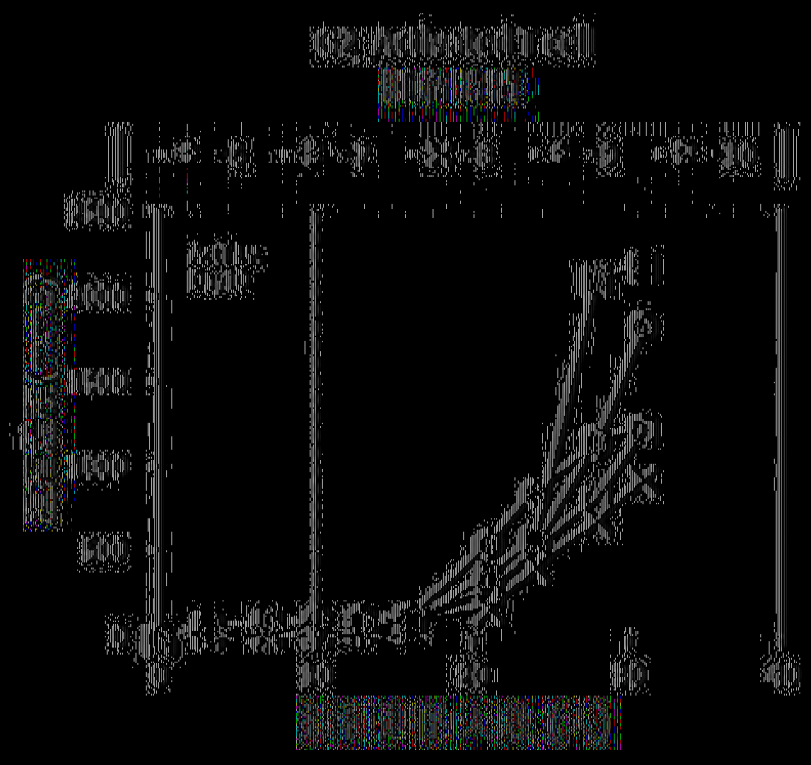


圖12B

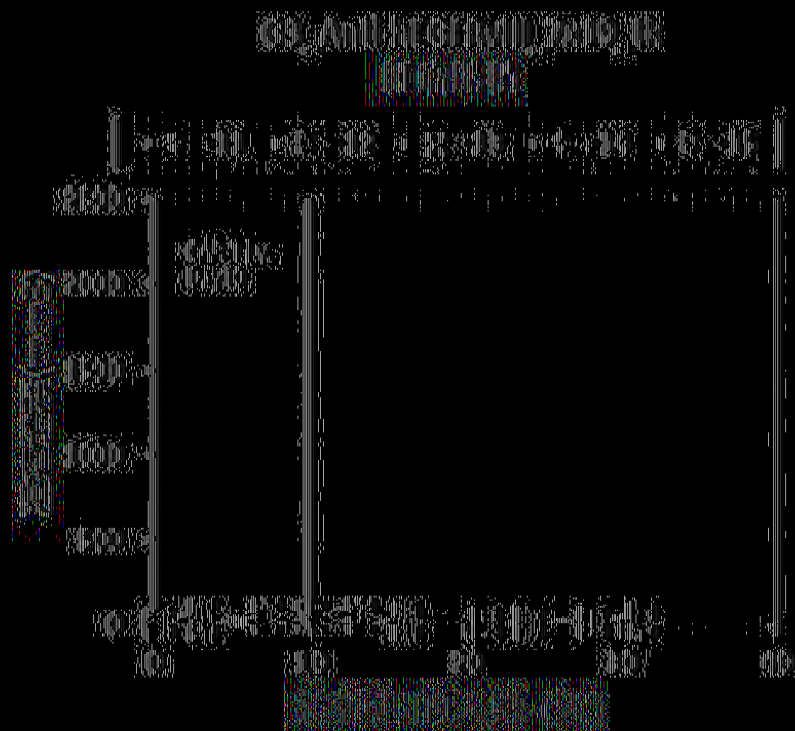


圖12C