202508628

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 202508628 A

(43)公開日： 中華民國 114 (2025) 年 03 月 01 日

(21)申請案號：113117474 (22)申請日： 中華民國 106 (2017) 年 07 月 28 日

(51)Int. Cl.： *A61K39/395 (2006.01)* *C07K14/705 (2006.01)*
C12N15/12 (2006.01) *C12N15/83 (2006.01)*
A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2016/07/28 美國 62/368,100
2017/02/06 美國 62/455,547
2017/04/07 美國 62/482,846
2017/06/02 美國 62/514,542

(71)申請人：瑞士商諾華公司 (瑞士) NOVARTIS AG (CH)
瑞士
賓夕法尼亞大學董事會 (美國) THE TRUSTEES OF THE UNIVERSITY OF PENNSYLVANIA (US)
美國

(72)發明人：安納克 歐茲倫 ANAK, OEZLEM (BE)；比立克 薩內拉 BILIC, SANELA (US)；博登 珍妮佛 BROGDON, JENNIFER (US)；卡曼羅 強森 史考特 CAMERON, JOHN SCOTT (US)；周 威廉 CHOU, WILLIAM (US)；霍華 丹尼 羅蘭 二世 HOWARD, DANNY ROLAND, JR. (US)；艾薩克斯 蘭迪 ISAACS, RANDI (US)；琴 卡爾 H JUNE, CARL H. (US)；賴西 賽門 LACEY, SIMON (US)；茂德 夏儂 MAUDE, SHANNON (US)；馬蘭霍斯特 詹 J MELENHORST, JAN J. (US)；昆塔斯 卡達馬 阿方索 QUINTAS-CARDAMA, ALFONSO (ES)；沙斯特 史蒂芬 SHUSTER, STEPHEN (US)；葛羅普 史帝芬 GRUPP, STEPHAN (US)；比特 漢斯 BITTER, HANS (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：108 項 圖式數：13 共 1304 頁

(54)名稱

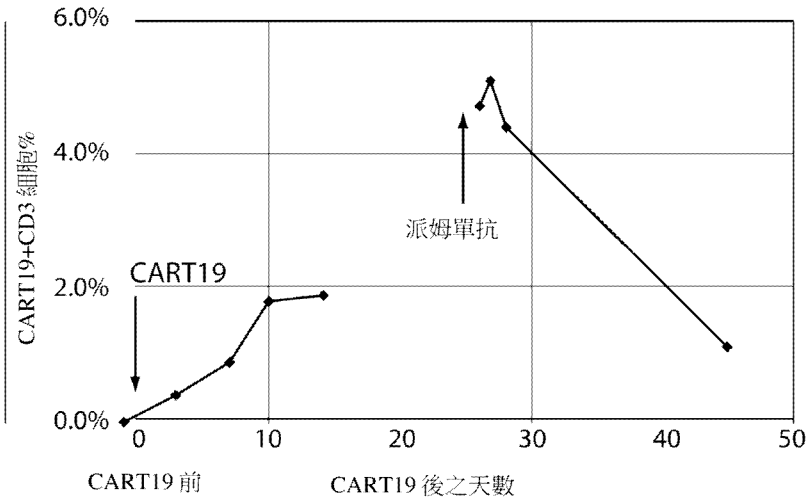
嵌合抗原受體及 PD-1 抑制劑之組合療法

(57)摘要

本發明提供用於治療疾病(例如癌症，例如與抗原(例如 CD19)之表現相關之疾病)之組合物及方法，其包括投與表現特異性針對該抗原(例如 CD19)之嵌合抗原受體(CAR)之細胞與 PD-1 抑制劑之組合。

Provided are compositions and methods for treating diseases, e.g., cancers, e.g., diseases associated with expression of an antigen, e.g., CD19, comprising administering a cell that expresses a chimeric antigen receptor (CAR) specific to the antigen, e.g., CD19, in combination with a PD-1 inhibitor.

指定代表圖：


6.0%
4.0%
2.0%
0.0%
CART19+CD3 細胞%
CART19
派姆單抗
0
10
20
30
40
50
CART19 前
CART19 後之天數

【圖 2A】

20250806X
專利案號：113117474
原申請案號：106125631

【發明摘要】

【中文發明名稱】

嵌合抗原受體及PD-1抑制劑之組合療法

【英文發明名稱】

COMBINATION THERAPIES OF CHIMERIC ANTIGEN RECEPTORS AND PD-1 INHIBITORS

【中文】

本發明提供用於治療疾病(例如癌症，例如與抗原(例如CD19)之表現相關之疾病)之組合物及方法，其包括投與表現特異性針對該抗原(例如CD19)之嵌合抗原受體(CAR)之細胞與PD-1抑制劑之組合。

【英文】

Provided are compositions and methods for treating diseases, e.g., cancers, e.g., diseases associated with expression of an antigen, e.g., CD19, comprising administering a cell that expresses a chimeric antigen receptor (CAR) specific to the antigen, e.g., CD19, in combination with a PD-1 inhibitor.

【指定代表圖】

圖2A

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

嵌合抗原受體及PD-1抑制劑之組合療法

【英文發明名稱】

COMBINATION THERAPIES OF CHIMERIC ANTIGEN RECEPTORS AND PD-1 INHIBITORS

【技術領域】

本發明概言之係關於經改造以表現靶向抗原(例如CD19)之嵌合抗原受體(CAR)之細胞(例如免疫效應細胞)之用途，其用於與PD-1抑制劑組合來治療疾病。

【先前技術】

許多B細胞惡性病患者無法利用標準療法來治癒。另外，傳統治療選擇通常具有嚴重副作用。在癌症免疫療法中已進行了多種嘗試，然而，若干障礙使此成為達成臨床有效性之極難目標。儘管業內已鑑別出數百種所謂的腫瘤抗原，但該等抗原通常源自自身且因此具有較差免疫原性。此外，腫瘤利用若干機制使其自身抵抗免疫攻擊之起始及傳播。

利用嵌合抗原受體(CAR)修飾之自體T細胞(CART)療法之最新研發依賴於將T細胞重定向至癌細胞(例如B細胞惡性病)上之適宜細胞表面分子，其展示在利用免疫系統之能力治療B細胞惡性病及其他癌症方面有希望的結果(參見例如Sadelain等人，Cancer Discovery 3:388-398 (2013))。鼠類源性CART19 (即，「CTL019」)之臨床結果已展示有希望在患有CLL之患者以及兒童期ALL中建立完全緩解(參見例如Kalos等人，Sci Transl Med 3:95ra73 (2011)；Porter等人，NEJM 365:725-733

(2011)；Grupp等人，NEJM 368:1509-1518 (2013))。除經遺傳修飾之T細胞上之嵌合抗原受體識別及破壞靶細胞之能力外，成功的治療性T細胞療法需要具有隨時間增殖及存留之能力，以調查白血病復發。源自無效能、阻抑或耗竭之T細胞之可變品質將對CAR轉形T細胞之性能具有效應，此時熟習此項技術者對其具有有限控制。為有效，CAR轉形之患者T細胞需要存留且維持因應同源抗原增殖之能力。已展示ALL患者T細胞可利用包含鼠類scFv之CART19達成此能力(參見例如Grupp等人，NEJM 368:1509-1518 (2013))。

【發明內容】

本發明之特徵至少部分在於治療個體之疾病(例如癌症) (例如與抗原相關之疾病，例如與CD19之表現相關之疾病，例如癌症)之方法及組合物，其係藉由使用包括表現特異性結合至抗原(例如本文所述之抗原，例如CD19)之嵌合抗原受體(CAR)之細胞(例如免疫效應細胞) (在本文中亦稱為「CD19 CAR表現細胞」) (在本文中亦稱為「CAR療法」)及程式化死亡-1抑制劑(在本文中亦稱為「PD-1抑制劑」)的組合療法來實施。在一些實施例中，特異性結合至抗原(例如CD19)之CAR包括抗原結合結構域(例如CD19結合結構域)、跨膜結構域及細胞內信號傳導結構域，例如如本文所述。在一些實施例中，PD-1抑制劑係抗體分子、多肽、小分子或多核苷酸(例如抑制性核酸)。在一個實施例中，PD-1抑制劑係抗體分子，例如本文所述之抗體分子。不期望受限於理論，人們認為，例如與用單獨CAR表現細胞(例如CD19 CAR表現細胞)或PD-1抑制劑治療患有疾病之個體相比，用包括CAR表現細胞(例如CD19 CAR表現細胞)及PD-1抑制劑之組合療法治療患有疾病(例如癌症) (例如與CD19表現相關之疾病，例如本

文所述之癌症)之個體可改良個體中腫瘤進展之抑制或降低。舉例而言，抑制PD-1/PD-L1相互作用與CAR療法之組合可引起以下中之一或多者：(i) CAR表現細胞(例如CD19 CAR表現細胞)之活化(或再活化)；(ii) CAR表現細胞群體之擴增；(iii) 對CAR療法之治療反應之持久持續時間；(iv) CAR療法之增加的持久性，(v) 耗竭的效應T細胞功能之降低，(vi) T細胞耗竭之逆轉或緩解，(vii) 增加的細胞介素(例如IL-6或IL-2)含量；或(viii) 免疫效應細胞(例如CD4+及/或CD8+細胞，例如CAR表現免疫效應細胞)上檢查點抑制劑(例如PD-1、TIM-3或LAG-3中之一或多者)之減少的表現，由此例如與接受單獨CAR療法或單獨PD-1抑制劑之個體相比，可改良經組合療法治療之個體之治療結果。

因此，在一態樣中，本發明之特徵在於治療患有疾病(例如癌症) (例如與抗原相關之疾病，例如與CD19之表現相關之疾病，例如如本文所述之癌症)之方法。該方法包括向個體投與包含(例如表現)特異性結合至抗原(例如CD19)之CAR之細胞(例如細胞群體) (在本文中亦稱為CAR療法)及PD-1抑制劑。在一個實施例中，依序投與CAR表現細胞及PD-1抑制劑。在一個實施例中，PD-1抑制劑係在投與CAR表現細胞(例如CD19 CAR表現細胞)之前投與。在一個實施例中，PD-1抑制劑係在投與CAR表現細胞(例如CD19 CAR表現細胞)之後投與。在一個實施例中，PD-1抑制劑及CAR表現細胞(例如CD19 CAR表現細胞)係同時或同步投與。

在實施例中，CAR表現細胞(例如本文所述之CD19 CAR表現細胞)及PD-1抑制劑係依序(例如以任一順序)投與。在一個實施例中，該組合係在治療區間中投與。在一個實施例中，治療區間包含單個劑量之PD-1抑制劑及單個劑量之CAR表現細胞(例如呈任一順序)。在另一實施例中，治療

區間包含PD-1抑制劑之多個劑量(例如第一及第二劑量)及CAR表現細胞之劑量(例如呈任一順序)。

在相關態樣中，本發明提供治療患有癌症之個體之方法。該方法包含向個體投與：

(i) 包含包括(例如表現) CAR之免疫效應細胞群體之CAR療法，其中CAR包含抗原(例如CD19)結合結構域、跨膜結構域及細胞內信號傳導結構域；及

(ii) PD-1抑制劑。

在一些實施例中，PD-1抑制劑(例如抗PD-1抗體分子)之劑量為約200 mg至約450 mg，例如約300 mg至約400 mg，例如每2週、3週、4週或5週投與。

在另一態樣中，本發明提供治療患有癌症之個體之方法。該方法包含向個體投與：

(i) 包含包括(例如表現) CAR之免疫效應細胞群體之CAR療法，其中CAR包含抗原(例如CD19)結合結構域、跨膜結構域及細胞內信號傳導結構域；及

(ii) PD-1抑制劑。

在一些實施例中，投與PD-1抑制劑係在投與CAR療法後20天或更短時間開始。舉例而言，投與PD-1抑制劑係在投與CAR療法後16天或更短時間、15天或更短時間、14天或更短時間、13天或更短時間、12天或更短時間、11天或更短時間、10天或更短時間、9天或更短時間、8天或更短時間、7天或更短時間、6天或更短時間、5天或更短時間、4天或更短時間、3天或更短時間、2天或更短時間開始。

在另一態樣中，本發明提供治療患有癌症之個體之方法。該方法包含向個體投與：

(i) 包含包括(例如表現) CAR之免疫效應細胞群體之CAR療法，其中CAR包含抗原(例如CD19)結合結構域、跨膜結構域及細胞內信號傳導結構域；及

(ii) PD-1抑制劑。

在一些實施例中，投與PD-1抑制劑係在個體患有或經鑑別患有以下中之一或多者後開始：

(a) 對CAR療法有部分或沒有可檢測到之反應，

(b) CAR療法後之復發性癌症，

(c) CAR療法難治性癌症；

(d) CAR療法後癌症之進行性形式；或

(e) CAR療法後(例如短於3個月)之B細胞恢復。

在另一態樣中，本發明提供治療患有癌症之個體之方法。該方法包含向個體投與：

(i) 包含包括(例如表現)嵌合抗原受體(CAR)之免疫效應細胞群體之CAR療法，其中CAR包含抗原(例如CD19)結合結構域、跨膜結構域及細胞內信號傳導結構域；及

(ii) PD-1抑制劑。

在一些實施例中，投與PD-1抑制劑係在投與CAR療法後開始，且個體未患有或經鑑別尚未罹患以下中之一或多者：

(a) 對CAR療法有部分或沒有可檢測到之反應，

(b) CAR療法後之復發性癌症，

(c) CAR療法難治性癌症；

(d) 癌症之進行性形式；或

(e) CAR療法後(例如短於3個月)之B細胞恢復。

在另一態樣中，本發明提供與PD-1抑制劑組合用於本文所揭示之任一方法中之CAR療法。在其他實施例中，本文揭示CAR療法與PD-1抑制劑之組合之用途，其用於製備用來治療病症(例如增生性病症，例如癌症)之藥劑。

本文所揭示方法、用途、組合物或組合中之任一者之其他特徵或實施例包括以下中之一或多者：

在一些實施例中，可投與PD-1抑制劑之一或多個，例如1個、2個、3個、4個或5個或更多個後續劑量。在一個實施例中，投與PD-1抑制劑之至多6個劑量。

在一些實施例中，方法或用途進一步包含評估個體中CRS之存在或不存在。在一個實施例中，在CAR療法後，個體未患有或經鑑別未患CRS，例如重度CRS (例如3級或4級CRS)。

在其他實施例中，投與PD-1抑制劑係在CAR療法後在個體經鑑別未患CRS，例如重度CRS (例如3級或4級CRS)後開始。

在其他實施例中，投與PD-1抑制劑係在CAR療法後治療CRS，例如CRS消退後開始。在一個實施例中，CRS消退至1級。在實施例中，CRS消退至無法檢測之程度，例如已消退。

倘若治療區間包含單個劑量之PD-1抑制劑及單個劑量之CAR表現細胞，則在某些實施例中，同時或同步投與PD-1抑制劑之劑量及CAR表現細胞之劑量。舉例而言，PD-1抑制劑之劑量及CAR表現細胞之劑量係彼

此相隔20天、18天、16天、15天、12天、10天、9天、8天、7天、6天、5天、4天、3天、2天、1天、24小時、12小時、6小時、4小時、2小時或更短時間投與。在實施例中，治療區間係在投與第一投與劑量時開始且在投與後期投與劑量時結束。

倘若治療區間包含單個劑量之PD-1抑制劑及單個劑量之CAR表現細胞，則在某些實施例中，依序投與PD-1抑制劑之劑量及CAR表現細胞之劑量。在實施例中，CAR表現細胞之劑量係在PD-1抑制劑之劑量之前投與，且治療區間係在投與CAR表現細胞之劑量時開始且在投與PD-1抑制劑之劑量時結束。在其他實施例中，PD-1抑制劑之劑量係在CAR表現細胞之劑量之前投與，且治療區間係在投與PD-1抑制劑之劑量時開始且在投與CAR表現細胞之劑量時結束。在一個實施例中，治療區間進一步包含PD-1抑制劑之一或多個，例如1個、2個、3個、4個或5個或更多個後續劑量。在該等實施例中，治療區間包含2個、3個、4個、5個、6個或更多個劑量之PD-1抑制劑及1個劑量之CAR表現細胞。在一個實施例中，CAR表現細胞之劑量係在投與PD-1抑制劑之劑量之前或之後至少2天、至少3天、至少4天、至少5天、至少6天、至少7天、至少8天、至少9天、至少10天、至少8天、至少9天、至少10天、至少11天、至少12天、至少13天或至少2週投與。在投與一個以上劑量之PD-1抑制劑之實施例中，CAR表現細胞之劑量係在投與PD-1抑制劑之第一劑量之前或之後或在開始治療區間後至少2天、至少3天、至少4天、至少5天、至少6天、至少7天、至少8天、至少9天、至少10天、至少8天、至少9天、至少10天、至少11天、至少12天、至少13天或至少2週投與。在一個實施例中，PD-1抑制劑之劑量係在投與CAR表現細胞之劑量後約25-40天(例如約25-30天、30-35

天或35-40天，例如約35天)或約2-7週(例如2週、3週、4週、5週、6週或7週)投與。在實施例中，倘若投與一個以上劑量之PD-1抑制劑，則第二PD-1抑制劑劑量係在投與PD-1抑制劑之第一劑量後約15-30天(例如約15-20天、20-25天或25-30天，例如約20天)或約2-5週(例如2週、3週、4週或5週)投與。

倘若治療區間包含PD-1抑制劑之多個劑量(例如第一及第二及視情況一或多個後續劑量)及CAR表現細胞之劑量，則在某些實施例中，同時或同步，例如彼此相隔2天(例如相隔2天、1天、24小時、12小時、6小時、4小時、2小時或更短時間)投與CAR表現細胞之劑量及PD-1抑制劑之第一劑量。在實施例中，PD-1抑制劑之第二劑量係在(i) CAR表現細胞之劑量或(ii) PD-1抑制劑之第一劑量(以較後者為準)後投與。在實施例中，PD-1抑制劑之第二劑量係在(i)或(ii)後至少2天(例如至少2天、3天、4天、5天、6天、7天、1週、2週、3週、4週、5週或更長時間)投與。在實施例中，PD-1抑制劑之後續劑量(例如第三、第四或第五劑量等)係在PD-1抑制劑之第二劑量後投與。在實施例中，PD-1抑制劑之後續劑量係在PD-1抑制劑之第二劑量後至少2天(例如至少2天、3天、4天、5天、6天、7天、1週、2週、3週、4週、5週或更長時間)投與。在該等實施例中，治療區間係在投與第一投與劑量時開始且在投與PD-1抑制劑之第二劑量(或後續劑量)時結束。

在治療區間包含PD-1抑制劑之多個劑量(例如第一及第二及視情況後續劑量)及CAR表現細胞之劑量的其他實施例中，依序投與CAR表現細胞之劑量及PD-1抑制劑之第一劑量。在實施例中，CAR表現細胞之劑量係在投與PD-1抑制劑之第一劑量後，但在投與PD-1抑制劑之第二劑量之前

投與。在實施例中，PD-1抑制劑之後續劑量(例如第三、第四或第五劑量等)係在PD-1抑制劑之第二劑量後投與。在該等實施例中，治療區間係在投與PD-1抑制劑之第一劑量時開始且在投與PD-1抑制劑之第二劑量(或後續劑量)時結束。在一個實施例中，PD-1抑制劑之第二劑量之在投與PD-1抑制劑之第一劑量後至少2天(例如至少2天、3天、4天、5天、6天、7天、1週、2週、3週、4週、5週或更長時間)投與。在實施例中，倘若PD-1抑制劑係抑制性RNA (例如siRNA)，則第二劑量係每2天至每2週投與。在實施例中，倘若PD-1抑制劑係抗體分子，則第二劑量係每2-3週投與。在一個實施例中，PD-1抑制劑之後續劑量(例如第三、第四或第五劑量等)係在PD-1抑制劑之第二劑量後至少2天(例如至少2天、3天、4天、5天、6天、7天、1週、2週、3週、4週、5週或更長時間)投與。在一個實施例中，CAR表現細胞之劑量係在投與PD-1抑制劑之第一劑量後至少2天(例如至少2天、3天、4天、5天、6天、7天、1週、2週、3週、4週、5週或更長時間)投與。在一個實施例中，PD-1抑制劑之第二劑量係在投與CAR表現細胞之劑量後至少2天(例如至少2天、3天、4天、5天、6天、7天、1週、2週、3週、4週、5週或更長時間)投與。在實施例中，PD-1抑制劑(例如抗PD-1抗體分子)在治療區間期間係每2-3週(例如每2週或每3週)投與。

在其他實施例中，CAR表現細胞之劑量係在投與PD-1抑制劑之第一劑量之前投與。在該等實施例中，治療區間係在投與CAR表現細胞時開始且在投與PD-1抑制劑之第一劑量(或後續劑量)時結束。在實施例中，PD-1抑制劑之第一劑量係在投與CAR表現細胞後至少2天(例如至少2天、至少3天、至少4天、至少5天、至少6天、至少1週、至少8天、至少9天、至少10天、至少11天、至少12天、至少13天、至少2週、至少15天、至少16

天、至少17天、至少18天、至少19天、至少20天、至少3週、至少4週、至少5週或更長時間)投與。在一些實施例中，投與PD-1抑制劑之第一劑量係在投與CAR表現細胞後約5至約10天，例如約8天進行。在其他實施例中，投與PD-1抑制劑之第一劑量係在投與CAR表現細胞後約10至約20天，例如約15或16天進行。在實施例中，PD-1抑制劑之第二劑量係在投與PD-1抑制劑之第一劑量後至少2天(例如至少2天、至少3天、至少4天、至少5天、至少6天、至少1週、至少8天、至少9天、至少10天、至少11天、至少12天、至少13天、2週、至少15天、至少16天、至少17天、至少18天、至少19天、至少20天、3週、4週、5週或更長時間)投與。在實施例中，PD-1抑制劑之第二劑量係在PD-1抑制劑之第一劑量後約2-4週，例如3週時投與。在實施例中，PD-1抑制劑之後續劑量(例如第三、第四或第五劑量等)係在PD-1抑制劑之第二劑量後至少2天(例如至少2天、3天、4天、5天、6天、7天、1週、2週、3週、4週、5週或更長時間)投與。在實施例中，PD-1抑制劑之後續劑量(例如第三、第四或第五劑量等)係在PD-1抑制劑之先前劑量後約2-4週，例如3週時投與。在實施例中，PD1抑制劑之第一劑量係在投與CAR表現細胞後至少2天(例如至少2天、3天、4天、5天、6天、7天、1週、2週、3週、4週、5週或更長時間)投與。

在一些實施例中，治療區間包含PD-1抑制劑之一個、兩個或三個劑量(例如第一及第二及第三劑量)及CAR表現細胞之劑量。在一個實施例中，依序投與CAR表現細胞之劑量及PD-1抑制劑之第一劑量。舉例而言，使個體(例如患者)在投與CAR表現細胞後開始，例如在投與CAR表現細胞之劑量後約1週至4個月，例如約14天至2個月接受PD-1抑制劑之一個、兩個或三個劑量。

在一個實施例中，本文所述之任一治療區間可重複一或多次，例如1次、2次、3次、4次或5次。在一個實施例中，治療區間重複一次，產生包含兩個治療區間之治療方案。在實施例中，重複治療區間係在結束第一或先前治療區間後至少1天，例如至少1天、至少2天、至少3天、至少4天、至少5天、至少6天、至少7天、至少2週、至少1個月、至少3個月、至少6個月、至少1年或更長時間投與。在實施例中，重複治療區間係在結束第一或先前治療區間後至少3天投與。

在一個實施例中，本文所述之任一治療區間之後可為一或多個，例如1個、2個、3個、4個或5個後續治療區間。一或多個後續治療區間不同於第一或先前治療區間。舉例而言，由單個劑量之PD-1抑制劑及單個劑量之CAR表現細胞組成的第一治療區間之後為由多個劑量(例如兩個、三個、四個或更多個劑量)之PD-1抑制劑及單個劑量之CAR表現細胞組成的第二治療區間。在一個實施例中，一或多個後續治療區間係在結束第一或先前治療區間後至少1天，例如1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天或2週投與。

在本文所述之任一方法中，PD-1抑制劑之一或多個後續劑量，例如1個、2個、3個、4個或5個或更多個劑量係在結束一或多個治療區間後投與。在重複治療區間或投與兩個或更多個治療區間之實施例中，PD-1抑制劑之一或多個後續劑量，例如1個、2個、3個、4個或5個或更多個劑量係在結束一個治療區間後且在開始另一治療區間前投與。在一個實施例中，PD-1抑制劑之劑量係在結束一或多個或每一治療區間後每5天、7天、2週、3週或4週投與。

在本文所述之任一方法中，CAR表現細胞之一或多個，例如1個、2

個、3個、4個或5個或更多個後續劑量係在結束一或多個治療區間後投與。在重複治療區間或投與兩個或更多個治療區間之實施例中，CAR表現細胞之一或多個後續劑量，例如1個、2個、3個、4個或5個或更多個劑量係在結束一個治療區間後且在開始另一治療區間前投與。在一個實施例中，CAR表現細胞之劑量係在結束一或多個或每一治療區間後每2天、3天、4天、5天、7天、2週、3週或4週投與。

在一個實施例中，治療區間包含單個劑量之CAR表現細胞，其係在PD-1抑制劑之第一劑量之前投與。在此實施例中，PD-1抑制劑之第一劑量係在投與CAR表現細胞後約7天、約8天、約9天、約10天、約11天、約12天、約13天、約14天、約15天、約16天、約17天、約18天、約19天、約20天、約25天、約30天或約35天投與。在實施例中，PD-1抑制劑之第二劑量係在投與PD-1抑制劑之第一劑量後投與。在實施例中，PD-1抑制劑之第二劑量係在投與PD-1抑制劑之第一劑量後約20天，例如在PD-1抑制劑之第一劑量後約2-4週，例如3週投與。在實施例中，PD-1抑制劑之後續劑量係在PD-1抑制劑之第二劑量後，例如在PD-1抑制劑之先前劑量後每1週、2週、3週、4週、5週、5天、7天、10天、14天、20天、25天、30天或35天，例如約2-4週，例如3週投與。

在實施例中，該方法包含例如在投與CAR表現細胞之前向個體投與淋巴細胞清除化學療法。在實施例中，淋巴細胞清除化學療法包含環磷醯胺，例如大劑量環磷醯胺，例如劑量為約200-400 mg/m^2，例如約300 mg/m^2，例如達1-10個劑量(例如1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個或10個劑量)。在實施例中，該方法包含投與包含CAR表現細胞之劑量及PD-1抑制劑之多個劑量的治療區間。在實施例中，治療區間包

含單個劑量之CAR表現細胞(例如CD19 CAR表現細胞)，其係在PD-1抑制劑之第一劑量之前，例如在PD-1抑制劑之第一劑量之前至少2週(例如2週、3週、4週、5週、6週或更長時間) (例如在PD-1抑制劑之第一劑量之前約7天、約8天、約9天、約10天、約11天、約12天、約13天、約14天、約15天、約16天或更長時間)投與。在實施例中，CAR表現細胞之劑量係在PD-1抑制劑之第一劑量之前約3-4週投與。在實施例中，PD-1抑制劑在治療區間期間係每2-4週(例如每2-3週或3-4週，例如每3週)投與。在實施例中，PD-1抑制劑係以約1-3 mg/kg，例如約2 mg/kg之劑量投與。在實施例中，CAR表現細胞係以約1-10 × 10^6個細胞/kg，例如約5 × 10^6個細胞/kg，例如約5.3 × 10^6個細胞/kg之劑量投與。在實施例中，CAR表現細胞係以約1-10 × 10^8個細胞/輸注，例如約5 × 10^8個細胞/輸注之劑量投與。

在本文所述之任一方法中，向個體投與單個劑量之CAR表現細胞及單個劑量之PD-1抑制劑。在一個實施例中，單個劑量之CAR表現細胞係在投與單個劑量之PD-1抑制劑之前至少2天，例如2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、14天、15天、16天、17天、18天、20天、25天、30天、35天、40天或2週、3週、4週或更長時間投與。在實施例中，單個劑量之CAR表現細胞係在投與PD-1抑制劑之前約35天投與。

在一個實施例中，CAR表現細胞之一或多個，例如1個、2個、3個、4個或5個後續劑量係在CAR表現細胞之初始劑量後投與個體。在一個實施例中，CAR表現細胞之一或多個後續劑量係在CAR表現細胞之先前劑量後至少2天，例如2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、14天、20天、25天、30天、35天、40天或2週、3週、4週或更長時間投

與。在一個實施例中，CAR表現細胞之一或多個後續劑量係在CAR表現細胞之先前劑量後至少1個月，例如1個月、2個月、3個月、4個月、5個月、6個月、7個月、8個月、9個月、10個月、11個月、12個月、13個月、14個月、15個月、16個月、17個月、18個月、19個月、20個月或更長時間投與。在一個實施例中，CAR表現細胞之一或多個後續劑量係在CAR表現細胞之先前劑量後至少5天投與。在一個實施例中，向個體投與每週3個劑量之CAR表現細胞或每2天1個劑量。

在一個實施例中，PD-1抑制劑之一或多個，例如1個、2個、3個、4個或5個後續劑量係在投與PD-1抑制劑之單個劑量後投與。在一個實施例中，PD-1抑制劑之一或多個後續劑量係在PD-1抑制劑之先前劑量後至少5天、7天、10天、14天、20天、25天、30天、2週、3週、4週或5週，例如3週投與。

在一個實施例中，PD-1抑制劑之一或多個後續劑量係在CAR表現細胞之劑量，例如CAR表現細胞之初始劑量後至少1天、2天、3天、4天、5天、6天或7天投與。

在一個實施例中，PD-1抑制劑之一或多個，例如1個、2個、3個、4個或5個劑量係在CAR表現細胞之第一劑量之前投與。

在一個實施例中，PD-1抑制劑之一或多個，例如1個、2個、3個、4個、5個或6個劑量係在CAR表現細胞之第一劑量後，例如在CAR表現細胞之第一劑量後2天、3天、4天、5天、6天、7天、2週、3週、4週、5週、6週、7週或8週投與。在一個實施例中，PD-1抑制劑之一或多個，例如1個、2個、3個、4個或5個劑量係在CAR表現細胞之第一劑量後，例如在CAR表現細胞之第一劑量後2個月、3個月、4個月、5個月、6個月、7

個月、8個月、9個月、10個月、11個月、12個月、13個月、14個月、15個月、16個月、17個月、18個月、19個月或20個月投與。

在一個實施例中，在CAR表現細胞之第一劑量後投與之PD-1抑制劑之一或多個，例如1個、2個、3個、4個、5個或6個劑量係每2-3週，例如每2週、3週、4週或5週投與達至少1個月，例如達1個月、2個月、3個月、4個月、5個月、6個月、7個月、8個月、9個月、10個月、11個月或12個月或更長時間。在一個實施例中，PD-1抑制劑之一或多個劑量係例如在PD-1抑制劑之先前劑量後約2-4週，例如3週投與，例如達至多6個劑量。

在一個實施例中，重複，例如1次、2次、3次、4次或5次投與CAR表現細胞之一或多個劑量及PD-1抑制劑之一或多個劑量。

在本文所述之任一方法中，在實施例中，向個體進一步投與化學療法，例如本文所述之化學療法。在實施例中，化學療法係在投與CAR表現細胞之前投與。在實施例中，化學療法係在投與CAR表現細胞之前約1-10天(例如約1-4天、1-5天、4-8天、4-10天或5-10天)投與。

本文所揭示治療劑之劑量及治療方案可由熟習此項技術者確定。

在本文所述投與方案或治療區間中之任一者中，在一些實施例中，CAR表現細胞(例如CD19 CAR表現細胞)之劑量包含約10^4至約10^9個細胞/kg，例如約10^4至約10^5個細胞/kg、約10^5至約10^6個細胞/kg、約10^6至約10^7個細胞/kg、約10^7至約10^8個細胞/kg或約10^8至約10^9個細胞/kg；或以下中之至少約一者：1×10^7個細胞、1.5×10^7個細胞、2×10^7個細胞、2.5×10^7個細胞、3×10^7個細胞、3.5×10^7個細胞、4×10^7個細胞、5×10^7個細胞、1×10^8個細胞、1.5×10^8個細胞、2×10^8個細胞、2.5×10^8

個細胞、3 × 10^8個細胞、3.5 × 10^8個細胞、4 × 10^8個細胞、5 × 10^8個細胞、1 × 10^9個細胞、2 × 10^9個細胞或5 × 10^9個細胞。在一些實施例中，CAR表現細胞(例如CD19 CAR表現細胞)之劑量包含至少約1-5 × 10^7至1-5 × 10^8個CAR表現細胞。在一些實施例中，向個體投與約1-5 × 10^7個CAR表現細胞(例如CD19 CAR表現細胞)。在其他實施例中，向個體投與約1-5 × 10^8個CAR表現細胞(例如CD19 CAR表現細胞)。

在實施例中，根據包含藉由劑量分割投與個體(例如一次、兩次、三次或更多次單獨投與部分劑量)之細胞總劑量之投藥方案向個體投與CAR表現細胞(例如CD19 CAR表現細胞)。在實施例中，在治療第一天投與總劑量之第一百分比，在後續治療時間(例如第二天、第三天、第四天、第五天、第六天或第七天或之後)投與總劑量之第二百分比，並視情況在再後續治療時間(例如第三天、第四天、第五天、第六天、第七天、第八天、第九天、第十天或之後)投與總劑量之第三百分比(例如剩餘百分比)。舉例而言，在第一天遞送細胞總劑量之10%，在第二天遞送細胞總劑量之30%，且在治療第三天遞送細胞總劑量之剩餘60%。舉例而言，細胞總劑量包括1至5 × 10^7或1至5 × 10^8個CAR表現細胞(例如CD19 CAR表現細胞)。

在本文所述之任一投與方案中，PD-1抑制劑，例如本文所述之抗PD-1抗體分子(例如派姆單抗(pembrolizumab)、尼沃魯單抗(nivolumab)、PDR001或表6中所提供之抗PD-1抗體分子)之劑量包含約1至30 mg/kg，例如約1至20 mg/kg、約2至15 mg/kg、約5至25 mg/kg、約10至20 mg/kg、約1至5 mg/kg、約2 mg/kg、約3 mg/kg或約10 mg/kg。在一個實施例中，劑量為約10至20 mg/kg。在一個實施例中，劑量為約1

至5 mg/kg。在一個實施例中，劑量小於5 mg/kg、小於4 mg/kg、小於3 mg/kg、小於2 mg/kg或小於1 mg/kg。在一個實施例中，劑量為約2 mg/kg。

在實施例中，在本文所述之任一投與方案中，PD-1抑制劑之劑量係每1-4週，例如每週、每2週、每3週或每4週投與。

在某些實施例中，抗PD-1抗體分子(例如派姆單抗、尼沃魯單抗、PDR001或表6中所提供之抗PD-1抗體分子)係藉由注射(例如皮下或靜脈內)以約1至30 mg/kg，例如約1至20 mg/kg、約2至15 mg/kg、約5至25 mg/kg、約10至20 mg/kg、約1至5 mg/kg、約3 mg/kg或約2 mg/kg之劑量投與。投藥時間表可自例如每週一次至每2週、3週或4週一次變化。在一個實施例中，抗PD-1抗體分子係以約10至20 mg/kg之劑量每隔一週投與。在一個實施例中，劑量為每2週、每3週或每4週約1至5 mg/kg。在一個實施例中，劑量為每2週、每3週或每4週小於5 mg/kg、小於4 mg/kg、小於3 mg/kg、小於2 mg/kg或小於1 mg/kg。在一個實施例中，劑量為每2週、每3週或每4週約2 mg/kg。

在一些實施例中，PD-1抑制劑，例如抗PD-1抗體分子(例如派姆單抗、尼沃魯單抗、PDR001或表6中所提供之抗PD-1抗體分子)之劑量係均一劑量。在一些實施例中，抗PD-1抗體分子係藉由注射(例如皮下或靜脈內)以約200 mg至500 mg，例如約250 mg至450 mg、約300 mg至400 mg、約250 mg至350 mg、約350 mg至450 mg或約200 mg、約300 mg或約400 mg之劑量(例如均一劑量)投與。投藥時間表(例如平直投藥時間表)可自例如每週一次至每2週、3週、4週、5週或6週一次變化。在一個實施例中，抗PD-1抗體分子係以約200 mg之劑量每3週一次或每4週一次投

與。在一個實施例中，抗PD-1抗體分子係以約300 mg至400 mg之劑量每3週一次或每4週一次投與。在一個實施例中，抗PD-1抗體分子係以約300 mg之劑量每3週一次，例如經由靜脈內輸注投與。在一個實施例中，抗PD-1抗體分子係以約200 mg之劑量每3週一次，例如經由靜脈內輸注投與。在一個實施例中，抗PD-1抗體分子係以約400 mg之劑量每4週一次，例如經由靜脈內輸注投與。在一個實施例中，抗PD-1抗體分子係以約300 mg之劑量每4週一次，例如經由靜脈內輸注投與。在一個實施例中，抗PD-1抗體分子係以約400 mg之劑量每3週一次，例如經由靜脈內輸注投與。

在一個實施例中，PD-1抑制劑係派姆單抗，其係以200 mg每3週投與達至多6個劑量。在一些實施例中，PD-1抑制劑係派姆單抗，其係以300 mg每3週投與達至多6個劑量。

在一個實施例中，PD-1抑制劑選自由以下組成之群：尼沃魯單抗、派姆單抗、匹利珠單抗(Pidilizumab)、PDR001、AMP 514、AMP-224及表6中所提供之任一抗PD-1抗體分子。

在一些實施例中，本發明提供治療患有與CD19之表現相關之疾病，例如血液癌(例如DLBCL (例如原發性DLBCL)或B細胞急性淋巴母細胞性白血病(B-ALL))之個體之方法。該方法包含向個體投與有效數目之表現結合CD19之CAR分子(例如如本文所述之CD19 CAR)之細胞群體(「CD19 CAR療法」)與PD1抑制劑(例如如本文所述之抗PD1抗體)之組合。在一些實施例中，CD19 CAR療法係在PD-1抑制劑之前、與其同時或在其之後投與。在一個實施例中，CD19 CAR療法係在PD-1抑制劑之前投與。舉例而言，PD-1抑制劑之一或多個劑量可在CD19 CAR療法後

(例如在CD19 CAR療法後5天至4個月，例如10天至3個月，例如14天至2個月開始)投與。在一些實施例中，重複CD19 CAR療法及PD-1抑制劑療法之組合。

在包含CD19 CAR表現細胞及PD1抑制劑之療法之一個實施例中，CD19 CAR療法包含用表現如本文所述CD19 CAR之細胞治療一或多次。在實施例中，CD19 CAR分子包含特異性結合至CD19之抗原結合結構域，例如如本文所述。在實施例中，CD19 CAR及PD-1抑制劑療法係以本文所述之劑量投與。

在一些實施例中，CD19 CAR (或編碼其之核酸)包含表2或表3中之任一者中所述之序列。

在包含CD19 CAR表現細胞及PD1抑制劑之療法之實施例中，CD19 CAR療法包含用表現本文所述之鼠類CAR分子(例如表3或具有如表4及5中所述之CDR之鼠類CD19 CAR分子)之細胞治療一或多次。在實施例中，CD19 CAR係CTL019，例如如本文所述。

在包含CD19 CAR表現細胞及PD1抑制劑之療法之另一實施例中，CD19 CAR療法包含用表現人類化CD19 CAR (例如表2或具有如表4及5中所述之CDR之人類化CD19 CAR，例如表2之CAR2，例如CTL119)之細胞治療一或多次。

在一些實施例中，CAR分子包含一個、兩個及/或三個來自表4及5之鼠類或人類化CD19 CAR之重鏈可變區的CDR及/或一個、兩個及/或三個來自表4及5之鼠類或人類化CD19 CAR之輕鏈可變區的CDR。

在包含CD19 CAR表現細胞及PD1抑制劑之療法之另一實施例中，PD-1抑制劑係針對PD-1之抗體。在一些實施例中，PD-1抑制劑選自派姆

單抗、尼沃魯單抗、PDR001 (例如表6之抗體分子)、MEDI-0680 (AMP-514)、AMP-224、REGN-2810或BGB-A317。

在包含CD19 CAR表現細胞及PD1抑制劑之療法之一個實施例中，PD-1抑制劑係派姆單抗。在一個實施例中，抗體分子包括：

(i) 重鏈可變(VH)區，其包含SEQ ID NO: 503之VHCDR1胺基酸序列；SEQ ID NO: 504之VHCDR2胺基酸序列；及SEQ ID NO: 505之VHCDR3胺基酸序列；及

(ii) 輕鏈可變(VL)區，其包含SEQ ID NO: 500之VLCDR1胺基酸序列；SEQ ID NO: 501之VLCDR2胺基酸序列；及SEQ ID NO: 502之VLCDR3胺基酸序列，

或至少85%、90%、95%或更高一致之胺基酸序列。

在包含CD19 CAR表現細胞及PD1抑制劑之療法之另一實施例中，PD-1抑制劑(例如抗PD-1抗體分子)包括至少一個、兩個、三個、四個、五個或六個CDR (或全部所有CDR)，其來自選自BAP049-hum01、BAP049-hum02、BAP049-hum03、BAP049-hum04、BAP049-hum05、BAP049-hum06、BAP049-hum07、BAP049-hum08、BAP049-hum09、BAP049-hum10、BAP049-hum11、BAP049-hum12、BAP049-hum13、BAP049-hum14、BAP049-hum15、BAP049-hum16、BAP049-純系-A、BAP049-純系-B、BAP049-純系-C、BAP049-純系-D或BAP049-純系-E中之任一者之抗體之重鏈及輕鏈可變區；或如US 2015/0210769之表1中或本文表6中所述；或由表1中之核苷酸序列編碼，或由本文表6中之核苷酸序列編碼，或與上述序列中之任一者實質上一致(例如至少80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%或更高一致)之序列；或密切

相關之CDR，例如一致或具有至少一個胺基酸變化，但不超過兩個、三個或四個改變(例如取代、缺失或插入，例如保守取代)之CDR。

在包含CD19 CAR表現細胞及PD1抑制劑之療法之另一實施例中，PD-1抑制劑(例如抗PD-1抗體分子)包含至少一個、兩個、三個或四個可變區，其來自本文所述之抗體，例如選自BAP049-hum01、BAP049-hum02、BAP049-hum03、BAP049-hum04、BAP049-hum05、BAP049-hum06、BAP049-hum07、BAP049-hum08、BAP049-hum09、BAP049-hum10、BAP049-hum11、BAP049-hum12、BAP049-hum13、BAP049-hum14、BAP049-hum15、BAP049-hum16、BAP049-純系-A、BAP049-純系-B、BAP049-純系-C、BAP049-純系-D或BAP049-純系-E中之任一者之抗體；或如US 2015/0210769之表1中或本文表6中所述；或由表1中之核苷酸序列編碼；或由本文表6中之核苷酸序列編碼，或與上述序列中之任一者實質上一致(例如至少80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%或更高一致)之序列。

在實施例中，PD-1抑制劑(例如抗PD-1抗體分子)係PDR-001，其含有BAP049-純系-E之可變輕鏈及可變重鏈胺基酸序列，如表6中所述。

在包含CD19 CAR表現細胞及PD1抑制劑之療法之一個實施例中，PD-1抑制劑(例如派姆單抗)係在CD19 CAR療法後(例如在CTL019療法後或在CTL119療法後或在CTL019療法及CTL119療法之組合後5天至4個月，例如10天至3個月，例如14天至2個月開始)投與。在實施例中，向患有B-ALL (例如復發性或難治性B-ALL)之個體投與該療法。

在包含CD19 CAR表現細胞及PD1抑制劑之療法之另一實施例中，血液癌係B-ALL或DLBCL，例如復發性或難治性B-ALL或DLBCL。在一個

實施例中，個體患有血液惡性病(例如B-ALL或DLBCL)，且可對CAR T療法無反應或可例如因較差CAR T細胞持久性而復發。在CD19 CAR療法- PD1抑制劑療法之一個實施例中，因應CD19 CAR療法- PD1抑制劑療法(例如CD19 CAR療法- PD1抑制劑療法之一或多個週期)，個體展示經改良之治療結果，例如個體達成部分緩解、完全緩解或延長的CAR T細胞持久性中之一或多者。

在包含CD19 CAR表現細胞及PD1抑制劑之療法之一個實施例中，在投與PD-1抑制劑之前，個體患有針對CD19 CAR療法之先前治療，例如CTL019及CTL119中之一或兩者之先前治療的復發性或難治性B-ALL或DLBCL。在一些實施例中，個體展示降低或較差的CAR T細胞持久性。在一些實施例中，個體經或已經CTL019及隨後CTL119治療。

在一些實施例中，個體展示CD19+復發。在一些實施例中，個體患有復發性或難治性CD19+ B-ALL。在一些實施例中，個體患有復發性或難治性CD19+ DLBCL。在一個實施例中，個體患有復發性或難治性B-ALL伴淋巴結侵犯，例如患有淋巴瘤疾病。

在一些實施例中，因應CD19 CAR療法-PD1抑制劑療法，例如因應CD19 CAR療法-PD1抑制劑療法之一或多個週期，針對CD19 CAR療法之先前治療患有復發性或難治性B-ALL伴淋巴結侵犯，例如患有淋巴瘤疾病之個體展示減少的嗜PET病灶，例如展示減少的病灶數目或強度。

在一些實施例中，向個體(例如在CD19CAR療法後展示CD19+復發之個體)再投與CD19 CAR療法與PD-1抑制劑(例如派姆單抗)之組合。在實施例中，再投與組合療法可改良治療結果，例如個體達成部分緩解、完全緩解或延長的CAR T細胞持久性中之一或多者。在實施例中，投與組合

療法可延長CAR T細胞(例如CD19 CAR表現細胞)之持久性。在實施例中，例如與經單獨CD19 CAR療法治療之個體相比，投與組合療法產生較長之B細胞恢復時間，例如在B細胞發育不全之前較長之時間。在一些實施例中，例如與經單獨CD19 CAR療法治療之個體相比，個體在經本文所揭示之組合治療後具有以下各項中之一或多者：(i) 降低的復發風險，(ii) 延遲的復發發作時刻，或(iii) 降低的復發嚴重程度。在實施例中，投與組合療法產生客觀的臨床反應。

在實施例中，個體(例如在CD19 CAR療法後展示復發之個體)有資格接受CD19 CAR療法之重複投與，例如第二、第三或第四劑量。在實施例中，個體有資格接受CD19 CAR療法之重複投與(例如第二、第三或第四劑量)以及PD-1抑制劑。在實施例中，在首次投與CD19 CAR療法後展示CD19 CAR療法之低持久性之個體有資格接受CD19 CAR療法之重複投與(例如第二、第三或第四劑量)以及PD-1抑制劑。

視情況，個體具有或經鑑別具有至少5%、6%、7%、8%、9%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%或90%之癌細胞，例如DLBCL細胞，其為CD3+/PD1+。

在另一態樣中，本發明之特徵在於組合物(例如一或多種劑量調配物、組合或一或多種醫藥組合物)，其包含本文所述之表現CAR (例如CD19 CAR)之細胞及本文所述之PD-1抑制劑。在一個實施例中，CAR (例如CD19 CAR)包含抗原結合結構域(例如CD19抗原結合結構域)、跨膜結構域及細胞內信號傳導結構域，如本文所述。在一個實施例中，CD19 CAR包含表2或3中所列示之CD19抗原結合結構域。在一個實施例中，PD-1抑制劑包含抗體分子、小分子、多肽(例如融合蛋白)或抑制性核酸

(例如siRNA或shRNA)。在一個實施例中，PD-1抑制劑包含抗體分子，例如派姆單抗、尼沃魯單抗、PDR001或表6中所列示之抗體分子。CAR表現細胞及PD-1抑制劑可處於相同或不同調配物或醫藥組合物中。

在另一態樣中，本發明之特徵在於包含本文所述之表現CAR (例如CD19 CAR)之細胞及本文所述之PD-1抑制劑的組合物(例如一或多種劑量調配物、組合或一或多種醫藥組合物)，其用於治療疾病(例如癌症) (例如與CD19之表現相關之疾病，例如本文所述之癌症)之方法中。在一個實施例中，CAR (例如CD19 CAR)包含抗原結合結構域(例如CD19抗原結合結構域)、跨膜結構域及細胞內信號傳導結構域，如本文所述。在一個實施例中，CD19 CAR包含表2或3中所列示之CD19抗原結合結構域。在一個實施例中，PD-1抑制劑包含抗體分子、小分子、多肽(例如融合蛋白)或抑制性核酸(例如siRNA或shRNA)。在一個實施例中，PD-1抑制劑包含抗體分子，例如派姆單抗、尼沃魯單抗、PDR001或表6中所列示之抗體分子。CAR表現細胞及PD-1抑制劑可處於或不同調配物或醫藥組合物中。

PD-1抑制劑

本文提供PD-1抑制劑，其用於本文所述方法或組合物中之任一者中。在本文所述方法或組合物中之任一者中，PD-1抑制劑包含抗體分子、小分子、多肽(例如融合蛋白)或抑制性核酸(例如siRNA或shRNA)。

在一個實施例中，PD-1抑制劑之特徵在於以下中之一或多者：抑制或降低PD-1表現，例如PD-1之轉錄或轉譯；抑制或降低PD-1活性，例如抑制或降低PD-1與其配體(例如PD-L1)之結合；或結合至PD-1或其配體，例如PD-L1。

在一個實施例中，PD-1抑制劑係抗體分子。

在一個實施例中，PD-1抑制劑包含抗PD-1抗體分子，其包含表6中所列示之任一PD-1抗體分子胺基酸序列之重鏈互補決定區1 (HC CDR1)、重鏈互補決定區2 (HC CDR2)及重鏈互補決定區3 (HC CDR3)；及/或表6中所列示之任一PD-1抗體分子胺基酸序列之輕鏈互補決定區1 (LC CDR1)、輕鏈互補決定區2 (LC CDR2)及輕鏈互補決定區3 (LC CDR3)。

在一個實施例中，抗PD1抗體分子包含選自SEQ ID NO: 137或140之HC CDR1胺基酸序列、SEQ ID NO: 138或141之HC CDR2胺基酸序列及SEQ ID NO: 139之HC CDR3胺基酸序列；及/或SEQ ID NO: 146或149之LC CDR1胺基酸序列、SEQ ID NO: 147或150之LC CDR2胺基酸序列及SEQ ID NO: 148、151、166或167之LC CDR3胺基酸序列。在一個實施例中，抗PD-1抗體包含選自SEQ ID NO: 137或140之HC CDR1胺基酸序列、SEQ ID NO: 138或141之HC CDR2胺基酸序列及SEQ ID NO: 139之HC CDR3胺基酸序列；及/或SEQ ID NO: 146或149之LC CDR1胺基酸序列、SEQ ID NO: 147或150之LC CDR2胺基酸序列及SEQ ID NO: 166或167之LC CDR3胺基酸序列。

在一個實施例中，抗PD-1抗體分子包含重鏈可變區，其包含表6中所列示任一重鏈可變區之胺基酸序列，例如SEQ ID NO: 142、144、154、158、154、158、172、184、216或220。在一個實施例中，抗PD-1抗體分子包含重鏈可變區，其包含具有表6中所提供任一重鏈可變區之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 142、144、154、158、154、158、172、184、216或220)之至少1個、2個或3個修飾，但不超過30個、20個或10個修飾之胺基酸序列。在一個實施例中，抗PD-1抗體分子包含重鏈可變區，其

包含與表6中所提供任一重鏈可變區之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 142、144、154、158、154、158、172、184、216或220)至少95%一致(例如具有95%-99%一致性)之胺基酸序列。

在一個實施例中，抗PD-1抗體分子包含重鏈，其包含表6中所列示任一重鏈之胺基酸序列，例如SEQ ID NO:156、160、174、186、218、222、225或236。在一個實施例中，抗PD-1抗體分子包含重鏈，其包含具有表6中所列示任一重鏈(例如SEQ ID NO: 156、160、174、186、218、222、225或236)之至少1個、2個或3個修飾，但不超過30個、20個或10個修飾之胺基酸序列。在一個實施例中，抗PD-1抗體分子包含重鏈，其包含與表6中所列示任一重鏈之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 156、160、174、186、218、222、225或236)具有95%-99%一致性之胺基酸序列。

在一個實施例中，抗PD-1抗體分子包含輕鏈可變區，其包含表6中所列示任一輕鏈可變區之胺基酸序列，例如SEQ ID NO: 152、162、168、176、180、188、192、196、200、204、208或212。在一個實施例中，抗PD-1抗體分子包含輕鏈可變區，其包含具有表6中所提供任一輕鏈可變區之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 152、162、168、176、180、188、192、196、200、204、208或212)之至少1個、2個或3個修飾，但不超過30個、20個或10個修飾之胺基酸序列。在一個實施例中，抗PD-1抗體分子包含輕鏈可變區，其包含與表6中所提供任一輕鏈可變區之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 152、162、168、176、180、188、192、196、200、204、208或212)至少95%一致(例如具有95%-99%一致性)之胺基酸序列。

在一個實施例中，抗PD-1抗體分子包含輕鏈，其包含表6中所列示任一輕鏈之胺基酸序列，例如SEQ ID NO: 164、170、178、182、190、

194、198、202、206、210或214。在一個實施例中，抗PD-1抗體分子包含輕鏈，其包含具有表6中所列示任一輕鏈(例如SEQ ID NO: 164、170、178、182、190、194、198、202、206、210或214)之至少1個、2個或3個修飾，但不超過30個、20個或10個修飾之胺基酸序列。在一個實施例中，抗PD-1抗體分子包含輕鏈，其包含與表6中所列示任一輕鏈之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 164、170、178、182、190、194、198、202、206、210或214)至少95%一致(例如具有95%-99%一致性)之胺基酸序列。

在一個實施例中，抗PD-1抗體分子包含：

i) 包含SEQ ID NO: 144之胺基酸序列的重鏈及包含SEQ ID NO: 152之胺基酸序列的輕鏈；

ii) 包含SEQ ID NO: 156或160之胺基酸序列的重鏈及包含SEQ ID NO: 164之胺基酸序列的輕鏈；

iii) 包含SEQ ID NO: 156或160之胺基酸序列的重鏈及包含SEQ ID NO: 170之胺基酸序列的輕鏈；

iv) 包含SEQ ID NO: 174之胺基酸序列的重鏈及包含SEQ ID NO: 178之胺基酸序列的輕鏈；

v) 包含SEQ ID NO: 174之胺基酸序列的重鏈及包含SEQ ID NO: 182之胺基酸序列的輕鏈；

vi) 包含SEQ ID NO: 186之胺基酸序列的重鏈及包含SEQ ID NO: 182之胺基酸序列的輕鏈；

vii) 包含SEQ ID NO: 186之胺基酸序列的重鏈及包含SEQ ID NO: 190之胺基酸序列的輕鏈；

viii) 包含SEQ ID NO: 174之胺基酸序列的重鏈及包含SEQ ID NO:

190之胺基酸序列的輕鏈；

ix) 包含SEQ ID NO: 174之胺基酸序列的重鏈及包含SEQ ID NO: 194之胺基酸序列的輕鏈；

x) 包含SEQ ID NO: 174之胺基酸序列的重鏈及包含SEQ ID NO: 198之胺基酸序列的輕鏈；

xi) 包含SEQ ID NO: 186之胺基酸序列的重鏈及包含SEQ ID NO: 202之胺基酸序列的輕鏈；

xii) 包含SEQ ID NO: 174之胺基酸序列的重鏈及包含SEQ ID NO: 202之胺基酸序列的輕鏈；

xiii) 包含SEQ ID NO: 186之胺基酸序列的重鏈及包含SEQ ID NO: 206之胺基酸序列的輕鏈；

xiv) 包含SEQ ID NO: 174之胺基酸序列的重鏈及包含SEQ ID NO: 206之胺基酸序列的輕鏈；

xv) 包含SEQ ID NO: 174之胺基酸序列的重鏈及包含SEQ ID NO: 210之胺基酸序列的輕鏈；

xvi) 包含SEQ ID NO: 174之胺基酸序列的重鏈及包含SEQ ID NO: 214之胺基酸序列的輕鏈；

xvii) 包含SEQ ID NO: 218之胺基酸序列的重鏈及包含SEQ ID NO: 206之胺基酸序列的輕鏈；

xviii)包含SEQ ID NO: 218之胺基酸序列的重鏈及包含SEQ ID NO: 202之胺基酸序列的輕鏈；

xix) 包含SEQ ID NO: 222之胺基酸序列的重鏈及包含SEQ ID NO: 202之胺基酸序列的輕鏈；

xx) 包含SEQ ID NO: 225之胺基酸序列的重鏈及包含SEQ ID NO: 178之胺基酸序列的輕鏈；

xxi) 包含SEQ ID NO: 225之胺基酸序列的重鏈及包含SEQ ID NO: 190之胺基酸序列的輕鏈；

xxii) 包含SEQ ID NO: 225之胺基酸序列的重鏈及包含SEQ ID NO: 202之胺基酸序列的輕鏈；

xxiii)包含SEQ ID NO: 236之胺基酸序列的重鏈及包含SEQ ID NO: 206之胺基酸序列的輕鏈；或

xxiv) 包含SEQ ID NO: 225之胺基酸序列的重鏈及包含SEQ ID NO: 206之胺基酸序列的輕鏈。

在一個實施例中，抗PD-1抗體分子包含：

i) 包含SEQ ID NO: 172之胺基酸序列的重鏈可變結構域及包含SEQ ID NO: 204之胺基酸序列的輕鏈可變結構域；

ii) 包含SEQ ID NO: 142或144之胺基酸序列的重鏈可變結構域及包含SEQ ID NO: 152之胺基酸序列的輕鏈可變結構域；

iii) 包含SEQ ID NO: 154或158之胺基酸序列的重鏈可變結構域及包含SEQ ID NO: 162之胺基酸序列的輕鏈可變結構域；

iv) 包含SEQ ID NO: 154或158之胺基酸序列的重鏈可變結構域及包含SEQ ID NO: 168之胺基酸序列的輕鏈可變結構域；

v) 包含SEQ ID NO: 172之胺基酸序列的重鏈可變結構域及包含SEQ ID NO: 176之胺基酸序列的輕鏈可變結構域；

vi) 包含SEQ ID NO: 172之胺基酸序列的重鏈可變結構域及包含SEQ ID NO: 180之胺基酸序列的輕鏈可變結構域；

vii) 包含SEQ ID NO: 184之胺基酸序列的重鏈可變結構域及包含SEQ ID NO: 180之胺基酸序列的輕鏈可變結構域；

viii) 包含SEQ ID NO: 184之胺基酸序列的重鏈可變結構域及包含SEQ ID NO: 188之胺基酸序列的輕鏈可變結構域；

ix) 包含SEQ ID NO: 172之胺基酸序列的重鏈可變結構域及包含SEQ ID NO: 188之胺基酸序列的輕鏈可變結構域；

x) 包含SEQ ID NO: 172之胺基酸序列的重鏈可變結構域及包含SEQ ID NO: 192之胺基酸序列的輕鏈可變結構域；

xi) 包含SEQ ID NO: 172之胺基酸序列的重鏈可變結構域及包含SEQ ID NO: 196之胺基酸序列的輕鏈可變結構域；

xii) 包含SEQ ID NO: 184之胺基酸序列的重鏈可變結構域及包含SEQ ID NO: 200之胺基酸序列的輕鏈可變結構域；

xiii) 包含SEQ ID NO: 172之胺基酸序列的重鏈可變結構域及包含SEQ ID NO: 200之胺基酸序列的輕鏈可變結構域；

xiv) 包含SEQ ID NO: 184之胺基酸序列的重鏈可變結構域及包含SEQ ID NO: 204之胺基酸序列的輕鏈可變結構域；

xv) 包含SEQ ID NO: 172之胺基酸序列的重鏈可變結構域及包含SEQ ID NO: 204之胺基酸序列的輕鏈可變結構域；

xvi) 包含SEQ ID NO: 172之胺基酸序列的重鏈可變結構域及包含SEQ ID NO: 208之胺基酸序列的輕鏈可變結構域；

xvii) 包含SEQ ID NO: 172之胺基酸序列的重鏈可變結構域及包含SEQ ID NO: 212之胺基酸序列的輕鏈可變結構域；

xviii)包含SEQ ID NO: 216之胺基酸序列的重鏈可變結構域及包含

SEQ ID NO: 204之胺基酸序列的輕鏈可變結構域；

xix) 包含SEQ ID NO: 216之胺基酸序列的重鏈可變結構域及包含SEQ ID NO: 200之胺基酸序列的輕鏈可變結構域；

xx) 包含SEQ ID NO: 220之胺基酸序列的重鏈可變結構域及包含SEQ ID NO: 200之胺基酸序列的輕鏈可變結構域；

xxi) 包含SEQ ID NO: 172之胺基酸序列的重鏈可變結構域及包含SEQ ID NO: 176之胺基酸序列的輕鏈可變結構域；

xxii) 包含SEQ ID NO: 172之胺基酸序列的重鏈可變結構域及包含SEQ ID NO: 188之胺基酸序列的輕鏈可變結構域；

xxiii) 包含SEQ ID NO: 172之胺基酸序列的重鏈可變結構域及包含SEQ ID NO: 200之胺基酸序列的輕鏈可變結構域；或

xxiv) 包含SEQ ID NO: 184之胺基酸序列的重鏈可變結構域及包含SEQ ID NO: 204之胺基酸序列的輕鏈可變結構域。

在一個實施例中，抗PD-1抗體分子包括至少一或兩個重鏈可變結構域(視情況包括恆定區)、至少一或兩個輕鏈可變結構域(視情況包括恆定區)或二者，其包含以下各項之胺基酸序列：BAP049-純系-A、BAP049-純系-B、BAP049-純系-C、BAP049-純系-D或BAP049-純系-E；或如US 2015/0210769之表1中或本文表6中所述，或由表6中之核苷酸序列編碼；或與上述序列中之任一者實質上一致(例如至少80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%或更高一致)之序列。抗PD-1抗體分子視情況包含來自重鏈、輕鏈或二者之前導序列，如US 2015/0210769之表4中所展示；或與其實質上一致之序列。

在另一實施例中，抗PD-1抗體分子包括至少一個、兩個或三個互補

決定區(CDR)，其來自本文所述抗體，例如選自BAP049-hum01、BAP049-hum02、BAP049-hum03、BAP049-hum04、BAP049-hum05、BAP049-hum06、BAP049-hum07、BAP049-hum08、BAP049-hum09、BAP049-hum10、BAP049-hum11、BAP049-hum12、BAP049-hum13、BAP049-hum14、BAP049-hum15、BAP049-hum16、BAP049-純系-A、BAP049-純系-B、BAP049-純系-C、BAP049-純系-D或BAP049-純系-E中之任一者之抗體之重鏈可變區及/或輕鏈可變區；或如表6中所述，或由表6中之核苷酸序列編碼；或與上述序列中之任一者實質上一致(例如至少80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%或更高一致)之序列。

在另一實施例中，抗PD-1抗體分子包括至少一個、兩個或三個CDR(或全部所有CDR)，其來自包含US 2015/0210769之表1或本文表6中所展示之胺基酸序列或由表6中所展示之核苷酸序列編碼之胺基酸序列的重鏈可變區。在一個實施例中，相對於表6中所展示之胺基酸序列或由表6中所展示之核苷酸序列編碼之胺基酸序列，一或多個CDR (或全部所有CDR)具有1個、2個、3個、4個、5個、6個或更多個變化，例如胺基酸取代或缺失。

在另一實施例中，抗PD-1抗體分子包括至少一個、兩個或三個CDR(或全部所有CDR)，其來自包含US 2015/0210769之表1或本文表6中所展示之胺基酸序列或由表6中所展示之核苷酸序列編碼之胺基酸序列的輕鏈可變區。在一個實施例中，相對於表6中所展示之胺基酸序列或由表6中所展示之核苷酸序列編碼之胺基酸序列，一或多個CDR (或全部所有CDR)具有1個、2個、3個、4個、5個、6個或更多個變化，例如胺基酸取代或缺失。在某些實施例中，抗PD-1抗體分子包括輕鏈CDR中之取代，例如

輕鏈之CDR1、CDR2及/或CDR3中之一或多個取代。在一個實施例中，抗PD-1抗體分子包括輕鏈可變區之位置102處輕鏈CDR3中之取代，例如根據表6在輕鏈可變區之位置102處半胱胺酸至酪胺酸或半胱胺酸至絲胺酸殘基之取代(例如SEQ ID NO: 152或162為鼠類或嵌合、未經修飾之序列；或SEQ ID NO: 168、176、180、188、192、196、200、204、208或212中之任一者為經修飾序列)。

在另一實施例中，抗PD-1抗體分子包括至少一個、兩個、三個、四個、五個或六個CDR (或全部所有CDR)，其來自包含US 2015/0210769之表1或本文表6中所展示之胺基酸序列或由表6中所展示之核苷酸序列編碼之胺基酸序列的重鏈及輕鏈可變區。在一個實施例中，相對於表6中所展示之胺基酸序列或由表6中所展示之核苷酸序列編碼之胺基酸序列，一或多個CDR (或全部所有CDR)具有一個、兩個、三個、四個、五個、六個或更多個變化，例如胺基酸取代或缺失。

在一個實施例中，抗PD-1抗體分子包括：

(a) 重鏈可變區(VH)，其包含SEQ ID NO: 140之VHCDR1胺基酸序列、SEQ ID NO: 141之VHCDR2胺基酸序列及SEQ ID NO: 139之VHCDR3胺基酸序列；及輕鏈可變區(VL)，其包含SEQ ID NO: 149之VLCDR1胺基酸序列、SEQ ID NO: 150之VLCDR2胺基酸序列及SEQ ID NO: 167之VLCDR3胺基酸序列，其各自揭示於US 2015/0210769之表1或本文表6中；

(b) VH，其包含選自SEQ ID NO: 137之VHCDR1胺基酸序列；SEQ ID NO: 138之VHCDR2胺基酸序列；及SEQ ID NO: 139之VHCDR3胺基酸序列；及VL，其包含SEQ ID NO: 146之VLCDR1胺基酸序列、SEQ

ID NO: 147之VLCDR2胺基酸序列及SEQ ID NO: 166之VLCDR3胺基酸序列，其各自揭示於US 2015/0210769之表1或本文表6中；

(c) VH，其包含SEQ ID NO: 286之VHCDR1胺基酸序列、SEQ ID NO: 141之VHCDR2胺基酸序列及SEQ ID NO: 139之VHCDR3胺基酸序列；及VL，其包含SEQ ID NO: 149之VLCDR1胺基酸序列、SEQ ID NO: 150之VLCDR2胺基酸序列及SEQ ID NO: 167之VLCDR3胺基酸序列，其各自揭示於US 2015/0210769之表1或本文表6中；或

(d) VH，其包含SEQ ID NO: 286之VHCDR1胺基酸序列；SEQ ID NO: 138之VHCDR2胺基酸序列；及SEQ ID NO: 139之VHCDR3胺基酸序列；及VL，其包含SEQ ID NO: 146之VLCDR1胺基酸序列、SEQ ID NO: 147之VLCDR2胺基酸序列及SEQ ID NO: 166之VLCDR3胺基酸序列，其各自揭示於US 2015/0210769之表1或本文表6中。

在下文之組合中，在另一實施例中，抗PD-1抗體分子包含(i) 重鏈可變區(VH)，其包含選自SEQ ID NO: 137、SEQ ID NO: 140或SEQ ID NO: 286之VHCDR1胺基酸序列；SEQ ID NO: 138或SEQ ID NO: 141之VHCDR2胺基酸序列；及SEQ ID NO: 139之VHCDR3胺基酸序列；及(ii) 輕鏈可變區(VL)，其包含SEQ ID NO: 146或SEQ ID NO: 149之VLCDR1胺基酸序列、SEQ ID NO: 147或SEQ ID NO: 150之VLCDR2胺基酸序列及SEQ ID NO: 166或SEQ ID NO: 167之VLCDR3胺基酸序列，其各自揭示於US 2015/0210769之表1或本文表6中。

在實施例中，PD-1抑制劑(例如抗PD-1抗體分子)係PDR-001，其含有BAP049-純系-E之可變輕鏈及可變重鏈胺基酸序列，如表6中所述。在一個實施例中，抗PD-1抗體分子包含包括SEQ ID NO: 172之胺基酸序列

的重鏈可變結構域及包括SEQ ID NO: 204之胺基酸序列的輕鏈可變結構域。

在一些實施例中，PD-1抑制劑選自尼沃魯單抗、派姆單抗、匹利珠單抗、AMP 514、AMP-224或US 8,609,089、US 2010028330及/或US 20120114649中所述之抗PD1抗體，該等專利各自係全文以引用方式併入本文中。

在一個實施例中，PD-1抑制劑係派姆單抗。在一個實施例中，抗體分子包括：

(i) 重鏈可變(VH)區，其包含SEQ ID NO: 503之VHCDR1胺基酸序列；SEQ ID NO: 504之VHCDR2胺基酸序列；及SEQ ID NO: 505之VHCDR3胺基酸序列；及

(ii) 輕鏈可變(VL)區，其包含SEQ ID NO: 500之VLCDR1胺基酸序列；SEQ ID NO: 501之VLCDR2胺基酸序列；及SEQ ID NO: 502之VLCDR3胺基酸序列，

或至少85%、90%、95%或更高一致之胺基酸序列。

CAR表現細胞

本文提供表現靶向，例如特異性結合至抗原(例如CD19)之嵌合抗原受體(CAR)之細胞(例如免疫效應細胞)，其用於本文所述方法或組合物中之任一者中。特異性結合至抗原X之CAR在本文中亦稱為「X CAR」。舉例而言，特異性結合至CD19之CAR在本文中亦稱為「CD19 CAR」。由本文所述之CAR表現細胞(例如CD19 CAR表現細胞)表現之CAR (例如CD19 CAR)包括抗原結合結構域(例如CD19結合結構域)、跨膜結構域及細胞內信號傳導結構域。在一個實施例中，細胞內信號傳導結構域包含共

刺激結構域及/或初級信號傳導結構域。

在實施例中，CAR分子包含抗原結合結構域、跨膜結構域及細胞內信號傳導結構域(例如包含共刺激結構域及/或初級信號傳導結構域之細胞內信號傳導結構域)。

在一個實施例中，CAR分子包含能夠結合本文所述之抗原，例如腫瘤抗原，例如選自以下中之一或多者之抗原結合結構域：CD19；CD123；CD22；CD30；CD171；CS-1 (亦稱為CD2亞組1、CRACC、SLAMF7、CD319及19A24)；C型凝集素樣分子-1 (CLL-1或CLECL1)；CD33；表皮生長因子受體變體III (EGFRvIII)；神經節苷酯G2 (GD2)；神經節苷酯GD3 (aNeu5Ac(2-8)aNeu5Ac(2-3)bDGalp(1-4)bDGlcp(1-1)Cer)；TNF受體家族成員B細胞成熟抗原(BCMA)；Tn抗原((Tn Ag)或(GalNAcα-Ser/Thr))；前列腺特異性膜抗原(PSMA)；受體酪胺酸激酶樣孤兒受體1 (ROR1)；Fms樣酪胺酸激酶3 (FLT3)；腫瘤相關醣蛋白72 (TAG72)；CD38；CD44v6；癌胚抗原(CEA)；上皮細胞黏著分子(EPCAM)；B7H3 (CD276)；KIT (CD117)；介白素-13受體亞單位α-2 (IL-13Ra2或CD213A2)；間皮素；介白素11受體α (IL-11Ra)；前列腺幹細胞抗原(PSCA)；蛋白酶絲胺酸21 (睾蛋白或PRSS21)；血管內皮生長因子受體2 (VEGFR2)；路易斯(Lewis) (Y)抗原；CD24；血小板源生長因子受體β (PDGFR-β)；階段特異性胚胎抗原-4 (SSEA-4)；CD20；葉酸鹽受體α；受體酪胺酸-蛋白激酶ERBB2 (Her2/neu)；細胞表面相關黏蛋白1 (MUC1)；表皮生長因子受體(EGFR)；神經細胞黏著分子(NCAM)；前列腺酶；前列腺酸性磷酸酶(PAP)；突變延伸因子2 (ELF2M)；Ephrin B2；纖維母細胞活化蛋白α (FAP)；胰島素樣生長因子1受體(IGF-I受體)、碳

酸酐酶IX (CAIX)；蛋白酶體(Prosome、Macropain)亞單位β型9 (LMP2)；醣蛋白100 (gp100)；由斷裂點簇集區(BCR)及艾貝爾森(Abelson)鼠類白血病病毒致癌基因同系物1 (Abl)組成之致癌基因融合蛋白(bcr-abl)；酪胺酸酶；ephrin A型受體2 (EphA2)；岩藻糖基GM1；唾液酸路易斯黏著分子(sLe)；神經節苷酯GM3 (aNeu5Ac(2-3)bDGalp(1-4)bDGlcp(1-1)Cer)；轉麩醯胺酸酶5 (TGS5)；高分子量黑色素瘤相關抗原(HMWMAA)；鄰-乙醯基-GD2神經節苷酯(OAcGD2)；葉酸鹽受體β；腫瘤內皮標記物1 (TEM1/CD248)；腫瘤內皮標記物7相關抗原(TEM7R)；密連蛋白6 (CLDN6)；甲狀腺刺激性激素受體(TSHR)；G蛋白偶聯受體C類5群成員D (GPRC5D)；染色體X開放閱讀框61 (CXORF61)；CD97；CD179a；退行性淋巴瘤激酶(ALK)；聚唾液酸；胎盤特異性1 (PLAC1)；globoH甘神經醯胺(GloboH)之六糖部分；乳腺分化抗原(NY-BR-1)；尿溶蛋白2 (UPK2)；A型肝炎病毒細胞受體1 (HAVCR1)；腎上腺素受體β3 (ADRB3)；泛連接蛋白3 (PANX3)；G蛋白偶聯受體20 (GPR20)；淋巴球抗原6複合體、基因座K 9 (LY6K)；嗅覺接受器51E2 (OR51E2)；TCRγ交替閱讀框蛋白(TARP)；威爾姆氏瘤蛋白(Wilms tumor protein，WT1)；癌症/睪丸抗原1 (NY-ESO-1)；癌症/睪丸抗原2 (LAGE-1a)；黑色素瘤相關抗原1 (MAGE-A1)；位於染色體12p上之ETS易位變體基因6 (ETV6-AML)；精子蛋白17 (SPA17)；X抗原家族成員1A (XAGE1)；結合血管生成素之細胞表面受體2 (Tie 2)；黑色素瘤癌症睪丸抗原-1 (MAD-CT-1)；黑色素瘤癌症睪丸抗原-2 (MAD-CT-2)；Fos相關抗原1；腫瘤蛋白p53 (p53)；p53突變體；前列腺癌相關蛋白；生存蛋白；端粒酶；前列腺癌腫瘤抗原-1 (PCTA-1或半乳糖凝集素8)、由T

細胞1識別之黑色素瘤抗原(MelanA或MART1)；大鼠肉瘤(Ras)突變體；人類端粒酶反轉錄酶(hTERT)；肉瘤易位斷裂點；細胞凋亡之黑色素瘤抑制劑(ML-IAP)；ERG (跨膜蛋白酶絲胺酸2 (TMPRSS2) ETS融合基因)；N-乙醯基葡糖胺基轉移酶V (NA17)；配對盒蛋白Pax-3 (PAX3)；雄激素受體；細胞週期蛋白B1；v-myc禽髓細胞瘤病毒致癌基因神經胚細胞瘤源同系物(MYCN)；Ras同系物家族成員C (RhoC)；酪胺酸酶相關蛋白2 (TRP-2)；細胞色素P450 1B1 (CYP1B1)；CCCTC結合因子(鋅指蛋白)樣(BORIS或印跡位點調節劑之類似蛋白)、由T細胞3識別之鱗狀細胞癌抗原(SART3)；配對盒蛋白Pax-5 (PAX5)；前頂體蛋白結合蛋白sp32 (OY-TES1)；淋巴球特異性蛋白酪胺酸激酶(LCK)；激酶錨蛋白4 (AKAP-4)；滑膜肉瘤、X斷裂點2 (SSX2)；晚期醣化終產物受體(RAGE-1)；腎遍在蛋白1 (RU1)；腎遍在蛋白2 (RU2)；天冬醯胺內肽酶；人類乳頭瘤病毒E6 (HPV E6)；人類乳頭瘤病毒E7 (HPV E7)；腸羧基酯酶；突變熱休克蛋白70-2 (mut hsp70-2)；CD79a；CD79b；CD72；白血球相關免疫球蛋白樣受體1 (LAIR1)；IgA受體之Fc片段(FCAR或CD89)；白血球免疫球蛋白樣受體子家族A成員2 (LILRA2)；CD300分子樣家族成員f (CD300LF)；C型凝集素結構域家族12成員A (CLEC12A)；骨髓基質細胞抗原2 (BST2)；含有EGF樣模組之黏蛋白樣激素受體樣2 (EMR2)；淋巴球抗原75 (LY75)；磷脂醯肌醇蛋白聚糖-3 (GPC3)；Fc受體樣5 (FCRL5)；及免疫球蛋白λ樣多肽1 (IGLL1)。

在一個實施例中，CAR之抗原結合結構域結合至B細胞抗原，例如CD10、CD19、CD20、CD22、CD34、CD123、FLT-3、ROR1、CD79b、CD179b及/或CD79a。

在實施例中，CAR之抗原結合結構域結合至CD123。

在實施例中，CAR之抗原結合結構域結合至CD19。

在其他實施例中，CAR之抗原結合結構域結合至BCMA。

在實施例中，CAR之抗原結合結構域結合至CLL。

CD19抗原結合結構域

在一個實施例中，CD19結合結構域包含表2或3中所列示任一CD19重鏈結合結構域胺基酸序列之重鏈互補決定區1 (HC CDR1)、重鏈互補決定區2 (HC CDR2)及重鏈互補決定區3 (HC CDR3)；及表2或3中所列示任一CD19輕鏈結合結構域胺基酸序列之輕鏈互補決定區1 (LC CDR1)、輕鏈互補決定區2 (LC CDR2)及輕鏈互補決定區3 (LC CDR3)。在一個實施例中，CD19結合結構域包含表4中之HC CDR胺基酸序列的HC CDR1、HC CDR2及HC CDR3及表5中之LC CDR胺基酸序列的LC CDR1、LC CDR2及LC CDR3。

在一個實施例中，CD19結合結構域包含選自由以下組成之群之胺基酸序列(例如由其組成)：SEQ ID NO: 109、SEQ ID NO: 45、SEQ ID NO: 46、SEQ ID NO: 47、SEQ ID NO:48、SEQ ID NO:49、SEQ ID NO: 50、SEQ ID NO: 51、SEQ ID NO: 52、SEQ ID NO: 53、SEQ ID NO: 54、SEQ ID NO: 55、SEQ ID NO: 56、SEQ ID NO: 110、SEQ ID NO: 112或SEQ ID NO: 115。在一個實施例中，CD19結合結構域包含具有以下各項中之任一者之至少1個、2個或3個修飾，但不超過30個、20個或10個修飾(例如取代，例如保守取代)之胺基酸序列(例如由其組成)：SEQ ID NO: 109、SEQ ID NO: 45、SEQ ID NO: 46、SEQ ID NO: 47、SEQ ID NO:48、SEQ ID NO:49、SEQ ID NO: 50、SEQ ID NO: 51、

SEQ ID NO: 52、SEQ ID NO: 53、SEQ ID NO: 54、SEQ ID NO: 55、SEQ ID NO: 56、SEQ ID NO: 110、SEQ ID NO: 112或SEQ ID NO: 115。在一個實施例中，CD19結合結構域包含與以下各項中任一者之胺基酸序列具有95%-99%一致性之胺基酸序列(例如由其組成)：SEQ ID NO: 109、SEQ ID NO: 45、SEQ ID NO: 46、SEQ ID NO: 47、SEQ ID NO:48、SEQ ID NO:49、SEQ ID NO: 50、SEQ ID NO: 51、SEQ ID NO: 52、SEQ ID NO: 53、SEQ ID NO: 54、SEQ ID NO: 55、SEQ ID NO: 56、SEQ ID NO: 110、SEQ ID NO: 112或SEQ ID NO: 115。

CAR分子之其他結構域

在一個實施例中，CAR (例如CD19 CAR)包括跨膜結構域，其包含蛋白質，例如本文所述之蛋白質，例如選自由以下組成之群之蛋白質的跨膜結構域：T細胞受體之α、β或ζ鏈、CD28、CD3ε、CD45、CD4、CD5、CD8、CD9、CD16、CD22、CD33、CD37、CD64、CD80、CD86、CD134、CD137及CD154。在一個實施例中，跨膜結構域包含SEQ ID NO: 6之序列。在一個實施例中，跨膜結構域包含包括SEQ ID NO:6之胺基酸序列之至少1個、2個或3個修飾，但不超過20個、10個或5個修飾之胺基酸序列、或與SEQ ID NO:6之胺基酸序列具有95%-99%一致性之序列。在一個實施例中，編碼跨膜結構域之核酸序列包含SEQ ID NO: 17之核苷酸序列或其至少95%一致(例如具有95%-99%一致性)之序列。

在一個實施例中，抗原結合結構域(例如CD19結合結構域)藉由鉸鏈區(例如本文所述之鉸鏈區)連接至跨膜結構域。在一個實施例中，經編碼鉸鏈區包含SEQ ID NO: 2或其至少95%一致(例如具有95%-99%一致性)

之序列。在一個實施例中，編碼鉸鏈區之核酸序列包含SEQ ID NO: 13之核苷酸序列或其至少95%一致(例如具有95%-99%一致性)之序列。

在一個實施例中，經分離核酸分子進一步包含編碼共刺激結構域(例如本文所述之共刺激結構域)之序列。在實施例中，細胞內信號傳導結構域包含共刺激結構域。在實施例中，細胞內信號傳導結構域包含初級信號傳導結構域。在實施例中，細胞內信號傳導結構域包含共刺激結構域及初級信號傳導結構域。

在一個實施例中，共刺激結構域係來自蛋白質，例如本文所述蛋白質，例如選自由以下組成之群之蛋白質的功能性信號傳導結構域：I類MHC分子、TNF受體蛋白、免疫球蛋白樣蛋白、細胞介素受體、整聯蛋白、信號傳導淋巴球活化分子(SLAM蛋白)、活化NK細胞受體、BTLA、鐸配體受體、OX40、CD2、CD7、CD27、CD28、CD30、CD40、CDS、ICAM-1、LFA-1 (CD11a/CD18)、4-1BB (CD137)、B7-H3、CDS、ICAM-1、ICOS (CD278)、GITR、BAFFR、LIGHT、HVEM (LIGHTR)、KIRDS2、SLAMF7、NKp80 (KLRF1)、NKp44、NKp30、NKp46、CD19、CD4、CD8α、CD8β、IL2Rβ、IL2Rγ、IL7Rα、ITGA4、VLA1、CD49a、ITGA4、IA4、CD49D、ITGA6、VLA-6、CD49f、ITGAD、CD11d、ITGAE、CD103、ITGAL、CD11a、LFA-1、ITGAM、CD11b、ITGAX、CD11c、ITGB1、CD29、ITGB2、CD18、LFA-1、ITGB7、NKG2D、NKG2C、TNFR2、TRANCE/RANKL、DNAM1 (CD226)、SLAMF4 (CD244、2B4)、CD84、CD96 (Tactile)、CEACAM1、CRTAM、Ly9 (CD229)、CD160 (BY55)、PSGL1、CD100 (SEMA4D)、CD69、SLAMF6 (NTB-A、

Ly108)、SLAM (SLAMF1、CD150、IPO-3)、BLAME (SLAMF8)、SELPLG (CD162)、LTBR、LAT、GADS、SLP-76、PAG/Cbp、CD19a及與CD83特異性結合之配體。

在一個實施例中，4-1BB之共刺激結構域包含SEQ ID NO: 7之胺基酸序列。在一個實施例中，經編碼共刺激結構域包含具有SEQ ID NO: 7之胺基酸序列之至少1個、2個或3個修飾，但不超過20個、10個或5個修飾之胺基酸序列、或與SEQ ID NO: 7之胺基酸序列至少95%一致(例如具有95%-99%一致性)之序列。在一個實施例中，編碼共刺激結構域之核酸序列包含SEQ ID NO: 18之核苷酸序列或其至少95%一致(例如具有95%-99%一致性)之序列。在另一實施例中，CD28之共刺激結構域包含SEQ ID NO: 36之胺基酸序列。在一個實施例中，共刺激結構域包含具有SEQ ID NO: 36之胺基酸序列之至少1個、2個或3個修飾，但不超過20個、10個或5個修飾之胺基酸序列、或與SEQ ID NO: 36之胺基酸序列具有95%-99%一致性之序列。在一個實施例中，編碼CD28之共刺激結構域之核酸序列包含SEQ ID NO: 37之核苷酸序列或其至少95%一致(例如具有95%-99%一致性)之序列。在另一實施例中，CD27之共刺激結構域包含SEQ ID NO: 8之胺基酸序列。在一個實施例中，共刺激結構域包含具有SEQ ID NO: 8之胺基酸序列之至少1個、2個或3個修飾，但不超過20個、10個或5個修飾之胺基酸序列、或與SEQ ID NO: 8之胺基酸序列至少95%一致(例如具有95%-99%一致性)之序列。在一個實施例中，編碼CD27之共刺激結構域之核酸序列包含SEQ ID NO: 19之核苷酸序列或其至少95%一致(例如具有95%-99%一致性)之序列。在另一實施例中，ICOS之共刺激結構域包含SEQ ID NO: 38之胺基酸序列。在一個實施例中，ICOS之共刺

激結構域包含具有SEQ ID NO: 38之胺基酸序列之至少1個、2個或3個修飾，但不超過20個、10個或5個修飾之胺基酸序列、或與SEQ ID NO: 38之胺基酸序列具有95%-99%一致性之序列。在一個實施例中，編碼ICOS之共刺激結構域之核酸序列包含SEQ ID NO: 44之核苷酸序列或其至少95%一致(例如具有95%-99%一致性)之序列。在實施例中，共刺激結構域包含包括SEQ ID NO: 43之胺基酸序列之ICOS共刺激結構域突變體(例如Y至F突變體)。

在一些實施例中，初級信號傳導結構域包含CD3ζ之功能性信號傳導結構域。在實施例中，CD3ζ之功能性信號傳導結構域包含SEQ ID NO: 9(突變體CD3ζ)或SEQ ID NO: 10 (野生型人類CD3ζ)之胺基酸序列或其至少95%一致(例如具有95%-99%一致性)之序列。

在一個實施例中，細胞內信號傳導結構域包含4-1BB之功能性信號傳導結構域及/或CD3ζ之功能性信號傳導結構域。在一個實施例中，4-1BB之細胞內信號傳導結構域包含SEQ ID NO: 7之序列及/或SEQ ID NO: 9或SEQ ID NO: 10之CD3ζ胺基酸序列。在一個實施例中，細胞內信號傳導結構域包含具有SEQ ID NO:7之胺基酸序列及/或SEQ ID NO:9或SEQ ID NO:10之胺基酸序列之至少1個、2個或3個修飾，但不超過20個、10個或5個修飾的胺基酸序列、或與SEQ ID NO:7之胺基酸序列及/或SEQ ID NO:9或SEQ ID NO:10之胺基酸序列至少95%一致(例如具有95%-99%一致性)之序列。在一個實施例中，細胞內信號傳導結構域包含SEQ ID NO:7之序列及SEQ ID NO:9或SEQ ID NO:10之序列，其中包含細胞內信號傳導結構域之序列係在同一框架中且以單一多肽鏈表現。在一個實施例中，編碼細胞內信號傳導結構域之核酸序列包含SEQ ID NO:18之核苷酸

序列或其至少95%一致(例如具有95%-99%一致性)之序列、及/或SEQ ID NO:20或SEQ ID NO:21之CD3ζ核苷酸序列或其至少95%一致(例如具有95%-99%一致性)之序列。

在一個實施例中，細胞內信號傳導結構域包含CD27之功能性信號傳導結構域及/或CD3ζ之功能性信號傳導結構域。在一個實施例中，CD27之經編碼細胞內信號傳導結構域包含SEQ ID NO:8之胺基酸序列及/或SEQ ID NO:9或SEQ ID NO:10之CD3ζ胺基酸序列。在一個實施例中，細胞內信號傳導結構域包含具有SEQ ID NO:8之胺基酸序列及/或SEQ ID NO:9或SEQ ID NO:10之胺基酸序列之至少1個、2個或3個修飾，但不超過20個、10個或5個修飾的胺基酸序列、或與SEQ ID NO:8之胺基酸序列及/或SEQ ID NO:9或SEQ ID NO:10之胺基酸序列至少95%一致(例如具有95%-99%一致性)之序列。在一個實施例中，細胞內信號傳導結構域包含SEQ ID NO:8之序列及SEQ ID NO:9或SEQ ID NO:10之序列，其中包含細胞內信號傳導結構域之序列係在同一框架中且以單一多肽鏈表現。在一個實施例中，編碼CD27之細胞內信號傳導結構域之核酸序列包含SEQ ID NO:19之核苷酸序列或其至少95%一致(例如具有95%-99%一致性)之序列、及/或SEQ ID NO:20或SEQ ID NO:21之CD3ζ核苷酸序列或其至少95%一致(例如具有95%-99%一致性)之序列。

在一個實施例中，細胞內信號傳導結構域包含CD28之功能性信號傳導結構域及/或CD3ζ之功能性信號傳導結構域。在一個實施例中，CD28之細胞內信號傳導結構域包含SEQ ID NO: 36之胺基酸序列及/或SEQ ID NO:9或SEQ ID NO:10之CD3ζ胺基酸序列。在一個實施例中，細胞內信號傳導結構域包含具有SEQ ID NO: 36之胺基酸序列及/或SEQ ID NO:9

或SEQ ID NO:10之胺基酸序列之至少1個、2個或3個修飾，但不超過20個、10個或5個修飾的胺基酸序列、或與SEQ ID NO: 36之胺基酸序列及/或SEQ ID NO:9或SEQ ID NO:10之胺基酸序列至少95%一致(例如具有95%-99%一致性)之序列。在一個實施例中，細胞內信號傳導結構域包含SEQ ID NO: 36之序列及SEQ ID NO:9或SEQ ID NO:10之序列，其中包含細胞內信號傳導結構域之序列係在同一框架中且以單一多肽鏈表現。在一個實施例中，編碼CD28之細胞內信號傳導結構域之核酸序列包含SEQ ID NO: 37之核苷酸序列或其至少95%一致(例如具有95%-99%一致性)之序列、及/或SEQ ID NO:20或SEQ ID NO:21之CD3ζ核苷酸序列或其至少95%一致(例如具有95%-99%一致性)之序列。

在一個實施例中，細胞內信號傳導結構域包含ICOS之功能性信號傳導結構域及/或CD3ζ之功能性信號傳導結構域。在一個實施例中，ICOS之細胞內信號傳導結構域包含SEQ ID NO: 38之胺基酸序列及/或SEQ ID NO:9或SEQ ID NO:10之CD3ζ胺基酸序列。在一個實施例中，細胞內信號傳導結構域包含具有SEQ ID NO: 38之胺基酸序列及/或SEQ ID NO:9或SEQ ID NO:10之胺基酸序列之至少1個、2個或3個修飾，但不超過20個、10個或5個修飾的胺基酸序列、或與SEQ ID NO: 38之胺基酸序列及/或SEQ ID NO:9或SEQ ID NO:10之胺基酸序列至少95%一致(例如具有95%-99%一致性)之序列。在一個實施例中，細胞內信號傳導結構域包含SEQ ID NO: 38之序列及SEQ ID NO:9或SEQ ID NO:10之序列，其中包含細胞內信號傳導結構域之序列係在同一框架中且以單一多肽鏈表現。在一個實施例中，編碼ICOS之細胞內信號傳導結構域之核酸序列包含SEQ ID NO: 44之核苷酸序列或其至少95%一致(例如具有95%-99%一致性)之

序列、及/或SEQ ID NO:20或SEQ ID NO:21之CD3ζ核苷酸序列或其至少95%一致(例如具有95%-99%一致性)之序列。

在一個實施例中，CAR (例如CD19 CAR)進一步包含包括SEQ ID NO:1之胺基酸序列之前導序列。

實例性CAR分子

在一個實施例中，CD19 CAR包含以下各項中任一者之胺基酸序列：SEQ ID NO: 108；SEQ ID NO: 93；SEQ ID NO: 94、SEQ ID NO: 95、SEQ ID NO: 96、SEQ ID NO: 97、SEQ ID NO: 98、SEQ ID NO: 99、SEQ ID NO: 100、SEQ ID NO: 101、SEQ ID NO: 102、SEQ ID NO: 103、SEQ ID NO: 104、SEQ ID NO: 111、SEQ ID NO: 114或SEQ ID NO: 116。在一個實施例中，CD19 CAR包含具有以下各項中之任一者之至少1個、2個或3個修飾，但不超過30個、20個或10個修飾之胺基酸序列：SEQ ID NO: 108；SEQ ID NO: 93；SEQ ID NO: 94、SEQ ID NO: 95、SEQ ID NO: 96、SEQ ID NO: 97、SEQ ID NO: 98、SEQ ID NO: 99、SEQ ID NO: 100、SEQ ID NO: 101、SEQ ID NO: 102、SEQ ID NO: 103、SEQ ID NO: 104、SEQ ID NO: 111、SEQ ID NO: 114或SEQ ID NO: 116。在一個實施例中，CD19 CAR包含與以下各項中之任一者至少95%一致(例如具有95%-99%一致性)之胺基酸序列：SEQ ID NO: 108；SEQ ID NO: 93；SEQ ID NO: 94、SEQ ID NO: 95、SEQ ID NO: 96、SEQ ID NO: 97、SEQ ID NO: 98、SEQ ID NO: 99、SEQ ID NO: 100、SEQ ID NO: 101、SEQ ID NO: 102、SEQ ID NO: 103、SEQ ID NO: 104、SEQ ID NO: 111、SEQ ID NO: 114或SEQ ID NO: 116。

在實施例中，CAR分子包含本文所述的CD123 CAR，例如

US2014/0322212A1或US2016/0068601A1中所述之CD123 CAR，該兩個專利皆以引用方式併入本文中。在實施例中，CD123 CAR包含US2014/0322212A1或US2016/0068601A1中所展示之胺基酸序列或具有US2014/0322212A1或US2016/0068601A1中所展示之核苷酸序列，該兩個專利皆以引用方式併入本文中。

在實施例中，CAR分子包含本文所述之CD19 CAR分子，例如US-2015-0283178-A1中所述之CD19 CAR分子，例如CTL019。在實施例中，CD19 CAR包含US-2015-0283178-A1中所展示之胺基酸序列或具有US-2015-0283178-A1中所展示之核苷酸序列，該專利以引用方式併入本文中。

在一個實施例中，CAR分子包含本文所述之BCMA CAR分子，例如US-2016-0046724-A1中所述之BCMA CAR。在實施例中，BCMA CAR包含US-2016-0046724-A1中所展示之胺基酸序列或具有US-2016-0046724-A1中所展示之核苷酸序列，該專利以引用方式併入本文中。

在實施例中，CAR分子包含本文所述之CLL1 CAR，例如US2016/0051651A1中所述之CLL1 CAR，該專利以引用方式併入本文中。在實施例中，CLL1 CAR包含US2016/0051651A1中所展示之胺基酸序列或具有US2016/0051651A1中所展示之核苷酸序列，該專利以引用方式併入本文中。

在實施例中，CAR分子包含本文所述之CD33 CAR，例如US2016/0096892A1中所述之CD33 CAR，該專利以引用方式併入本文中。在實施例中，CD33 CAR包含US2016/0096892A1中所展示之胺基酸序列或具有US2016/0096892A1中所展示之核苷酸序列，該專利以引用方

式併入本文中。

在實施例中，CAR分子包含本文所述之EGFRvIII CAR分子，例如US2014/0322275A1中所述之EGFRvIII CAR，該專利以引用方式併入本文中。在實施例中，EGFRvIII CAR包含US2014/0322275A1中所展示之胺基酸序列或具有US2014/0322275A1中所展示之核苷酸序列，該專利以引用方式併入本文中。

在實施例中，CAR分子包含本文所述之間皮素CAR，例如WO 2015/090230中所述之間皮素CAR，該專利以引用方式併入本文中。在實施例中，間皮素CAR包含WO 2015/090230中所展示之胺基酸序列或具有WO 2015/090230中所展示之核苷酸序列，該專利以引用方式併入本文中。

在本文所述方法及組合物中之任一者之實施例中，包含CAR之細胞包含編碼CAR之核酸。

在一個實施例中，編碼CAR之核酸係慢病毒載體。在一個實施例中，編碼CAR之核酸係藉由慢病毒轉導引入細胞中。在一個實施例中，編碼CAR之核酸係RNA，例如活體外轉錄之RNA。在一個實施例中，編碼CAR之核酸係藉由電穿孔引入細胞中。

在本文所述方法及組合物中之任一者之實施例中，細胞係T細胞或NK細胞。在一個實施例中，T細胞係自體或同種異體T細胞。

在一個實施例中，該方法進一步包含投與另一治療劑來治療本文所述之疾病，例如抗癌治療劑。在實施例中，該方法進一步包含例如在投與本文所述之CAR表現細胞(例如CD19 CAR表現細胞)及/或PD-1抑制劑之前、與其同步或在其之後投與淋巴細胞清除劑，例如本文所述之淋巴細胞

清除劑。在實施例中，淋巴細胞清除劑包含一或多種化學治療劑，化學治療劑、放射療法或組合化學療法-放射療法之組合，包括(但不限於)美法侖(melphalan)、環磷醯胺、氟達拉濱(fludarabine)、苯達莫司汀(bendamustine)及環磷醯胺-放射療法。

在本文所述方法及組合物中之任一者之實施例中，疾病(例如癌症)(例如與CD19表現相關之疾病)係癌症。在一個實施例中，癌症係血液癌。在實施例中，血液癌症選自以下中之一或多者：B細胞急性淋巴母細胞性白血病(BALL)、T細胞急性淋巴母細胞性白血病(TALL)、小淋巴球性淋巴瘤(SLL)、急性淋巴母細胞性白血病(ALL)、慢性骨髓性白血病(CML)、慢性淋巴球性白血病(CLL)、外套細胞淋巴瘤(MCL)、B細胞幼淋巴球性白血病、母細胞性漿細胞樣樹突細胞瘤、柏基特淋巴瘤、瀰漫性大B細胞淋巴瘤、濾泡性淋巴瘤、毛細胞白血病、小細胞或大細胞濾泡性淋巴瘤、惡性淋巴組織增生性病況、MALT淋巴瘤、邊緣區淋巴瘤、多發性骨髓瘤、骨髓發育不良及骨髓發育不良症候群、非霍奇金氏淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤、漿母細胞性淋巴瘤、漿細胞樣樹突細胞瘤或華氏巨球蛋白血症。在實施例中，血液癌係白血病，例如急性白血病或慢性白血病。在其他實施例中，血液癌係淋巴瘤，例如非霍奇金氏淋巴瘤或霍奇金氏淋巴瘤。在實施例中，非霍奇金氏淋巴瘤係柏基特淋巴瘤、慢性淋巴球性白血病/小淋巴球性淋巴瘤(CLL/SLL)、瀰漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)、濾泡性淋巴瘤、免疫母細胞性大細胞淋巴瘤、前體B淋巴母細胞性淋巴瘤及外套細胞淋巴瘤、蕈樣肉芽腫、退行性大細胞淋巴瘤或前體T淋巴母細胞性淋巴瘤。

在一個實施例中，癌症表現CD19，例如表現CD19。在其他實施例中，癌症係復發性或難治性B-ALL。在一個實施例中，癌症係復發性或難

治性B-ALL伴淋巴結侵犯，例如伴淋巴瘤疾病。在其他實施例中，癌症係DLBCL，例如復發性或難治性DLBCL。

個體

在一個實施例中，個體(例如自其獲取免疫細胞之個體及/或欲經治療之個體)係人類，例如癌症患者。在某些實施例中，個體為18歲或更年輕(例如18歲、17歲、16歲、15歲、14歲、13歲、12歲、11歲、10歲、9歲、8歲、7歲、6歲、5歲、4歲、3歲、2歲、1歲或更年輕(例如12個月、6個月、3個月或更小))。在一個實施例中，個體是小兒癌症患者。

在其他實施例中，個體係成人，例如個體長於18歲(例如長於18歲、19歲、20歲、25歲、30歲、35歲、40歲、45歲、50歲、55歲、60歲、65歲、70歲、75歲、80歲或更年長)。在一個實施例中，個體係成人癌症患者。

在某些實施例中，個體患有與腫瘤抗原或癌症相關抗原之表現相關之疾病，例如如本文所述之疾病。在一個實施例中，個體患有癌症，例如如本文所述之癌症。

在一個實施例中，個體患有選自血液癌、實體腫瘤或其轉移性病灶之癌症。實例性癌症包括(但不限於) B細胞急性淋巴母細胞性白血病(B-ALL)、T細胞急性淋巴母細胞性白血病(T-ALL)、急性淋巴母細胞性白血病(ALL)、慢性骨髓性白血病(CML)、慢性淋巴球性白血病(CLL)、B細胞前骨髓細胞性白血病、母細胞性漿細胞樣樹突細胞瘤、柏基特淋巴瘤、瀰漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)、濾泡性淋巴瘤、毛細胞白血病、小細胞或大細胞濾泡性淋巴瘤、惡性淋巴組織增生性病況、MALT淋巴瘤、外套細胞淋巴瘤(MCL)、邊緣區淋巴瘤、多發性骨髓瘤、骨髓發育不良及骨髓

發育不良症候群、非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)、霍奇金氏淋巴瘤(HL)、漿母細胞性淋巴瘤、漿細胞樣樹突細胞瘤及華氏巨球蛋白血症。在一個實施例中，癌症係ALL。在另一實施例中，癌症係CLL。在一個實施例中，癌症係DLBCL，例如復發性或難治性DLBCL。

在實施例中，個體患有白血病，例如ALL (例如B-ALL)。在實施例中，個體患有白血病，例如ALL，且為小兒患者，例如18歲或更年輕(例如18歲、17歲、16歲、15歲、14歲、13歲、12歲、11歲、10歲、9歲、8歲、7歲、6歲、5歲、4歲、3歲、2歲、1歲或更年輕(例如12個月、6個月、3個月或更小))。

在實施例中，個體患有淋巴瘤，例如DLBCL。在實施例中，個體患有淋巴瘤，例如DLBCL (例如復發性或難治性DLBCL)，且為成人患者，例如長於18歲(例如長於18歲、19歲、20歲、25歲、30歲、35歲、40歲、45歲、50歲、55歲、60歲、65歲、70歲、75歲、80歲或更年長)。

在實施例中，個體患有(例如經診斷患有)本文所述之疾病(例如癌症)，例如與CD19表現相關之疾病，例如本文所述與CD19表現相關之癌症。在實施例中，個體患有復發性及/或難治性癌症，例如復發性或難治性淋巴瘤，例如CD19+淋巴瘤。在實施例中，個體患有DLBCL，例如CD19+ DLBCL。在實施例中，個體患有自濾泡性淋巴瘤轉形之DLBCL。在實施例中，個體患有DLBCL及進行性淋巴瘤。在實施例中，個體患有具有原發性縱膈起源之DLBCL。在實施例中，個體先前已進行淋巴瘤(例如DLBCL)治療，且患有難治性淋巴瘤，例如難治性DLBCL。

在實施例中，個體例如在投與第一劑量之前患有(例如經診斷患有)高腫瘤負荷癌症。在一個實施例中，癌症係ALL或CLL。在實施例中，個體

具有至少1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%或50%，例如至少5%之骨髓母細胞含量。在實施例中，個體患有I期、II期、III期或IV期癌症。在實施例中，個體具有至少1 g、2 g、5 g、10 g、20 g、50 g、100 g、200 g、500 g或1000 g之腫瘤團塊，例如呈單一腫瘤或複數個腫瘤形式。

在實施例中，個體在投與本文所述之CAR表現細胞及/或PD-1抑制劑之前已經投與化學療法，例如本文所述之化學療法(例如淋巴細胞清除化學療法，例如卡鉑(carboplatin)及/或吉西他濱(gemcitabine))。在實施例中，個體在投與本文所述之CAR表現細胞及/或PD-1抑制劑之前已經投與免疫療法，例如同種異體骨髓移植。

在本文所述方法及組合物中之任一者之實施例中，個體係哺乳動物，例如人類。在一個實施例中，個體表現PD-1。在一個實施例中，個體中之癌細胞或緊鄰癌細胞之細胞(例如癌症相關細胞)表現PD-1或PL-L1。在實施例中，癌症相關細胞係抗腫瘤免疫細胞，例如腫瘤浸潤淋巴球(TIL)。

在一個實施例中，表現CAR之細胞(例如本文所述之CD19 CAR表現細胞)表現PD-1。

除非另有定義，否則本文所用之所有技術及科學術語皆具有與熟習本發明所屬領域技術者通常所理解之含義相同的含義。儘管在本發明之實踐或測試中可使用類似或等效於本文所述方法及材料之方法及材料，但下文闡述適宜方法及材料。本文所提及之所有出版物、專利申請案、專利及其他參考文獻係全文以引用方式併入本文中。另外，材料、方法及實例僅為說明性且不欲具有限制性。標題、子標題或經編號或有字母之元件(例

如(a)、(b)、(i)等)僅為便於閱讀而呈現。在此文件中使用標題或經編號或有字母之元件無需以字母順序實施步驟或元件或該等步驟或元件不必彼此離散。根據本描述及圖式以及申請專利範圍，本發明之其他特徵、目標及優點將變得顯而易見。

【圖式簡單說明】

圖1A係患者瀰漫性大B細胞淋巴瘤細胞中之PD-L1 (CD274)表現之影像。在CART19細胞輸注之前獲得生檢。用來自細胞信號傳導之抗PD-L1抗體(純系E1J2J，目錄號15165BF)進行免疫組織化學染色。主影像係在40×放大倍數下，右上角插圖在100×下。

圖1B係展示3週後對派姆單抗之臨床反應之CT掃描圖。左側影像為派姆單抗輸注當天(第26天)且右側影像為派姆單抗輸注後3週(第45天)。

圖2A-2L係展示檢查與CART19輸注及派姆單抗輸注相關之T細胞亞組變化之相關研究的圖。(圖2A) 末梢血中CART19+ CD3+細胞之百分比。CART19輸注之前(pre)、CART19輸注後3天(第3天)、CART19後7天(第7天)、CART19後10天(第10天)、CART19後14天(第14天)、CART19後26天及派姆單抗輸注後1小時(第26天)、CART19後27天及派姆單抗後1天(第27天)、CART19後28天及派姆單抗後2天(第28天)以及CART19後45天及派姆單抗後14天(第45天)，CART19+ CD3+細胞之百分比。(圖2B) IL-6血清含量自基線之倍數變化。(圖2C) 末梢血中PD1+CD4+細胞及PD1+CART19+CD4+細胞之百分比。(圖2D) 末梢血中PD1+CD8+細胞及PD1+CART19+CD8+細胞之百分比。(圖2E) 末梢血中PD1+Eomes+CD4+細胞及PD1+Eomes+CART19+CD4+細胞之百分比。(圖2F) 末梢血中PD1+Eomes+CD8+細胞及PD1+Eomes+CART19+CD8+細胞之百分比。

(圖2G) 末梢血中顆粒酶B+CD4+細胞及顆粒酶B+CART19+CD4+細胞之百分比。(圖2H) 末梢血中顆粒酶B+CD8+細胞及顆粒酶B+CART19+CD8+細胞之百分比。(圖2I) 末梢血中PD1+CD4+細胞及PD1+Eomes+CD4+細胞之百分比。(圖2J) 末梢血中PD1+CD4+CART19+細胞及PD1+Eomes+CD4+CART19+細胞之百分比。(圖2K) 末梢血中PD1+CD8+細胞及PD1+Eomes+C8+細胞之百分比。(圖2L) 末梢血中PD1+ CD8+CART19+細胞及PD1+Eomes+CD8+CART19+細胞之百分比。

圖3展示來自5個CR患者、1個未分類患者及6個PD患者之淋巴結及骨髓樣品中之PD-L1、PD1、LAG3及TIM3之表現(自左至右於每組四個條中)。

圖4A、4B、4C及4D展示T細胞上之PD1及CAR19表現之流式細胞術分析。圖4A及4B係展示為CART療法之完全反應者(CR)或非反應者(NR)的個體之CD4+ T細胞上之PD-1及CAR19表現之分佈的代表性流式細胞術圖譜。圖4C係展示對CART療法具有不同反應之個體組之CD4+ T細胞群體中之PD1細胞%的圖。圖4D係展示對CART療法具有不同反應之個體組之CD8+ T細胞群體中之PD1細胞%的圖。

圖5A及5B展示對CART療法具有不同反應之個體組之CD4及CAR19表現細胞(圖5A)或CD8及CAR19表現細胞(圖5B)中之PD1表現之分佈。

圖6展示為CART療法之完全反應者(CR)或非反應者(NR)之個體的T細胞上之PD1、CAR19、LAG3及TIM3表現之流式細胞術分析。

圖7A及7B展示對CART療法具有不同反應之個體組的PD1及LAG3表現(圖7A)或PD1及TIM3表現(圖7B)之分佈。

圖8展示多重FIHC AQUA分析，其展示原發性及繼發性人類DLBCL患者樣品中之CD3+/PD-1+細胞群體之間的顯著差異。

圖9展示AQUA分析，其展示DLBCL樣品之原發性及繼發性位點中CD19 (下圖)及PD-L1 (上圖)之不同含量。使總共40個人類DLBCL患者樣品(25個原發性及15個繼發性位點)經受多重FIHC及隨後AQUA分析以鑑別CD19及PD-L1蛋白之表現量。

圖10展示在輸注單獨CART19細胞後或在輸注CART19細胞及派姆單抗劑量後，病例3患者中CART19細胞之百分比。

圖11展示僅接受huCART19或接受huCART19及派姆單抗之患者之B細胞恢復之機率對huCART19輸注後之月數的圖。

圖12展示輸注單獨CART19 (藍線)及用派姆單抗治療後(紅線)病例6患者中CART19之百分比。

圖13展示在用派姆單抗治療之前及之後使用CART19之病例6患者中CART19之百分比，與用派姆單抗治療之前及之後的PET掃描數據整合。

【實施方式】

本申請案主張於2016年7月28日提出申請之美國第62/368100號、於2017年2月6日提出申請之美國第62/455,547號、於2017年4月7日提出申請之美國第62/482846號及於2017年6月2日提出申請之美國第62/514542號的優先權，所有專利之內容係全文以引用方式併入本文中。

序列表

本申請案含有序列表，其已以ASCII格式電子提交，且其全文以引用方式併入本文中。該ASCII拷貝在2017年7月27日創建，命名為N2067-7109WO_SL.txt且大小為907,582個位元組。

定義

除非另有定義，否則本文所用之所有技術及科學術語皆具有與熟習本文所屬領域技術者通常所理解之含義相同之含義。

術語「一(a及an)」係指一個或一個以上(即，至少一個)冠詞之文法受詞。舉例而言，「一個元件」意指一個元件或一個以上元件。

術語「約」在提及諸如量、時間長度及諸如此類等可量測值時意欲涵蓋自指定值±20%、或在一些情況下±10%、或在一些情況下±5%、或在一些情況下±1%、或在一些情況下±0.1%之變化，只要該等變化適於實施所揭示之方法即可。

如本文所用之「組合」投與意指，在個體患病期間將兩種(或更多種)不同治療遞送至個體，例如在個體已經診斷患有病症之後且在病症治癒或消除之前或治療已出於其他原因停止之前遞送兩種或更多種治療。在一些實施例中，一種治療之遞送仍在第二種治療開始遞送時進行，以使得存在投與重疊。此在本文中有時稱為「同時」或「同步遞送」。在其他實施例中，一種治療在開始遞送另一種治療之前結束遞送。在任一情形之一些實施例中，治療因組合投與而更有效。舉例而言，第二種治療更有效，例如使用較少第二種治療即可觀察到等效效應，或第二種治療在較大程度上減輕症狀，該程度大於在不存在第一種治療下投與第二種治療時觀察到之程度或使用第一種治療觀察到之類似情況。在一些實施例中，遞送使得症狀或與病症相關之其他參數之減輕程度大於利用在不存在另一種治療下遞送一種治療所觀察到之減輕程度。兩次治療之效應可為部分加和、完全加和或大於加和。遞送可使得當遞送第二種治療時仍可檢測到所遞送的第一治療之效應。

術語「嵌合抗原受體」或者「CAR」係指重組多肽構築體，其包含至少細胞外抗原結合結構域、跨膜結構域及包含源自如下文所定義之刺激分子之功能性信號傳導結構域的細胞質信號傳導結構域(在本文中亦稱為「細胞內信號傳導結構域」)。在一些實施例中，CAR多肽構築體中之結構域處於相同多肽鏈中，例如包含嵌合融合蛋白。在一些實施例中，CAR多肽構築體中之結構域並不彼此鄰接，例如處於不同多肽鏈中，例如如本文所述之RCAR中所提供。

在一態樣中，刺激分子係與T細胞受體複合體締合之ζ鏈。在一態樣中，細胞質信號傳導結構域包含初級信號傳導結構域(例如CD3-ζ之初級信號傳導結構域)。在一態樣中，細胞質信號傳導結構域進一步包含一或多個源自至少一個如下文所定義之共刺激分子之功能性信號傳導結構域。在一態樣中，共刺激分子選自4-1BB (即，CD137)、CD27、ICOS及/或CD28。在一態樣中，CAR包含嵌合融合蛋白，其包含細胞外抗原結合結構域、跨膜結構域及包含源自刺激分子之功能性信號傳導結構域的細胞內信號傳導結構域。在一態樣中，CAR包含嵌合融合蛋白，其包含細胞外抗原結合結構域、跨膜結構域及包含源自共刺激分子之功能性信號傳導結構域及源自刺激分子之功能性信號傳導結構域的細胞內信號傳導結構域。在一態樣中，CAR包含嵌合融合蛋白，其包含細胞外抗原結合結構域、跨膜結構域及包含兩個源自一或多個共刺激分子之功能性信號傳導結構域及源自刺激分子之功能性信號傳導結構域的細胞內信號傳導結構域。在一態樣中，CAR包含嵌合融合蛋白，其包含細胞外抗原結合結構域、跨膜結構域及包含至少兩個源自一或多個共刺激分子之功能性信號傳導結構域及源自刺激分子之功能性信號傳導結構域的細胞內信號傳導結構域。在一態樣

中，CAR包含處於CAR融合蛋白之胺基末端(N-ter)之可選前導序列。在一態樣中，CAR進一步包含處於細胞外抗原結合結構域之N末端之前導序列，其中前導序列在細胞處理及CAR定位至細胞膜期間視情況自抗原識別結構域(例如scFv)裂解。

術語「信號傳導結構域」係指蛋白質之藉由在細胞內傳送資訊經由所定義信號傳導路徑藉由產生第二信使或藉由因應該等信使發揮效應物功能來起調控細胞活性作用的功能部分。在一些態樣中，本文所述CAR之信號傳導結構域係源自本文所述之刺激分子或共刺激分子，或係合成或經改造之信號傳導結構域。

如本文所用之術語「CD19」係指分化簇19蛋白，其係可在白血病前體細胞上檢測到之抗原決定子。人類及鼠類胺基酸及核酸序列可參見公共數據庫，例如基因庫、UniProt及Swiss-Prot。舉例而言，人類CD19之胺基酸序列可參見UniProt/Swiss-Prot登錄號P15391，且人類CD19之核苷酸序列編碼可參見登錄號NM_001178098。如本文所用之「CD19」包括包含全長野生型CD19之突變(例如點突變)、片段、插入、缺失及剪接變體之蛋白質。CD19在大部分B譜系癌症上表現，包括例如急性淋巴母細胞性白血病、慢性淋巴球白血病及非霍奇金氏淋巴瘤。表現CD19之其他細胞提供於下文「與CD19之表現相關之疾病」之定義中。其亦係B細胞祖細胞之早期標記物。參見例如Nicholson等人，Mol. Immun. 34 (16-17): 1157-1165 (1997)。在一態樣中，CART之抗原結合部分識別並結合CD19蛋白之細胞外結構域內之抗原。在一態樣中，CD19蛋白在癌細胞上表現。

如本文所用之術語「抗體」或「抗體分子」係指源自與抗原特異性

結合之免疫球蛋白分子之蛋白質或多肽序列。抗體可為多株或單株、多鏈或單鏈或完整免疫球蛋白，且可源自天然來源或重組來源。抗體可為免疫球蛋白分子之四聚體。在一個實施例中，抗體或抗體分子包含抗體片段(例如由其組成)。

術語「抗體片段」係指完整抗體或其重組變體之至少一部分，且係指抗原結合結構域，例如完整抗體之足以賦予抗體片段識別及特異性結合至靶(例如抗原)之抗原決定可變區。抗體片段之實例包括(但不限於)Fab、Fab'、$F(ab')_2$及Fv片段、scFv抗體片段、直鏈抗體、單一結構域抗體(例如sdAb (VL或VH))、駱駝科動物VHH結構域及自抗體片段(例如包含在鉸鏈區由二硫橋連接之兩個Fab片段之二價片段)形成之多特異性抗體及經分離CDR或抗體之其他表位結合片段。亦可將抗原結合片段納入單一結構域抗體、馬克西抗體(maxibodies)、微小抗體、奈米抗體、胞內抗體、雙價抗體、三價抗體、四價抗體、v-NAR及雙-scFv中(參見例如Hollinger及Hudson，Nature Biotechnology 23:1126-1136, 2005)。亦可基於多肽(例如III型纖連蛋白(Fn3))將抗原結合片段移植至支架中(參見美國專利第6,703,199號，其闡述纖連蛋白多肽微小抗體)。

術語「scFv」係指包含至少一個包含輕鏈可變區之抗體片段及至少一個包含重鏈可變區之抗體片段的融合蛋白，其中輕鏈及重鏈可變區經由短撓性多肽連接體以鄰接方式連接，且能夠表現為單鏈多肽，且其中scFv保留衍生出其之完整抗體之特異性。除非說明，否則如本文所用之scFv可具有例如相對於多肽之N末端及C末端呈任一順序之VL及VH可變區，scFv可包含VL-連接體-VH或可包含VH-連接體-VL。

如本文所用之術語「互補決定區」及「CDR」係指抗體可變區內賦

予抗原特異性及結合親和力之胺基酸序列。舉例而言，通常在每一重鏈可變區中存在三個CDR (例如HCDR1、HCDR2及HCDR3)，且在每一輕鏈可變區中存在三個CDR (LCDR1、LCDR2及LCDR3)。給定CDR之精確胺基酸序列邊界可使用多個熟知方案中之任一者來確定，該等方案包括以下文獻中所述之彼等：Kabat等人(1991), 「Sequences of Proteins of Immunological Interest」，第5版，Public Health Service，國立衛生研究院，Bethesda, MD (「Kabat」編號方案)；Al-Lazikani等人(1997) JMB 273,927-948 (「Chothia」編號方案)或其組合。在Kabat編號方案下，在一些實施例中，重鏈可變結構域(VH)中之CDR胺基酸殘基編號為31-35 (HCDR1)、50-65 (HCDR2)及95-102 (HCDR3)；且輕鏈可變結構域(VL)中之CDR胺基酸殘基編號為24-34 (LCDR1)、50-56 (LCDR2)及89-97 (LCDR3)。在Chothia編號方案下，在一些實施例中，VH中之CDR胺基酸編號為26-32 (HCDR1)、52-56 (HCDR2)及95-102 (HCDR3)；且VL中之CDR胺基酸殘基編號為26-32 (LCDR1)、50-52 (LCDR2)及91-96 (LCDR3)。在組合Kabat及Chothia編號方案中，在一些實施例中，CDR對應於為Kabat CDR、Chothia CDR或二者之一部分之胺基酸殘基。例如在一些實施例中，CDR對應於VH (例如哺乳動物VH，例如人類VH)中之胺基酸殘基26-35 (HCDR1)、50-65 (HCDR2)及95-102 (HCDR3)；及VL (例如哺乳動物VL，例如人類VL)中之胺基酸殘基24-34 (LCDR1)、50-56 (LCDR2)及89-97 (LCDR3)。

包含抗體或其抗體片段之本發明CAR部分可以眾多種形式存在，其中抗原結合結構域表現為鄰接多肽鏈之一部分，包括例如scFv抗體片段、直鏈抗體、單一結構域抗體(例如sdAb(VL或VH))、駱駝科動物VHH結構

域、人類化抗體、雙特異性抗體、抗體偶聯物(Harlow等人，1999, Using Antibodies: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, NY；Harlow等人，1989, Antibodies: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor, New York；Houston等人，1988, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:5879-5883；Bird等人，1988, Science 242:423-426)。在一態樣中，本發明CAR之抗原結合結構域包含抗體片段。在另一態樣中，CAR包含包括scFv之抗體片段。

如本文所用之術語「抗體分子」係指包含至少一條免疫球蛋白可變結構域序列之蛋白質，例如免疫球蛋白鏈或其片段。術語抗體分子涵蓋抗體及抗體片段。在一個實施例中，抗體分子涵蓋「結合結構域」(在本文中亦稱為「抗靶(例如CD19)結合結構域」或「靶(例如CD19)結合結構域」)。在實施例中，抗體分子係多特異性抗體分子，例如其包含複數個免疫球蛋白可變結構域序列，其中該複數個中之第一免疫球蛋白可變結構域序列具有針對第一表位之結合特異性，且該複數個中之第二免疫球蛋白可變結構域序列具有針對第二表位之結合特異性。在實施例中，多特異性抗體分子係雙特異性抗體分子。雙特異性抗體具有針對不大於兩種抗原之特異性。雙特異性抗體分子之特徵在於具有針對第一表位之結合特異性之第一免疫球蛋白可變結構域序列及具有針對第二表位之結合特異性的第二免疫球蛋白可變結構域序列。

術語「抗體重鏈」係指以其天然構象存在於抗體分子中之兩種類型多肽鏈中之較大者，且該抗體重鏈通常決定抗體所屬之類別。

術語「抗體輕鏈」係指以其天然構象存在於抗體分子中之兩種類型多肽鏈中之較小者。卡帕(κ)及蘭姆達(λ)輕鏈係指兩種主要的抗體輕鏈同

型。

術語「重組抗體」係指利用重組DNA技術產生之抗體，例如由噬菌體或酵母表現系統表現之抗體。該術語亦應理解為意指已藉由合成編碼抗體之DNA分子產生且該DNA分子表現抗體蛋白或指定該抗體之胺基酸序列的抗體，其中DNA或胺基酸序列已利用業內可用且熟知之重組DNA或胺基酸序列技術獲得。

術語「抗原」或「Ag」係指引起免疫反應之分子。此免疫反應可涉及抗體產生或特異性免疫勝任細胞之活化或二者皆有。熟習此項技術者將理解，包括幾乎所有蛋白質或肽在內之任何大分子皆可用作抗原。此外，抗原可源自重組或基因體DNA。熟習此項技術者將理解，包含編碼引發免疫反應之蛋白質之核苷酸序列或部分核苷酸序列之任何DNA由此編碼「抗原」(在該術語用於本文中時)。此外，熟習此項技術者將理解，抗原無需僅由基因之全長核苷酸序列編碼。容易地明瞭，本發明包括(但不限於)使用一個以上基因之部分核苷酸序列及該等核苷酸序列係以多種組合排列以編碼引發期望免疫反應之多肽。此外，熟習此項技術者將理解，抗原根本無需由「基因」編碼。容易地明瞭，抗原可以合成方式產生或可源自生物樣品，或可係除多肽外之大分子。該生物樣品可包括(但不限於)組織樣品、腫瘤樣品、細胞或含有其他生物組分之流體。

術語「抗癌效應」係指可以多種方式呈現之生物效應，該等方式包括(但不限於)例如腫瘤體積減小、癌細胞數減少、轉移數減少、預期壽命增加、癌細胞增殖減少、癌細胞存活期縮短或與癌性病況相關之各種生理症狀之改善。「抗癌效應」亦可呈現為肽、多核苷酸、細胞及抗體在第一時間預防癌症發生之能力。術語「抗腫瘤效應」係指可以多種方式呈現之

生物效應，該等方式包括(但不限於)例如腫瘤體積減小、腫瘤細胞數減少、腫瘤細胞增殖減少或腫瘤細胞存活期縮短。

術語「自體」係指源自同一個體且後來再引入該個體中之任何材料。

術語「同種異體」係指源自與欲引入材料之個體同一物種之不同動物之任何材料。當一或多個基因座處之基因不同時，認為兩個或更多個個體互為同種異體。在一些態樣中，來自同一物種之個體之同種異體材料可在遺傳學上足夠不同以在抗原上相互作用。

術語「異種」係指源自不同物種之動物之移植物。

術語「癌症」係指特徵在於異常細胞之不受控生長之疾病。癌細胞可在局部擴散或通過血流及淋巴系統擴散至身體其他部分。各種癌症之實例闡述於本文中，且包括(但不限於)乳癌、前列腺癌、卵巢癌、子宮頸癌、皮膚癌、胰臟癌、結腸直腸癌、腎癌、肝癌、腦癌、淋巴瘤、白血病、肺癌及諸如此類。術語「腫瘤」及「癌症」在本文中可互換使用，例如兩個術語涵蓋實體及液體腫瘤，例如瀰漫性或循環腫瘤。如本文所用之術語「癌症」或「腫瘤」包括癌前以及惡性癌症及腫瘤。

術語「癌症相關抗原」或「腫瘤抗原」或「增生性病症抗原」或「與增生性病症相關之抗原」可互換地指與正常細胞相比優先在癌細胞表面上完整或以片段形式(例如MHC/肽)表現、且可用於使藥理學藥劑優先靶向癌細胞的分子(通常蛋白質、碳水化合物或脂質)。在一些實施例中，腫瘤抗原係由正常細胞及癌細胞二者表現之標記物，例如譜系標記物，例如B細胞上之CD19。在某些態樣中，本發明之腫瘤抗原源自癌症，包括(但不限於)原發性或轉移性黑色素瘤、胸腺瘤、淋巴瘤、肉瘤、肺癌、肝

癌、非霍奇金氏淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤、白血病、子宮癌、子宮頸癌、膀胱癌、腎癌及腺癌，例如乳癌、前列腺癌、卵巢癌、胰臟癌及諸如此類。在一些實施例中，腫瘤抗原係為特定增生性病症共有之抗原。在一些實施例中，癌症相關抗原係與正常細胞相比在癌細胞中過表現，例如與正常細胞相比1倍過表現、2倍過表現、3倍過表現或更大之細胞表面分子。在一些實施例中，癌症相關抗原係在癌細胞中不適當合成之細胞表面分子，例如與在正常細胞上表現之分子相比含有缺失、添加或突變之分子。在一些實施例中，癌症相關抗原將排他性地在癌細胞之細胞表面上完整或以片段形式(例如MHC/肽)表現，且不在正常細胞表面上合成或表現。在一些實施例中，本發明之CAR包括包含結合至MHC呈遞肽之抗原結合結構域(例如抗體或抗體片段)之CAR。通常，源自內源蛋白之肽填充I類主要組織相容性複合體(MHC)分子之囊袋，且由CD8 + T淋巴球上之T細胞受體(TCR)識別。I類MHC複合體由所有有核細胞組成型表現。在癌症中，病毒特異性及/或腫瘤特異性肽/MHC複合體代表免疫療法之一類獨特的細胞表面靶。已闡述在人類白血球抗原(HLA)-A1或HLA-A2背景下靶向源自病毒或腫瘤抗原之肽之TCR樣抗體(參見例如Sastry等人，J Virol. 2011 85(5):1935-1942；Sergeeva等人，Bood, 2011 117(16):4262-4272；Verma等人，J Immunol 2010 184(4):2156-2165；Willemsen等人，Gene Ther 2001 8(21) :1601-1608；Dao等人，Sci Transl Med 2013 5(176) :176ra33；Tassev等人，Cancer Gene Ther 2012 19(2):84-100)。舉例而言，TCR樣抗體可自篩選文庫(例如人類scFv噬菌體展示文庫)來鑑別。

片語「與CD19之表現相關之疾病」包括(但不限於)與CD19 (例如野

生型或突變體CD19)之表現相關之疾病或與表現或在任何時間表現CD19(例如野生型或突變體CD19)之細胞相關之病況，包括例如增生性疾病(例如癌症或惡性病)或癌前病況(例如骨髓發育不良、骨髓發育不良症候群或白血病前期)；或與表現CD19之細胞相關之非癌症相關適應症。為免生疑問，與CD19之表現相關之疾病可包括與當前不表現CD19之細胞相關之病況，例如此乃因CD19表現例如因使用靶向CD19，但不同時表現CD19之分子(例如CD19 CAR)治療而下調。在一態樣中，與CD19之表現相關之癌症係血液癌。在一態樣中，血液癌係白血病或淋巴瘤。在一態樣中，與CD19之表現相關之癌症包括癌症及惡性病，包括(但不限於)例如一或多種急性白血病，包括(但不限於)例如B細胞急性淋巴母細胞性白血病(BALL)、T細胞急性淋巴母細胞性白血病(TALL)、急性淋巴母細胞性白血病(ALL)；一或多種慢性白血病，包括(但不限於)例如慢性骨髓性白血病(CML)、慢性淋巴性白血病(CLL)。與CD19之表現相關之其他癌症或血液病況包含(但不限於)例如B細胞前淋巴球性白血病、母細胞性漿細胞樣樹突細胞瘤、柏基特淋巴瘤、瀰漫性大B細胞淋巴瘤、濾泡性淋巴瘤、毛細胞白血病、小細胞或大細胞濾泡性淋巴瘤、惡性淋巴組織增生性病況、MALT淋巴瘤、外套細胞淋巴瘤(MCL)、邊緣區淋巴瘤、多發性骨髓瘤、骨髓發育不良及骨髓發育不良症候群、非霍奇金氏淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤、漿母細胞性淋巴瘤、漿細胞樣樹突細胞瘤、華氏巨球蛋白血症及「白血病前期」(其係因骨髓血球之無效產生(或發育不良)集合在一起之血液病況之不同集合)及諸如此類。與CD19之表現相關之其他疾病包括(但不限於)例如非典型及/或非經典癌症、惡性病、癌前病況或與CD19之表現相關之增生性疾病。與CD19之表現相關之非癌症相關適應症包括(但

不限於)例如自體免疫疾病(例如狼瘡)、發炎性病症(過敏及氣喘) 及移植。在一些實施例中，CD19表現細胞表現或在任何時間表現CD19 mRNA。在實施例中，CD19表現細胞產生CD19蛋白(例如野生型或突變體)，且CD19蛋白可以正常含量或降低的含量存在。在實施例中，CD19表現細胞在一點處產生可檢測量之CD19蛋白，且隨後不產生實質上可檢測到之CD19蛋白。

如本文所用之術語「程式化死亡1」或「PD-1」包括同種型、哺乳動物(例如人類) PD-1、人類PD-1之物種同系物及包含至少一個與PD-1之共同表位之類似物。PD-1 (例如人類PD-1)之胺基酸序列為業內已知，例如Shinohara T等人(1994) *Genomics* 23(3):704-6；Finger LR等人，*Gene* (1997) 197(1-2):177-87。

術語「保守序列修飾」係指不顯著影響或改變含有胺基酸序列之抗體或抗體片段之結合特徵的胺基酸修飾。該等保守修飾包括胺基酸取代、添加及缺失。可藉由業內已知之標準技術(例如定點誘變及PCR介導之誘變)將修飾引入本發明抗體或抗體片段中。保守胺基酸取代係其中胺基酸殘基經具有類似側鏈之胺基酸殘基替代者。業內已定義具有類似側鏈之胺基酸殘基之家族。該等家族包括具有鹼性側鏈之胺基酸(例如離胺酸、精胺酸、組胺酸)、具有酸性側鏈之胺基酸(例如天冬胺酸、麩胺酸)、具有不帶電極性側鏈之胺基酸(例如甘胺酸、天冬醯胺、麩胺醯胺、絲胺酸、蘇胺酸、酪胺酸、半胱胺酸、色胺酸)、具有非極性側鏈之胺基酸(例如丙胺酸、纈胺酸、白胺酸、異白胺酸、脯胺酸、苯丙胺酸、甲硫胺酸)、具有β分枝側鏈之胺基酸(例如蘇胺酸、纈胺酸、異白胺酸)及具有芳香族側鏈之胺基酸(例如酪胺酸、苯丙胺酸、色胺酸、組胺酸)。因此，本發明CAR內之一或多個胺基酸殘基可經來自同一側鏈家族之其他胺基酸殘基替

代，且可利用本文所述之功能分析來測試經改變CAR之例如結合CD19之能力。

術語「刺激」係指藉由刺激分子(例如TCR/CD3複合體或CAR)與其同源配體(或CAR之情形下為腫瘤抗原)結合引起初級反應，由此調介信號轉導事件，例如(但不限於)藉助TCR/CD3複合體之信號轉導或藉助適宜NK受體或CAR之信號傳導結構域之信號轉導。刺激可調介某些分子之經改變表現，例如下調TGF-β及/或重組細胞骨架結構及諸如此類。

術語「刺激分子」係指由提供細胞質信號傳導序列之免疫效應細胞(例如T細胞、NK細胞、B細胞)表現之分子，該(等)細胞質信號傳導序列以刺激免疫效應細胞信號傳導路徑(例如T信號傳導路徑)之至少一些態樣之方式來調控免疫效應細胞的活化。在一態樣中，信號係藉由例如TCR/CD3複合體與負載有肽之MHC分子結合起始之初級信號，且此可調介T細胞反應，包括(但不限於)增殖、活化、分化及諸如此類。以刺激方式起作用之初級細胞質信號傳導序列(亦稱為「初級信號傳導結構域」)可含有信號傳導基序，其稱為基於免疫受體酪胺酸之活化基序或ITAM。尤其用於本發明中之含有初級細胞質信號傳導序列之ITAM之實例包括(但不限於)源自以下各項之彼等：CD3ζ、共有FcRγ (FCER1G)、FcγRIIa、FcRβ (FcεR1b)、CD3γ、CD3δ、CD3ε、CD5、CD22、CD79a、CD79b、CD278(亦稱為「ICOS」)、FcεRI、DAP10、DAP12及CD66d。在本發明之特定CAR中，本發明之任一或多個CAR中之細胞內信號傳導結構域包含細胞內信號傳導序列，例如CD3-ζ之初級信號傳導序列。在本發明之特定CAR中，CD3-ζ之初級信號傳導序列係以SEQ ID NO: 9提供之胺基酸序列或來自非人類物種(例如小鼠、齧齒類動物、猴、

人猿及諸如此類)之等效殘基。在本發明之特定CAR中，CD3-ζ之初級信號傳導序列係如SEQ ID NO: 10中所提供之胺基酸序列或來自非人類物種(例如小鼠、齧齒類動物、猴、人猿及諸如此類)之等效殘基。

術語「抗原呈遞細胞」或「APC」係指在其表面上顯示與主要組織相容性複合體(MHC)複合之外源抗原之免疫系統細胞，例如輔助細胞(例如B細胞、樹突細胞及諸如此類)。T細胞可利用其T細胞受體(TCR)識別該等複合體。APC處理抗原且將其呈遞至T細胞。

在「細胞內信號傳導結構域」用於本文中時該術語係指分子之細胞內部分。細胞內信號傳導結構域產生促進CAR表現細胞(例如CART細胞或CAR表現NK細胞)之免疫效應物功能之信號。例如CART細胞或CAR表現NK細胞中免疫效應物功能之實例包括細胞溶解活性及輔助活性，包括分泌細胞介素。儘管可採用整個細胞內信號傳導結構域，但在許多情形下不必使用整條鏈。就使用細胞內信號傳導結構域之截短部分而言，可使用該截短部分來替代完整鏈，只要其轉導效應物功能信號即可。因此，術語細胞內信號傳導結構域意欲包括細胞內信號傳導結構域之足以轉導效應物功能信號之任何截短部分。

在實施例中，細胞內信號傳導結構域可包含初級細胞內信號傳導結構域。實例性初級細胞內信號傳導結構域包括源自負責主要刺激或抗原依賴性刺激之分子之彼等。在實施例中，細胞內信號傳導結構域可包含共刺激細胞內結構域。實例性共刺激細胞內信號傳導結構域包括源自負責共刺激信號或非抗原依賴性刺激之分子之彼等。在實施例中，細胞內信號傳導結構域係合成或經改造的。舉例而言，在CAR表現免疫效應細胞(例如CART細胞或CAR表現NK細胞)之情形下，初級細胞內信號傳導結構域可

包含T細胞受體之細胞質序列，初級細胞內信號傳導結構域可包含T細胞受體之細胞質序列，且共刺激細胞內信號傳導結構域可包含來自輔受體或共刺激分子之細胞質序列。

初級細胞內信號傳導結構域可包含信號傳導基序，稱為基於免疫受體酪胺酸之活化基序或ITAM。含有初級細胞質信號傳導序列之ITAM之實例包括(但不限於)源自以下各項之彼等：CD3ζ、共有FcRγ(FCER1G)、FcγRIIa、FcRβ、CD3γ、CD3δ、CD3ε、CD5、CD22、CD79a、CD79b、CD278(「ICOS」)、FcεRI CD66d、DAP10及DAP12。

術語「ζ」或者「ζ鏈」、「CD3-ζ」或「TCR-ζ」定義為以GenBan登錄號BAG36664.1提供之蛋白質或來自非人類物種(例如小鼠、齧齒類動物、猴、人猿及諸如此類)之等效殘基，且「ζ刺激結構域」或者「CD3-ζ刺激結構域」或「TCR-ζ刺激結構域」定義為來自ζ鏈之細胞質結構域且在功能上足以傳送T細胞活化所需之初始信號的胺基酸殘基。在一態樣中，ζ之細胞質結構域包含基因庫登錄號BAG36664.1之殘基52至164或來自非人類物種(例如小鼠、齧齒類動物、猴、人猿及諸如此類)之為其功能直向同源物之等效殘基。在一態樣中，「ζ刺激結構域」或「CD3-ζ刺激結構域」係以SEQ ID NO:10提供之序列。在一態樣中，「ζ刺激結構域」或「CD3-ζ刺激結構域」係以SEQ ID NO:9提供之序列。本文亦涵蓋包含一或多個本文所述胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 9)之突變之CD3ζ結構域。

術語「共刺激分子」係指在T細胞上與共刺激配體特異性結合、由此調介T細胞之共刺激反應(例如但不限於增殖)之同源結合伴侶。共刺激分

子係為有效免疫反應所需之除抗原受體或其配體外之細胞表面分子。共刺激分子包括(但不限於) I類MHC分子、TNF受體蛋白、免疫球蛋白樣蛋白、細胞介素受體、整聯蛋白、信號傳導淋巴球活化分子(SLAM蛋白)、活化NK細胞受體、BTLA、鐸配體受體、OX40、CD2、CD7、CD27、CD28、CD30、CD40、CDS、ICAM-1、LFA-1 (CD11a/CD18)、4-1BB (CD137)、B7-H3、CDS、ICAM-1、ICOS (CD278)、GITR、BAFFR、LIGHT、HVEM (LIGHTR)、KIRDS2、SLAMF7、NKp80 (KLRF1)、NKp44、NKp30、NKp46、CD19、CD4、CD8α、CD8β、IL2Rβ、IL2Rγ、IL7Rα、ITGA4、VLA1、CD49a、ITGA4、IA4、CD49D、ITGA6、VLA-6、CD49f、ITGAD、CD11d、ITGAE、CD103、ITGAL、CD11a、LFA-1、ITGAM、CD11b、ITGAX、CD11c、ITGB1、CD29、ITGB2、CD18、LFA-1、ITGB7、NKG2D、NKG2C、TNFR2、TRANCE/RANKL、DNAM1 (CD226)、SLAMF4 (CD244、2B4)、CD84、CD96 (Tactile)、CEACAM1、CRTAM、Ly9 (CD229)、CD160 (BY55)、PSGL1、CD100 (SEMA4D)、CD69、SLAMF6 (NTB-A、Ly108)、SLAM (SLAMF1、CD150、IPO-3)、BLAME (SLAMF8)、SELPLG (CD162)、LTBR、LAT、GADS、SLP-76、PAG/Cbp、CD19a及與CD83特異性結合之配體。

共刺激細胞內信號傳導結構域可係共刺激分子之細胞內部分。細胞內信號傳導結構域可包含衍生出其之分子之整個細胞內部分或整個天然細胞內信號傳導結構域或其功能片段。

術語「4-1BB」係指具有以基因庫登錄號AAA62478.2提供之胺基酸序列或來自非人類物種(例如小鼠、齧齒類動物、猴、人猿及諸如此類)之

等效殘基的TNFR超家族之成員；且「4-1BB共刺激結構域」定義為基因庫登錄號AAA62478.2之胺基酸殘基214-255或來自非人類物種(例如小鼠、齧齒類動物、猴、人猿及諸如此類)之等效殘基。在一態樣中，「4-1BB共刺激結構域」係以SEQ ID NO:7提供之序列或來自非人類物種(例如小鼠、齧齒類動物、猴、人猿及諸如此類)之等效殘基。

「免疫效應細胞」在用於本文中時該術語係指參與免疫反應(例如促進免疫效應物反應)之細胞。免疫效應細胞之實例包括T細胞(例如α/β T細胞及γ/δ T細胞)、B細胞、天然殺手(NK)細胞、天然殺手T (NKT)細胞、肥大細胞及骨髓源吞噬細胞。

「免疫效應物功能或免疫效應物反應」在用於本文中時該術語係指例如免疫效應細胞之增強或促進靶細胞之免疫攻擊之功能或反應。例如，免疫效應物功能或反應係指T細胞或NK細胞之促進靶細胞之殺死或抑制其生長或增殖之性質。在T細胞之情形下，主要刺激及共刺激係免疫效應物功能或反應之實例。

術語「效應物功能」係指細胞之特殊功能。T細胞之效應物功能例如可為細胞溶解活性或輔助活性，包括分泌細胞介素。

術語「編碼」係指多核苷酸中核苷酸之特定序列(例如基因、cDNA或mRNA)用作合成生物過程中具有所定義核苷酸序列(即rRNA、tRNA及mRNA)或所定義胺基酸序列之其他聚合物及大分子的模板之固有性質及源自其之生物性質。因此，若對應於基因之mRNA之轉錄及轉譯在細胞或其他生物系統中產生蛋白質，則該基因、cDNA或RNA編碼該蛋白質。編碼鏈(與mRNA序列一致且通常提供於序列表中之核苷酸序列)及非編碼鏈(用作基因或cDNA轉錄之模板)二者皆可稱為編碼該基因或cDNA之蛋白

質或其他產物。

除非另外規定，否則「編碼胺基酸序列之核苷酸序列」包括為彼此之簡併形式且編碼相同胺基酸序列之所有核苷酸序列。就編碼蛋白質之核苷酸序列可在某一形式中含有內含子而言，片語編碼蛋白質或RNA之核苷酸序列亦可包括內含子。

術語「有效量」或「治療有效量」在本文中可互換使用，且係指如本文所述可有效地達成特定生物結果之化合物、調配物、材料或組合物之量。

術語「內源」係指來自生物體、細胞、組織或系統或在其內部產生之任何材料。

術語「外源」係指自生物體、細胞、組織或系統引入或在其外部產生之任何材料。

術語「表現」係指由啟動子驅動之特定核苷酸序列之轉錄及/或轉譯。

術語「轉移載體」係指包含經分離核酸且可用於將經分離核酸遞送至細胞內部之物質之組合物。多種載體為業內已知，包括(但不限於)直鏈多核苷酸、與離子型或兩親性化合物締合之多核苷酸、質體及病毒。因此，術語「轉移載體」包括自主複製之質體或病毒。該術語亦應理解為進一步包括幫助核酸轉移至細胞中之非質體及非病毒化合物，例如聚離胺酸化合物、脂質體及諸如此類。病毒轉移載體之實例包括(但不限於)腺病毒載體、腺相關病毒載體、反轉錄病毒載體、慢病毒載體及諸如此類。

術語「表現載體」係指包含包括可操作地連接至欲表現核苷酸序列之表現控制序列之重組多核苷酸的載體。表現載體包含用於表現之足夠順

式作用元件；用於表現之其他元件可由宿主細胞或在活體外表現系統中供應。表現載體包括所有業內已知納入重組多核苷酸之彼等，包括黏粒、質體(例如裸露或含於脂質體中)及病毒(例如慢病毒、反轉錄病毒、腺病毒及腺相關病毒)。

術語「慢病毒」係指反轉錄病毒科(Retroviridae)之屬。慢病毒在反轉錄病毒中之獨特之處在於，能夠感染未分裂細胞；其可將大量遺傳資訊遞送至宿主細胞之DNA中，因此其係基因遞送載體之最有效方法之一。HIV、SIV及FIV皆為慢病毒之實例。

術語「慢病毒載體」係指源自慢病毒基因體之至少一部分之載體，尤其包括如Milone等人，Mol. Ther. 17(8): 1453-1464 (2009)中所提供之自失活慢病毒載體。可用於臨床中之慢病毒載體之其他實例包括(但不限於)例如來自Oxford BioMedica之LENTIVECTOR®基因遞送技術、來自Lentigen之LENTIMAX™載體系統及諸如此類。慢病毒載體之非臨床類型亦可用且將為熟習此項技術者已知。

術語「同源」或「一致性」係指兩個聚合分子之間，例如兩個核酸分子(例如兩個DNA分子或兩個RNA分子)之間或兩個多肽分子之間的亞單位序列一致性。當兩個分子二者中之亞單位位置經相同單體亞單位佔據時；例如若在兩個DNA分子中每一者中之位置經腺嘌呤佔據，則其在該位置處同源或一致。兩條序列之間之同源性係匹配或同源位置數之直接函數；例如若兩條序列中之一半(例如聚合物10個亞單位長度上之5個位置)位置同源，則該兩條序列為50%同源；若90%之位置(例如10個中之9個)匹配或同源，則該兩條序列為90%同源。

術語「人類化」係指非人類(例如鼠類)抗體之彼等形式為嵌合免疫球

蛋白、免疫球蛋白鏈或其片段(例如Fv、Fab、Fab'、F(ab')2或抗體之其他抗原結合子序列)，其含有源自非人類免疫球蛋白之最小序列。在極大程度上，人類化抗體及其抗體片段係人類免疫球蛋白(接受者抗體或抗體片段)，其中來自接受者之互補決定區(CDR)的殘基經來自諸如小鼠、大鼠或兔等非人類物種(供體抗體)之CDR且具有期望特異性、親和力及容量的殘基替代。在一些情況下，人類免疫球蛋白之Fv框架區(FR)殘基經相應非人類殘基替代。此外，人類化抗體/抗體片段可包含在接受者抗體與導入之CDR或框架序列中皆未發現之殘基。該等修飾可進一步完善且最佳化抗體或抗體片段性能。一般而言，人類化抗體或其抗體片段將包含至少一個、且通常兩個可變結構域之重要部分，其中所有或實質上所有CDR區對應於非人類免疫球蛋白之CDR區，且所有或實質上所有FR區為人類免疫球蛋白序列之FR區。人類化抗體或抗體片段亦可包含免疫球蛋白恆定區(Fc) (通常為人類免疫球蛋白恆定區)之至少一部分。其他細節參見Nature, 321: 522-525, 1986；Reichmann等人，Nature, 332: 323-329, 1988；Presta, Curr. Op. Struct. Biol., 2: 593-596, 1992。

術語「全人類」係指免疫球蛋白，例如抗體或抗體片段，其中整個分子為人類起源或由與抗體或免疫球蛋白之人類形式一致之胺基酸序列組成。

術語「經分離」意指自天然狀態改變或移除。舉例而言，天然存在於活動物中之核酸或肽未「經分離」，但部分或完全自其天然狀態之共存材料分離之相同核酸或肽為「經分離」。經分離核酸或蛋白質可以實質上純化之形式存在，或可存在於非天然環境(例如宿主細胞)中。

在本發明上下文中使用普遍存在核酸鹼基之以下縮寫。「A」係指腺

苷，「C」係指胞嘧啶，「G」係指鳥苷，「T」係指胸苷，且「U」係指尿苷。

術語「可操作地連接」或「轉錄控制」係指調控序列與異源核酸序列之間之功能鍵聯，以使後者表現。舉例而言，當第一核酸序列與第二核酸序列位於功能關係中時，第一核酸序列與第二核酸序列可操作地連接。例如，若啟動子影響編碼序列之轉錄或表現，則啟動子可操作地連接至編碼序列。可操作地連接之DNA序列可彼此鄰接，且在需要連結兩個蛋白質編碼區時處在同一閱讀框中。

術語免疫原性組合物之「非經腸」投與包括例如皮下(s.c.)、靜脈內(i.v.)、肌內(i.m.)或胸骨內注射、腫瘤內或輸注技術。

術語「核酸」或「多核苷酸」係指呈單鏈或雙鏈形式之去氧核糖核酸(DNA)或核糖核酸(RNA)及其聚合物。除非明確限制，否則該術語涵蓋含有與參考核酸具有類似結合性質且以類似於天然核苷酸之方式代謝之天然核苷酸已知類似物的核酸。除非另有指示，否則特定核酸序列亦隱含地涵蓋其保守修飾變體(例如簡併密碼子取代)、對偶基因、直向同源物、SNP及互補序列以及明確指示之序列。特定地，簡併密碼子取代可藉由產生其中一或多個所選(或全部)密碼子之第三位經混合鹼基及/或去氧次黃嘌呤核苷殘基取代的序列來達成(Batzer等人，Nucleic Acid Res. 19:5081 (1991)；Ohtsuka等人，J. Biol. Chem. 260:2605-2608 (1985)；及Rossolini等人，Mol. Cell. Probes 8:91-98 (1994))。

術語「肽」、「多肽」及「蛋白質」可互換使用，且係指包含藉由肽鍵共價連接之胺基酸殘基之化合物。蛋白質或肽必須含有至少兩個胺基酸，且對可包含蛋白質或肽序列之胺基酸之最大數目無限制。多肽包括包

含藉由肽鍵彼此連結之兩個或更多個胺基酸之任何肽或蛋白質。如本文所用之該術語係指例如兩條短鏈(業內亦通常稱為肽、寡肽及寡聚物)及較長鏈(業內通常稱為蛋白質，其具有許多類型)。「多肽」尤其包括例如生物活性片段、實質上同源之多肽、寡肽、同二聚體、異二聚體、多肽之變體、經修飾多肽、衍生物、類似物、融合蛋白。多肽包括天然肽、重組肽或其組合。

術語「啟動子」係指由細胞之合成機構或所引入合成機構識別之起始多核苷酸序列之特定轉錄所需之DNA序列。

術語「啟動子/調控序列」係指為表現可操作地連接至啟動子/調控序列之基因產物所需之核酸序列。在一些情況下，此序列可為核心啟動子序列，且在其他情況下此序列亦可包括增強子序列及為表現基因產物所需之其他調控元件。啟動子/調控序列可係例如以組織特異性方式表現基因產物之序列。

術語「組成型」啟動子係指當與編碼或指定基因產物之多核苷酸可操作地連接時，產生欲在細胞中在細胞之大多數或所有生理學條件下產生之基因產物的核苷酸序列。

術語「誘導型」啟動子係指當與編碼或指定基因產物之多核苷酸可操作地連接時，產生欲在細胞中實質上僅在對應於啟動子之誘導劑存在於細胞中時產生之基因產物的核苷酸序列。

術語「組織特異性」啟動子係指當與由基因編碼或指定之多核苷酸可操作地連接時，產生欲在細胞中實質上僅在細胞係對應於啟動子之組織類型之細胞時產生之基因產物的核苷酸序列。

如在scFv背景下使用之術語「撓性多肽連接體」或「連接體」係指

將可變重鏈區與可變輕鏈區連接在一起之由單獨或以組合使用之諸如甘胺酸及/或絲胺酸等胺基酸殘基組成之肽連接體。在一個實施例中，撓性多肽連接體係Gly/Ser連接體且包含胺基酸序列$(Gly\text{-}Gly\text{-}Gly\text{-}Ser)_n$，其中n係等於或大於1之正整數(SEQ ID NO: 40)。舉例而言，n=1、n=2、n=3、n=4、n=5及n=6、n=7、n=8、n=9及n=10 (SEQ ID NO:41)。在一個實施例中，撓性多肽連接體包括(但不限於) $(Gly_4\ Ser)_4$ (SEQ ID NO:27)或$(Gly_4\ Ser)_3$ (SEQ ID NO:28)。在另一實施例中，連接體包括(Gly_2Ser)、(GlySer)或(Gly_3Ser)之多個重複(SEQ ID NO:29)。WO2012/138475中所述之連接體亦包括在本發明範圍內，該專利以引用方式併入本文中。

如本文所用之5'帽(亦稱為RNA帽、RNA 7-甲基鳥苷帽或RNA m^7G帽)係在轉錄起始後不久即添加至真核信使RNA之「前面」或5'端之經修飾鳥嘌呤核苷酸。5'帽係由連接至第一個轉錄核苷酸之端基組成。其存在對於核糖體之識別及針對RNase之保護至關重要。帽添加與轉錄偶合且以共轉錄方式發生，以使其相互影響。轉錄起始後不久，所合成mRNA之5'端藉由與RNA聚合酶締合之帽合成複合體結合。此酶促複合體催化為mRNA加帽所需之化學反應。合成以多步驟生物化學反應進行。加帽部分可經修飾以調節mRNA之功能，例如其穩定性或轉譯效率。

如本文所用之「活體外轉錄之RNA」係指已在活體外合成之RNA，較佳mRNA。通常，活體外轉錄之RNA係自活體外轉錄載體產生。活體外轉錄載體包含用於產生活體外轉錄RNA之模板。

如本文所用之「聚(A)」係藉由多腺苷酸化附接至mRNA之一系列腺苷。在用於瞬時表現之構築體之較佳實施例中，聚A介於50與5000 (SEQ ID NO: 30)之間，較佳大於64，更佳大於100，最佳大於300或400。聚

(A)序列可經化學或酶促修飾以調節諸如定位、穩定性或轉譯效率等mRNA功能。

如本文所用之「多腺苷酸化」係指將多腺苷醯基部分或其經修飾變體共價鍵聯至信使RNA分子。在真核生物體中，大部分信使RNA(mRNA)分子在3'端經多腺苷酸化。3'聚(A)尾係經由酶(多腺苷酸化聚合酶)之作用添加至mRNA前體之長腺嘌呤核苷酸序列(通常數百個)。在高等真核生物中，聚(A)尾添加至含有特異性序列(多腺苷酸化信號)之轉錄本上。聚(A)尾及其結合之蛋白質幫助保護mRNA免於外切酶降解。多腺苷酸化對於轉錄終止、自核輸出mRNA及轉譯亦至關重要。多腺苷酸化在核中DNA轉錄成RNA後立即發生，但此外亦可後來在細胞質中發生。在轉錄終止後，mRNA鏈經由與RNA聚合酶締合之核酸內切酶複合體之作用裂解。裂解位點之特徵通常在於在裂解位點附近存在鹼基序列AAUAAA。在mRNA裂解後，腺苷殘基添加至裂解位點處之游離3'端。

如本文所用之「瞬時」係指非整合轉基因經數小時、數天或數週時段之表現，其中該表現時間段小於基因在宿主細胞中整合至基因體中或含於穩定質體複製子內時表現之時間段。

如本文所用之術語「治療(treat、treatment及treating)」係指自投與一或多種療法(例如一或多種治療劑，例如本發明CAR)引起之減輕或改善增生性病症之進展、嚴重程度及/或持續時間，或改善增生性病症之一或多種症狀(較佳地一或多種可感受到之症狀)。在具體實施例中，術語「治療(treat、treatment及treating)」係指改善增生性病症之至少一個未必可由患者感受到之可量測物理參數，例如腫瘤生長。在其他實施例中，術語「治療(treat、treatment及treating)」係指抑制增生性病症之進展，在物

理上例如穩定可感受到之症狀，在生理上例如穩定物理參數，或二者皆有。在其他實施例中，術語「治療(treat、treatment及treating)」係指減輕或穩定腫瘤大小或癌細胞計數。

劑量方案(例如治療性劑量方案)可包括一或多個治療區間。劑量方案可產生至少一個有益或期望之臨床結果，包括(但不限於)症狀緩和、疾病程度減小、穩定的(即，未加重)疾病狀態、延遲或減緩疾病進展、改善或緩解疾病狀態，無論可檢測抑或不可檢測。

如本文所用之「治療區間」係指治療週期，例如按照規則時間表例如可重複之投與治療劑之時程。在實施例中，劑量方案在治療區間之間可具有一或多個不投與治療劑之時段。舉例而言，治療區間可包括一個劑量之CAR分子，與第二種治療劑(例如抑制劑，例如如本文所述之激酶抑制劑)之投與組合(之前、同步或之後)投與。

術語「信號轉導路徑」係指在信號自細胞之一部分傳送至細胞之另一部分中起作用之多種信號轉導分子之間的生物化學關係。片語「細胞表面受體」包括能夠接收信號且穿過細胞膜傳送信號之分子及分子複合體。

術語「個體」意欲包括其中可引發免疫反應之活生物體(例如哺乳動物、人類)。在實施例中，個體係哺乳動物。在實施例中，個體係人類。在實施例中，個體係患者。在一個實施例中，個體係小兒個體。在其他實施例中，個體係成人。

術語「實質上純化」之細胞係指基本上不含其他細胞類型之細胞。實質上純化之細胞亦指已與在其天然狀態下與其天然締合之其他細胞類型分離之細胞。在一些情況下，實質上純化之細胞群體係指細胞之同源群體。在其他情況下，此術語僅指已與在其天然狀態下與其天然締合之細胞

分離之細胞。在一些態樣中，細胞係在活體外培養。在其他態樣中，細胞並非在活體外培養。

如本文所用之術語「治療(therapeutic)」意指治療(treatment)。治療效應係藉由減輕、阻抑、緩解或根除疾病狀態來獲得。

如本文所用之術語「預防」意指疾病或疾病狀態之防止或保護性治療。

術語「轉染」或「轉形」或「轉導」係指將外源核酸轉移或引入宿主細胞中之過程。「轉染」或「轉形」或「轉導」之細胞係經外源核酸轉染、轉形或轉導之細胞。該細胞包括原代個體細胞及其子代。

術語「特異性結合」係指識別並與存在於樣品中之結合伴侶(例如腫瘤抗原)蛋白結合之抗體或配體，但該抗體或配體實質上並不識別或結合樣品中之其他分子。

如本文所用之「可調控嵌合抗原受體(RCAR)」係指多肽之集合，在最簡單實施例中通常為兩種多肽之集合，其在免疫效應細胞中時向該細胞提供針對靶細胞(通常癌細胞)之特異性及可調控之細胞內信號產生。在一些實施例中，RCAR包含至少細胞外抗原結合結構域、跨膜結構域及包含源自如下文在CAR分子之背景下所定義之刺激分子及/或共刺激分子之功能性信號傳導結構域之細胞質信號傳導結構域(在本文中亦稱為「細胞內信號傳導結構域」)。在一些實施例中，RCAR中多肽之集合並不彼此鄰接，例如在不同多肽鏈中。在一些實施例中，RCAR包括在二聚化分子存在時可使多肽彼此偶合(例如可使抗原結合結構域偶合至細胞內信號傳導結構域)之二聚化開關。在一些實施例中，RCAR係在如本文所述之細胞(例如免疫效應細胞)，例如RCAR表現細胞(在本文中亦稱為「RCARX細

胞」)中表現。在實施例中，RCARX細胞係T細胞，且稱為RCART細胞。在實施例中，RCARX細胞係NK細胞，且稱為RCARN細胞。RCAR可向RCAR表現細胞提供針對靶細胞(通常癌細胞)之特異性及可調控細胞內信號產生或增殖，此可最佳化RCAR表現細胞之免疫效應物性質。在實施例中，RCAR細胞至少部分取決於抗原結合結構域以提供針對包含由抗原結合結構域結合之抗原之靶細胞的特異性。

當「膜錨定」或「膜系鏈結構域」用於本文中時該術語係指足以使細胞外或細胞內結構域錨定至漿膜之多肽或部分，例如肉豆蔻醯基。

當「開關結構域」用於本文中時，該術語例如在提及RCAR時係指在二聚化分子存在下與另一開關結構域締合之實體，通常基於多肽之實體。締合產生連接至(例如融合至)第一開關結構域之第一實體與連接至(例如融合至)第二開關結構域之第二實體之功能偶合。第一及第二開關結構域統稱為二聚化開關。在實施例中，第一及第二開關結構域彼此相同，例如其係具有相同的主要胺基酸序列之多肽，且統稱為同二聚化開關。在實施例中，第一及第二開關結構域彼此不同，例如其係具有不同的主要胺基酸序列之多肽，且統稱為異二聚化開關。在實施例中，開關在細胞內。在實施例中，開關在細胞外。在實施例中，開關結構域係基於多肽之實體，例如基於FKBP或FRB，且二聚化分子為小分子，例如雷帕黴素類似物(rapalogue)。在實施例中，開關結構域係基於多肽之實體，例如結合myc肽之scFv，且二聚化分子為多肽、其片段或多肽之多聚體，例如myc配體或myc配體之結合至一或多個myc scFv之多聚體。在實施例中，開關結構域係基於多肽之實體，例如myc受體，且二聚化分子為抗體或其片段，例如myc抗體。

當「二聚化分子」用於本文中時，該術語例如在提及RCAR時係指促進第一開關結構域與第二開關結構域締合之分子。在實施例中，二聚化分子並非天然存在於個體中，或不會以將產生顯著二聚化之濃度存在。在實施例中，二聚化分子為小分子，例如雷帕黴素(rapamycin)或雷帕黴素類似物，例如RAD001。

術語「生物等效」係指由參考化合物(例如RAD001)以外製劑要達到與參考化合物(例如RAD001)之參考劑量或參考量所產生效應等效之效應時所需之量。在實施例中，效應係mTOR抑制之程度，例如如藉由P70 S6激酶抑制所量測，例如如在活體內或活體外分析中所評估，例如如藉由本文所述之分析(例如Boulay分析)所量測，或藉由西方墨點(western blot)量測磷酸化S6含量。在實施例中，該效應係改變PD-1陽性/PD-1陰性T細胞之比率，如藉由細胞分選所量測。在實施例中，mTOR抑制劑之生物等效量或劑量係達成與參考化合物之參考劑量或參考量相同之P70 S6激酶抑制程度時之量或劑量。在實施例中，mTOR抑制劑之生物等效量或劑量係達成與參考化合物之參考劑量或參考量相同的PD-1陽性/PD-1陰性T細胞之比率變化程度時之量或劑量。

術語「低免疫增強劑量」在與mTOR抑制劑(例如異位性mTOR抑制劑，例如RAD001或雷帕黴素，或催化性mTOR抑制劑)結合使用時係指mTOR抑制劑在部分，但不完全抑制mTOR活性時之劑量，例如如藉由P70 S6激酶活性之抑制所量測。例如藉由抑制P70 S6激酶評估mTOR活性之方法論述於本文中。該劑量不足以產生完全免疫阻抑，但足以增強免疫反應。在實施例中，低免疫增強劑量之mTOR抑制劑會使PD-1陽性T細胞數減少及/或使PD-1陰性T細胞數增加，或使PD-1陰性T細胞/PD-1陽性T

細胞之比率提高。在實施例中，低免疫增強劑量之mTOR抑制劑會使初始T細胞數增加。在實施例中，低免疫增強劑量之mTOR抑制劑引起以下中之一或多者：

增加以下標記物中之一或多者在例如記憶T細胞(例如記憶T細胞前體)上之表現：$CD62L^{高}$、$CD127^{高}$、$CD27^{+}$及BCL2；

減少KLRG1例如在記憶T細胞(例如記憶T細胞前體)上之表現；及

增加記憶T細胞前體(例如具有以下特徵中之任一者或該等特徵之組合之細胞)數：增加的$CD62L^{高}$、增加的$CD127^{高}$、增加的$CD27^{+}$、減少的KLRG1及增加的BCL2；

其中例如與未經治療之個體相比，例如至少瞬時出現上述任一變化。

如本文所用之「進行性」係指正在進展或加重之疾病，例如癌症。對於實體腫瘤(例如肺癌)，進行性疾病通常展示自治療開始至少20%之腫瘤大小生長或腫瘤擴散。

如本文所用之「難治性」係指不因應治療之疾病，例如癌症。在實施例中，難治性癌症可在治療之前或治療開始時對治療有抗性。在其他實施例中，難治性癌症可在治療期間變得有抗性。難治性癌症亦稱為抗性癌症。

如本文所用之「復發性」或「復發」係指在改良或反應時段後，例如在療法(例如癌症療法)之先前治療後，疾病(例如癌症)或疾病(例如癌症)之體徵及症狀的恢復或再現。初始反應時段可涉及癌細胞之含量降至某一臨限值以下，例如20%、1%、10%、5%、4%、3%、2%或1%以下。再現可涉及癌細胞之含量升高至某一臨限值以上，例如20%、1%、

10%、5%、4%、3%、2%或1%以上。舉例而言，例如在B-ALL背景下，再現可涉及例如在完全反應後血液、骨髓(> 5%)或任一髓外位點中母細胞之再現。在此背景下，完全反應可涉及< 5% BM母細胞。更通常而言，在實施例中，反應(例如完全反應或部分反應)可涉及不存在可檢測MRD(微量殘存疾病)。在實施例中，初始反應時段持續至少1天、2天、3天、4天、5天或6天；至少1週、2週、3週或4週；至少1個月、2個月、3個月、4個月、6個月、8個月、10個月或12個月；或至少1年、2年、3年、4年或5年。

「完全反應」或「CR」係指不存在疾病(例如癌症)之可檢測證據，例如對治療完全緩解。完全反應可例如使用以下方法來鑑別：NCCN Guidelines®或Cheson等人，J Clin Oncol 17:1244 (1999)及Cheson等人，「Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma」, J Clin Oncol 25:579-586 (2007) (該二者係全文以引用方式併入本文中)，如本文所述。舉例而言，在B-ALL背景下，完全反應可涉及< 5% BM母細胞。

如本文所用之「完全反應者」係指對治療展現完全反應(例如完全緩解)之患有疾病(例如癌症)之個體。

「部分反應」或「PR」係指疾病(例如癌症)減輕，但例如仍存在可檢測之疾病。

如本文所用之「部分反應者」係指對治療展現部分反應(例如部分緩解)之患有疾病(例如癌症)之個體。部分反應可例如利用如本文所述之NCCN Guidelines®或Cheson準則來鑑別。

如本文所用之「非反應者」係指對治療不展現反應之患有疾病(例如

癌症)之個體，例如患者在投與治療(例如本文所述之治療)後患有穩定疾病或進行性疾病。非反應者可例如利用如本文所述之NCCN Guidelines®或Cheson準則來鑑別。

可使用若干方法來確定患者對治療有反應，包括例如由NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)提供之準則。舉例而言，在B-ALL背景下，完全反應或完全反應者可涉及以下中之一或多者：< 5% BM母細胞、>1000個嗜中性球/ANC (/μL)、>100,000個血小板(/μL)且無循環母細胞或髓外疾病(無淋巴結病、脾腫大、皮膚/齒齦浸潤/睪丸腫塊/CNS涉及)、三譜系造血及4週無復發。部分反應者可涉及BM母細胞之≥50%減少、>1000個嗜中性球/ANC (/μL)、>100,000個血小板(/μL)中之一或多者。非反應者可展示疾病進展，例如> 25%之BM母細胞。

範圍：在本發明通篇中，本發明之多個態樣可以範圍格式呈現。應理解，呈範圍格式之描述僅出於方便及簡潔之目的，且不應理解為對本發明範圍之硬性限制。因此，範圍之描述應視為特定揭示所有可能的子範圍以及該範圍內之個別數值。舉例而言，諸如1至6等範圍之描述應視為特定揭示諸如1至3、1至4、1至5、2至4、2至6、3至6等子範圍，以及該範圍內之個別數值，例如1、2、2.7、3、4、5、5.3及6。作為另一實例，諸如95%-99%一致性等範圍包括具有95%、96%、97%、98%或99%一致性之範圍，且包括諸如96-99%、96-98%、96-97%、97-99%、97-98%及98-99%一致性等子範圍。此無論範圍之寬度如何皆適用。

描述

本文提供治療疾病(例如癌症)之組合物及方法，其係藉由投與包含靶

向抗原(例如本文所述之抗原，例如CD19)之嵌合抗原受體(例如CD19 CAR)的細胞與PD-1抑制劑之組合來實施。本文揭示產生CAR分子(例如CD19 CAR)及CAR表現細胞(例如CD19 CAR表現細胞)之實例性組分。本文亦闡述實例性PD-1抑制劑。

在實施例中，本文所述之CAR表現細胞(例如CD19 CAR表現細胞)及本文所述之PD-1抑制劑之組合療法引起以下中之一或多者：改良或增加CAR表現細胞之抗腫瘤活性；增加CAR表現細胞之增殖或持久性；改良或增加CAR表現細胞之浸潤；改良腫瘤進展之抑制；延遲腫瘤進展；抑制或減少癌細胞增殖；及/或減小腫瘤負荷，例如腫瘤體積或大小。在實施例中，CD19 CAR表現細胞(例如複數個CD19 CAR表現細胞)及本文所述PD-1抑制劑之組合療法可增加或改良CD19 CAR表現細胞之持久性，例如增加或改良複數個CD19 CAR表現細胞之持久性。

在一些實施例中，例如與投與單獨PD-1抑制劑或CAR表現細胞相比，在一些癌症中，在投與CAR表現細胞(例如CD19 CAR表現細胞)之前或之後投與PD-1抑制劑可增加治療效能，例如增加腫瘤進展及/或腫瘤生長之抑制。

已知PD-1下調免疫反應，例如抗腫瘤免疫反應。PD-1及/或PD-L1亦可由癌細胞或癌症相關細胞(例如腫瘤浸潤淋巴球(TIL))表現。不期望受限於理論，在一些實施例中，若個體患有以下中之一或多者，則投與本文所述之組合療法(例如CAR表現細胞(例如CD19 CAR表現細胞)及PD-1抑制劑)之個體更可能具有增加的抗腫瘤活性：與未投與組合療法或投與單獨CAR表現細胞或PD-1抑制劑之個體相比，表現(例如高表現) PD-1及/或PD-L1之癌症；經抗腫瘤免疫細胞浸潤(例如腫瘤浸潤淋巴球(TIL))之癌

症；及/或表現(例如高表現) PD-1及/或PD-L1之癌症相關細胞。舉例而言，不期望受限於理論，用PD-1抑制劑治療會防止或降低抗腫瘤免疫反應之下調，例如抗腫瘤免疫細胞(例如TIL)之耗竭，由此增加CAR表現細胞之抗腫瘤效能。不期望受限於理論，投與組合療法(例如CAR表現細胞(例如CD19 CAR表現細胞)及免疫檢查點抑制劑(例如PD-1抑制劑))可減少T細胞之耗竭，從而產生經改良(例如較長)之CAR表現細胞持久性。在實施例中，投與CD19 CAR表現細胞及PD-1抑制劑之組合可產生經改良(例如較長)之CD19 CAR表現細胞持久性。

嵌合抗原受體(CAR)

本發明涵蓋免疫效應細胞(例如T細胞或NK細胞)，其包含靶向，例如特異性結合至抗原(例如本文所述之抗原，例如CD19 (CAR，例如CD19 CAR))之CAR分子。在一個實施例中，免疫效應細胞經改造以表現CAR，例如CD19 CAR。在一個實施例中，免疫效應細胞包含包括編碼CAR (例如CD19 CAR)之核酸序列之重組核酸構築體。

在實施例中，CAR (例如CD19 CAR)包含特異性結合至抗原(例如CD19，例如抗原結合結構域(例如CD19結合結構域))之抗原結合結構域、跨膜結構域及細胞內信號傳導結構域。在一個實施例中，抗原結合結構域之序列與編碼細胞內信號傳導結構域之核酸序列鄰接且與其在同一閱讀框中。細胞內信號傳導結構域可包含共刺激信號傳導結構域及/或初級信號傳導結構域，例如ζ鏈。共刺激信號傳導結構域係指包含共刺激分子之細胞內結構域之至少一部分的CAR部分。

可為本文所述CAR分子(例如CD19 CAR分子)之一部分之各個組分之非限制性實例的序列列示於表1中，其中「aa」代表胺基酸，且「na」代

表編碼相應肽之核酸。

根據本文所述之任一方法或組合物，在實施例中，CAR分子包含本文所述之CD123 CAR，例如US2014/0322212A1或US2016/0068601A1中所述之CD123 CAR，該兩個專利皆以引用方式併入本文中。在實施例中，CD123 CAR包含US2014/0322212A1或US2016/0068601A1中所展示之胺基酸序列或具有US2014/0322212A1或US2016/0068601A1中所展示之核苷酸序列，該兩個專利皆以引用方式併入本文中。在其他實施例中，CAR分子包含本文所述之CD19 CAR分子，例如US-2015-0283178-A1中所述之CD19 CAR分子，例如CTL019。在實施例中，CD19 CAR包含US-2015-0283178-A1中所展示之胺基酸序列或具有US-2015-0283178-A1中所展示之核苷酸序列，該專利以引用方式併入本文中。在一個實施例中，CAR分子包含本文所述之BCMA CAR分子，例如US-2016-0046724-A1中所述之BCMA CAR。在實施例中，BCMA CAR包含US-2016-0046724-A1中所展示之胺基酸序列或具有US-2016-0046724-A1中所展示之核苷酸序列，該專利以引用方式併入本文中。在實施例中，CAR分子包含本文所述之CLL1 CAR，例如US2016/0051651A1中所述之CLL1 CAR，該專利以引用方式併入本文中。在實施例中，CLL1 CAR包含US2016/0051651A1中所展示之胺基酸序列或具有US2016/0051651A1中所展示之核苷酸序列，該專利以引用方式併入本文中。在實施例中，CAR分子包含本文所述之CD33 CAR，例如US2016/0096892A1中所述之CD33 CAR，該專利以引用方式併入本文中。在實施例中，CD33 CAR包含US2016/0096892A1中所展示之胺基酸序列或具有US2016/0096892A1中所展示之核苷酸序列，該專利以引用方式併入本文中。在實施例中，

CAR分子包含本文所述之EGFRvIII CAR分子，例如US2014/0322275A1中所述之EGFRvIII CAR，該專利以引用方式併入本文中。在實施例中，EGFRvIII CAR包含US2014/0322275A1中所展示之胺基酸序列或具有US2014/0322275A1中所展示之核苷酸序列，該專利以引用方式併入本文中。在實施例中，CAR分子包含本文所述之間皮素CAR，例如WO 2015/090230中所述之間皮素CAR，該專利以引用方式併入本文中。在實施例中，間皮素CAR包含WO 2015/090230中所展示之胺基酸序列或具有WO 2015/090230中所展示之核苷酸序列，該專利以引用方式併入本文中。

表1. CAR之各個組分之序列(aa - 胺基酸序列，na - 核酸序列)

SEQ ID NO	**描述**	序列
11	EF-1啟動子 (na)	CGTGAGGCTCCGGTGCCCGTCAGTGGGCAGAGCG CACATCGCCCACAGTCCCCGAGAAGTTGGGGGGA GGGGTCGGCAATTGAACCGGTGCCTAGAGAAGGT GGCGCGGGGTAAACTGGGAAAGTGATGTCGTGTA CTGGCTCCGCCTTTTTCCCGAGGGTGGGGGAGAA CCGTATATAAGTGCAGTAGTCGCCGTGAACGTTC TTTTTCGCAACGGGTTTGCCGCCAGAACACAGGT AAGTGCCGTGTGTGGTTCCCGCGGGCCTGGCCTC TTTACGGGTTATGGCCCTTGCGTGCCTTGAATTAC TTCCACCTGGCTGCAGTACGTGATTCTTGATCCCG AGCTTCGGGTTGGAAGTGGGTGGGAGAGTTCGAG GCCTTGCGCTTAAGGAGCCCCTTCGCCTCGTGCTT GAGTTGAGGCCTGGCCTGGGCGCTGGGGCCGCCG CGTGCGAATCTGGTGGCACCTTCGCGCCTGTCTC GCTGCTTTCGATAAGTCTCTAGCCATTTAAAATTT TTGATGACCTGCTGCGACGCTTTTTTTCTGGCAAG

		ATAGTCTTGTAAATGCGGGCCAAGATCTGCACAC TGGTATTTCGGTTTTTGGGGCCGCGGGCGGCGAC GGGGCCCGTGCGTCCCAGCGCACATGTTCGGCGA GGCGGGGCCTGCGAGCGCGGCCACCGAGAATCG GACGGGGGTAGTCTCAAGCTGGCCGGCCTGCTCT GGTGCCTGGCCTCGCGCCGCCGTGTATCGCCCCG CCCTGGGCGGCAAGGCTGGCCCGGTCGGCACCAG TTGCGTGAGCGGAAAGATGGCCGCTTCCCGGCCC TGCTGCAGGGAGCTCAAAATGGAGGACGCGGCG CTCGGGAGAGCGGGCGGGTGAGTCACCCACACA AAGGAAAAGGGCCTTTCCGTCCTCAGCCGTCGCT TCATGTGACTCCACGGAGTACCGGGCGCCGTCCA GGCACCTCGATTAGTTCTCGAGCTTTTGGAGTAC GTCGTCTTTAGGTTGGGGGGAGGGGTTTTATGCG ATGGAGTTTCCCCACACTGAGTGGGTGGAGACTG AAGTTAGGCCAGCTTGGCACTTGATGTAATTCTC CTTGGAATTTGCCCTTTTTGAGTTTGGATCTTGGT TCATTCTCAAGCCTCAGACAGTGGTTCAAAGTTTT TTTCTTCCATTTCAGGTGTCGTGA
1	前導序列(aa)	MALPVTALLLPLALLLHAARP
12	前導序列(na)	ATGGCCCTGCCTGTGACAGCCCTGCTGCTGCCTCT GGCTCTGCTGCTGCATGCCGCTAGACCC
290	前導序列最佳化密碼子(na)	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCT GGCTCTTCTGCTCCACGCCGCTCGGCCC
2	CD 8鉸鏈(aa)	TTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHT RGLDFACD
13	CD8鉸鏈(na)	ACCACGACGCCAGCGCCGCGACCACCAACACCG GCGCCCACCATCGCGTCGCAGCCCCTGTCCCTGC GCCCAGAGGCGTGCCGGCCAGCGGCGGGGGGCG

		CAGTGCACACGAGGGGGCTGGACTTCGCCTGTGA T
3	Ig4鉸鏈(aa)	ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEA LHNHYTQKSLSLSLGKM
14	Ig4鉸鏈(na)	GAGAGCAAGTACGGCCCTCCCTGCCCCCCTTGCC CTGCCCCCGAGTTCCTGGGCGGACCCAGCGTGTT CCTGTTCCCCCCCAAGCCCAAGGACACCCTGATG ATCAGCCGGACCCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGG TGGACGTGTCCCAGGAGGACCCCGAGGTCCAGTT CAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAAC GCCAAGACCAAGCCCCGGGAGGAGCAGTTCAAT AGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGC TGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAATACA AGTGTAAGGTGTCCAACAAGGGCCTGCCCAGCAG CATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCA GCCTCGGGAGCCCCAGGTGTACACCCTGCCCCCT AGCCAAGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCC CTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCCAGCG ACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGC CCGAGAACAACTACAAGACCACCCCCCCTGTGCT GGACAGCGACGGCAGCTTCTTCCTGTACAGCCGG CTGACCGTGGACAAGAGCCGGTGGCAGGAGGGC AACGTCTTTAGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCC TGCACAACCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCT GTCCCTGGGCAAGATG
4	IgD鉸鏈(aa)	RWPESPKAQASSVPTAQPQAEGSLAKATTAPATTR

		NTGRGGEEKKKEKEKEEQEERETKTPECPSHTQPLG VYLLTPAVQDLWLRDKATFTCFVVGSDLKDAHLT WEVAGKVPTGGVEEGLLERHSNGSQSQHSRLTLPR SLWNAGTSVTCTLNHPSLPPQRLMALREPAAQAPV KLSLNLLASSDPPEAASWLLCEVSGFSPPNILLMWL EDQREVNTSGFAPARPPPQPGSTTFWAWSVLRVPA PPSPQPATYTCVVSHEDSRTLLNASRSLEVSYVTDH
15	IgD鉸鏈(na)	AGGTGGCCCGAAAGTCCCAAGGCCCAGGCATCTA GTGTTCCTACTGCACAGCCCCAGGCAGAAGGCAG CCTAGCCAAAGCTACTACTGCACCTGCCACTACG CGCAATACTGGCCGTGGCGGGGAGGAGAAGAAA AAGGAGAAAGAGAAAGAAGAACAGGAAGAGAG GGAGACCAAGACCCCTGAATGTCCATCCCATACC CAGCCGCTGGGCGTCTATCTCTTGACTCCCGCAGT ACAGGACTTGTGGCTTAGAGATAAGGCCACCTTT ACATGTTTCGTCGTGGGCTCTGACCTGAAGGATG CCCATTTGACTTGGGAGGTTGCCGGAAAGGTACC CACAGGGGGGGTTGAGGAAGGGTTGCTGGAGCG CCATTCCAATGGCTCTCAGAGCCAGCACTCAAGA CTCACCCTTCCGAGATCCCTGTGGAACGCCGGGA CCTCTGTCACATGTACTCTAAATCATCCTAGCCTG CCCCCACAGCGTCTGATGGCCCTTAGAGAGCCAG CCGCCCAGGCACCAGTTAAGCTTAGCCTGAATCT GCTCGCCAGTAGTGATCCCCCAGAGGCCGCCAGC TGGCTCTTATGCGAAGTGTCCGGCTTTAGCCCGCC CAACATCTTGCTCATGTGGCTGGAGGACCAGCGA GAAGTGAACACCAGCGGCTTCGCTCCAGCCCGGC CCCCACCCCAGCCGGGTTCTACCACATTCTGGGC CTGGAGTGTCTTAAGGGTCCCAGCACCACCTAGC CCCCAGCCAGCCACATACACCTGTGTTGTGTCCC ATGAAGATAGCAGGACCCTGCTAAATGCTTCTAG

		GAGTCTGGAGGTTTCCTACGTGACTGACCATT
6	CD8跨膜(aa)	IYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYC
17	CD8跨膜(na)	ATCTACATCTGGGCGCCCTTGGCCGGGACTTGTG GGGTCCTTCTCCTGTCACTGGTTATCACCCTTTAC TGC
291	CD8跨膜，最佳化密碼子(na)	ATCTACATTTGGGCCCCTCTGGCTGGTACTTGCGG GGTCCTGCTGCTTTCACTCGTGATCACTCTTTACT GT
7	4-1BB細胞內結構域(aa)	KRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEE EGGCEL
18	4-1BB細胞內結構域(na)	AAACGGGGCAGAAAGAAACTCCTGTATATATTCA AACAACCATTTATGAGACCAGTACAAACTACTCA AGAGGAAGATGGCTGTAGCTGCCGATTTCCAGAA GAAGAAGAAGGAGGATGTGAACTG
292	4-1BB細胞內結構域，最佳化密碼子(na)	AAGCGCGGTCGGAAGAAGCTGCTGTACATCTTTA AGCAACCCTTCATGAGGCCTGTGCAGACTACTCA AGAGGAGGACGGCTGTTCATGCCGGTTCCCAGAG GAGGAGGAAGGCGGCTGCGAACTG
8	CD27 (aa)	QRRKYRSNKGESPVEPAEPCRYSCPREEEGSTIPIQE DYRKPEPACSP
19	CD27 (na)	AGGAGTAAGAGGAGCAGGCTCCTGCACAGTGAC TACATGAACATGACTCCCCGCCGCCCCGGGCCCA CCCGCAAGCATTACCAGCCCTATGCCCCACCACG CGACTTCGCAGCCTATCGCTCC
9	CD3-ζ (aa) (Q/K突變體)	RVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDV LDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMA EAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYD ALHMQALPPR
20	CD3-ζ (na)	AGAGTGAAGTTCAGCAGGAGCGCAGACGCCCCC

	(Q/K突變體)	GCGTACAAGCAGGGCCAGAACCAGCTCTATAACG AGCTCAATCTAGGACGAAGAGAGGAGTACGATG TTTTGGACAAGAGACGTGGCCGGGACCCTGAGAT GGGGGGAAAGCCGAGAAGGAAGAACCCTCAGGA AGGCCTGTACAATGAACTGCAGAAAGATAAGAT GGCGGAGGCCTACAGTGAGATTGGGATGAAAGG CGAGCGCCGGAGGGGCAAGGGGCACGATGGCCT TTACCAGGGTCTCAGTACAGCCACCAAGGACACC TACGACGCCCTTCACATGCAGGCCCTGCCCCCTC GC
293	CD3-ζ，最佳化密碼子(na) (Q/K突變體)	CGCGTGAAATTCAGCCGCAGCGCAGATGCTCCAG CCTACAAGCAGGGGCAGAACCAGCTCTACAACG AACTCAATCTTGGTCGGAGAGAGGAGTACGACGT GCTGGACAAGCGGAGAGGACGGGACCCAGAAAT GGGCGGGAAGCCGCGCAGAAAGAATCCCCAAGA GGGCCTGTACAACGAGCTCCAAAAGGATAAGAT GGCAGAAGCCTATAGCGAGATTGGTATGAAAGG GGAACGCAGAAGAGGCAAAGGCCACGACGGACT GTACCAGGGACTCAGCACCGCCACCAAGGACACC TATGACGCTCTTCACATGCAGGCCCTGCCGCCTC GG
10	CD3-ζ (aa) (NCBI參考序列 NM_000734.3)	RVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDV LDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMA EAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYD ALHMQALPPR
21	CD3-ζ (na) (NCBI參考序列 NM_000734.3)	AGAGTGAAGTTCAGCAGGAGCGCAGACGCCCCC GCGTACCAGCAGGGCCAGAACCAGCTCTATAACG AGCTCAATCTAGGACGAAGAGAGGAGTACGATG TTTTGGACAAGAGACGTGGCCGGGACCCTGAGAT GGGGGGAAAGCCGAGAAGGAAGAACCCTCAGGA

		AGGCCTGTACAATGAACTGCAGAAAGATAAGAT GGCGGAGGCCTACAGTGAGATTGGGATGAAAGG CGAGCGCCGGAGGGGCAAGGGGCACGATGGCCT TTACCAGGGTCTCAGTACAGCCACCAAGGACACC TACGACGCCCTTCACATGCAGGCCCTGCCCCCTC GC
36	CD28細胞內結構域(胺基酸序列)	RSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRD FAAYRS
37	CD28細胞內結構域(核苷酸序列)	AGGAGTAAGAGGAGCAGGCTCCTGCACAGTGAC TACATGAACATGACTCCCCGCCGCCCCGGGCCCA CCCGCAAGCATTACCAGCCCTATGCCCCACCACG CGACTTCGCAGCCTATCGCTCC
38	ICOS細胞內結構域(胺基酸序列)	T K K K Y S S S V H D P N G E Y M F M R A V N T A K K S R L T D V T L
43	**Y至F突變體ICOS結構域(aa)**	TKKKYSSSVHDPNGEFMFMRAVNTAKKSRLTDVTL
44	ICOS細胞內結構域(核苷酸序列)	ACAAAAAAGAAGTATTCATCCAGTGTGCACGACC CTAACGGTGAATACATGTTCATGAGAGCAGTGAA CACAGCCAAAAAATCCAGACTCACAGATGTGACC CTA
5	GS鉸鏈/連接體(aa)	GGGGSGGGGS
16	GS鉸鏈/連接體(na)	GGTGGCGGAGGTTCTGGAGGTGGAGGTTCC
39	GS鉸鏈/連接體(na)	GGTGGCGGAGGTTCTGGAGGTGGGGGTTCC

25	連接體	GGGGS
26	連接體	(Gly-Gly-Gly-Gly-Ser)n，其中n = 1-6，例如 GGGGSGGGGS GGGGSGGGGS GGGGSGGGGS
27	連接體	(Gly4 Ser)4
28	連接體	(Gly4 Ser)3
29	連接體	(Gly3Ser)
40	連接體	(Gly-Gly-Gly-Ser)n，其中n係等於或大於1之正整數
41	連接體	(Gly-Gly-Gly-Ser)n，其中n = 1-10，例如 GGGSGGGSGG GSGGGSGGGS GGGSGGGSGG GSGGGSGGGS
42	連接體	GSTSGSGKPGSGEGSTKG
30	聚A	$(A)_{5000}$ 此序列可涵蓋50-5000個腺嘌呤。
31	聚T	$(T)_{100}$
32	聚T	$(T)_{5000}$ 此序列可涵蓋50-5000個胸腺嘧啶。
33	聚A	$(A)_{5000}$ 此序列可涵蓋100-5000個腺嘌呤。
34	聚A	$(A)_{400}$ 此序列可涵蓋100-400個腺嘌呤。
35	聚A	$(A)_{2000}$ 此序列可涵蓋50-2000個腺嘌呤。
22	PD1 CAR (aa) (PD1 ECD加下劃線)	pgwfldspdrpwnpptfspallvvtegdnatftcsfsntsesfvlnwyrmsps nqtdklaafpedrsqpgqdcrfrvtqlpngrdfhmsvvrarrndsgtylcgaisl apkaqikeslraelrvterraevptahpspsprpagqfqtlvtttpaprpptpapti asqplslrpeacrpaaggavhtrgldfacdiyiwaplagtcgvlllslvitlyckrg rkkllyifkqpfmrpvqttqeedgcscrfpeeeeggcelrvkfsrsadapaykq gqnqlynelnlgrreeydvldkrrgrdpemggkprrknpqeglynelqkdk maeayseigmkgerrrgkghdglyqglstatkdtydalhmqalppr
23	PD-1 CAR	atggccctccctgtcactgccctgcttctccccctcgcactcctgctccacgccgct

	(na) (PD1 ECD加下劃線)	agaccacccggatggtttctggactctccggatcgcccgtggaatcccccaacct tctcaccggcactcttggttgtgactgagggcgataatgcgaccttcacgtgctcgt tctccaacacctccgaatcattcgtgctgaactggtaccgcatgagcccgtcaaac cagaccgacaagctcgccgcgtttccggaagatcggtcgcaaccgggacagga ttgtcggttccgcgtgactcaactgccgaatggcagagacttccacatgagcgtg gtccgcgctaggcgaaacgactccgggacctacctgtgcggagccatctcgctg gcgcctaaggcccaaatcaaagagagcttgagggccgaactgagagtgaccga gcgcagagctgaggtgccaactgcacatccatccccatcgcctcggcctgcggg gcagtttcagaccctggtcacgaccactccggcgccgcgcccaccgactccgg ccccaactatcgcgagccagcccctgtcgctgaggccggaagcatgccgccct gccgccggaggtgctgtgcatacccggggattggacttcgcatgcgacatctac atttgggctcctctcgccggaacttgtggcgtgctccttctgtccctggtcatcaccc tgtactgcaagcggggtcggaaaaagcttctgtacattttcaagcagcccttcatg aggcccgtgcaaaccacccaggaggaggacggttgctcctgccggttccccga agaggaagaaggaggttgcgagctgcgcgtgaagttctcccggagcgccgac gcccccgcctataagcagggccagaaccagctgtacaacgaactgaacctggg acggcgggaagagtacgatgtgctggacaagcggcgcggccgggaccccga aatgggcgggaagcctagaagaaagaaccctcaggaaggcctgtataacgagc tgcagaaggacaagatggccgaggcctactccgaaattgggatgaagggagag cggcggaggggaaaggggcacgacggcctgtaccaaggactgtccaccgcca ccaaggacacatacgatgccctgcacatgcaggcccttcccctcgc
24	具有信號之 PD-1 CAR (aa) (PD1 ECD加下劃線)	Malpvtalllplalllhaarppgwfldspdrpwnpptfspallvvtegdnatftc sfsntsesfvlnwyrmspsnqtdklaafpedrsqpgqdcrfrvtqlpngrdfh msvvrarrndsgtylcgaislapkaqikeslraelrvterraevptahpspsprpa gqfqtlvtttpaprpptpaptiasqplslrpeacrpaaggavhtrgldfacdiyiw aplagtcgvlllslvitlyckrgrkkllyifkqpfmrpvqttqeedgcscrfpeee eggcelrvkfsrsadapaykqgqnqlynelnlgrreeydvldkrrgrdpemgg kprrknpqeglynelqkdkmaeayseigmkgerrrgkghdglyqglstatkd tydalhmqalppr

在一態樣中，實例性CAR構築體包含可選前導序列(例如本文所述之

前導序列)、細胞外抗原結合結構域(例如本文所述之抗原結合結構域)、鉸鏈(例如本文所述之鉸鏈區)、跨膜結構域(例如本文所述之跨膜結構域)及細胞內刺激結構域(例如本文所述之細胞內刺激結構域)。在一態樣中，實例性CAR構築體包含可選前導序列(例如本文所述之前導序列)、細胞外抗原結合結構域(例如本文所述之抗原結合結構域)、鉸鏈(例如本文所述之鉸鏈區)、跨膜結構域(例如本文所述之跨膜結構域)、細胞內共刺激信號傳導結構域(例如本文所述之共刺激信號傳導結構域)及/或細胞內初級信號傳導結構域(例如本文所述之初級信號傳導結構域)。

在一態樣中，本發明CAR (例如CD19 CAR)包含至少一個選自以下之群之細胞內信號傳導結構域：CD137 (4-1BB)信號傳導結構域、CD28信號傳導結構域、CD27信號傳導結構域、ICOS信號傳導結構域、CD3ζ信號結構域及其任何組合。在一態樣中，本發明CAR包含至少一個細胞內信號傳導結構域，其來自一或多個選自CD137 (4-1BB)、CD28、CD27或ICOS之共刺激分子。

實例性CD19 CAR包括本文，例如本文所述一或多個表中所述之CD19 CAR，或以下文獻中所述之抗CD19 CAR：Xu等人，Blood 123.24(2014):3750-9；Kochenderfer等人，Blood 122.25(2013):4129-39；Cruz等人，Blood 122.17(2013):2965-73；NCT00586391、NCT01087294、NCT02456350、NCT00840853、NCT02659943、NCT02650999、NCT02640209、NCT01747486、NCT02546739、NCT02656147、NCT02772198、NCT00709033、NCT02081937、NCT00924326、NCT02735083、NCT02794246、NCT02746952、NCT01593696、NCT02134262、NCT01853631、NCT02443831、

NCT02277522、NCT02348216、NCT02614066、NCT02030834、NCT02624258、NCT02625480、NCT02030847、NCT02644655、NCT02349698、NCT02813837、NCT02050347、NCT01683279、NCT02529813、NCT02537977、NCT02799550、NCT02672501、NCT02819583、NCT02028455、NCT01840566、NCT01318317、NCT01864889、NCT02706405、NCT01475058、NCT01430390、NCT02146924、NCT02051257、NCT02431988、NCT01815749、NCT02153580、NCT01865617、NCT02208362、NCT02685670、NCT02535364、NCT02631044、NCT02728882、NCT02735291、NCT01860937、NCT02822326、NCT02737085、NCT02465983、NCT02132624、NCT02782351、NCT01493453、NCT02652910、NCT02247609、NCT01029366、NCT01626495、NCT02721407、NCT01044069、NCT00422383、NCT01680991、NCT02794961 或 NCT02456207，其各自係全文以引用方式併入本文中。

抗原結合結構域

在一態樣中，本發明CAR包含靶特異性結合元件，亦稱為抗原結合結構域。在一個實施例中，包含抗原結合結構域之CAR部分包含靶向，例如特異性結合至抗原(例如本文所述之抗原，例如CD19)之抗原結合結構域。在一個實施例中，抗原結合結構域靶向，例如特異性結合至人類CD19。

抗原結合結構域可為結合至抗原之任何結構域，包括(但不限於)單株抗體、多株抗體、重組抗體、人類抗體、人類化抗體及其功能片段，包括(但不限於)單一結構域抗體，例如重鏈可變結構域(VH)、輕鏈可變結構域

(VL)及駱駝科動物源性奈米抗體之可變結構域(VHH)，及業內已知用作抗原結合結構域之替代性支架，例如重組纖連蛋白結構域及諸如此類。在一些情況下，使抗原結合結構域源自其中最終將使用CAR之同一物種有益。舉例而言，對於人類中之使用，CAR之抗原結合結構域包含抗體或抗體片段之抗原結合結構域之人類或人類化殘基可能有益。因此，在一態樣中，抗原結合結構域包含人類抗體或抗體片段。

在一個實施例中，抗原結合結構域包含一個、兩個、三個(例如所有三個)來自本文所述抗體(例如WO2015/142675、US-2015-0283178-A1、US-2016-0046724-A1、US2014/0322212A1、US2016/0068601A1、US2016/0051651A1、US2016/0096892A1、US2014/0322275A1或WO2015/090230中所述之抗體，該等專利以引用方式併入本文中)之重鏈CDR (HC CDR1、HC CDR2及HC CDR3)，及/或一個、兩個、三個(例如所有三個)來自本文所述抗體(例如WO2015/142675、US-2015-0283178-A1、US-2016-0046724-A1、US2014/0322212A1、US2016/0068601A1、US2016/0051651A1、US2016/0096892A1、US2014/0322275A1或WO2015/090230中所述之抗體，該等專利以引用方式併入本文中)之輕鏈CDR (LC CDR1、LC CDR2及LC CDR3)。在一個實施例中，抗原結合結構域包含上文所列示抗體之重鏈可變區及/或輕鏈可變區。

在實施例中，抗原結合結構域係WO2015/142675、US-2015-0283178-A1、US-2016-0046724-A1、US2014/0322212A1、US2016/0068601A1、US2016/0051651A1、US2016/0096892A1、US2014/0322275A1或WO2015/090230中所述之抗原結合結構域，該等

專利以引用方式併入本文中。

在實施例中，抗原結合結構域靶向BCMA且闡述於US-2016-0046724-A1中。

在實施例中，抗原結合結構域靶向CD19且闡述於US-2015-0283178-A1中。

在實施例中，抗原結合結構域靶向CD123且闡述於US2014/0322212A1、US2016/0068601A1中。

在實施例中，抗原結合結構域靶向CLL且闡述於US2016/0051651A1中。

在實施例中，抗原結合結構域靶向CD33且闡述於US2016/0096892A1中。

可使用CAR表現細胞靶向之實例性靶抗原尤其包括(但不限於)CD19、CD123、EGFRvIII、CD33、間皮素、BCMA及GFR ALPHA-4，如例如WO2014/153270、WO 2014/130635、WO2016/028896、WO 2014/130657、WO2016/014576、WO 2015/090230、WO2016/014565、WO2016/014535及WO2016/025880中所述，其各自係全文以引用方式併入本文中。

在其他實施例中，CAR表現細胞可特異性結合至人類化CD19，例如可包括WO2014/153270之表3之CAR分子或抗原結合結構域(例如人類化抗原結合結構域)，該專利以引用方式併入本文中。編碼CD19 CAR分子及抗原結合結構域(例如根據Kabat或Chothia，包括一個、兩個、三個VH CDR；及一個、兩個、三個VL CDR)之胺基酸及核苷酸序列指定於WO2014/153270中。

在其他實施例中，CAR表現細胞可特異性結合至CD123，例如可包括WO 2014/130635之表1-2之CAR分子(例如CAR1至CAR8中之任一者)或抗原結合結構域，該專利以引用方式併入本文中。編碼CD123 CAR分子及抗原結合結構域(例如根據Kabat或Chothia，包括一個、兩個、三個VH CDR；及一個、兩個、三個VL CDR)之胺基酸及核苷酸序列指定於WO 2014/130635中。

在其他實施例中，CAR表現細胞可特異性結合至CD123，例如可包括WO2016/028896之表2、6及9之CAR分子(例如CAR123-1至CAR123-4及hzCAR123-1至hzCAR123-32中之任一者)或抗原結合結構域，該專利以引用方式併入本文中。編碼CD123 CAR分子及抗原結合結構域(例如根據Kabat或Chothia，包括一個、兩個、三個VH CDR；及一個、兩個、三個VL CDR)之胺基酸及核苷酸序列指定於WO2016/028896中。

在其他實施例中，CAR表現細胞可特異性結合至EGFRvIII，例如可包括WO 2014/130657之表2或SEQ ID NO:11之CAR分子或抗原結合結構域，該專利以引用方式併入本文中。編碼EGFRvIII CAR分子及抗原結合結構域(例如根據Kabat或Chothia，包括一個、兩個、三個VH CDR；及一個、兩個、三個VL CDR)之胺基酸及核苷酸序列指定於WO 2014/130657中。

在其他實施例中，CAR表現細胞可特異性結合至CD33，例如可包括WO2016/014576之表2或9之CAR分子(例如CAR33-1至CAR-33-9中之任一者)或抗原結合結構域，該專利以引用方式併入本文中。編碼CD33 CAR分子及抗原結合結構域(例如根據Kabat或Chothia，包括一個、兩個、三個VH CDR；及一個、兩個、三個VL CDR)之胺基酸及核苷酸序列

指定於WO2016/014576中。

在其他實施例中，CAR表現細胞可特異性結合至間皮素，例如可包括WO 2015/090230之表2-3之CAR分子或抗原結合結構域，該專利以引用方式併入本文中。編碼間皮素CAR分子及抗原結合結構域(例如根據Kabat或Chothia，包括一個、兩個、三個VH CDR；及一個、兩個、三個VL CDR)之胺基酸及核苷酸序列指定於WO 2015/090230中。

在其他實施例中，CAR表現細胞可特異性結合至BCMA，例如可包括WO2016/014565之表1或16、SEQ ID NO: 271或SEQ ID NO: 273之CAR分子或抗原結合結構域，該專利以引用方式併入本文中。編碼BCMA CAR分子及抗原結合結構域(例如根據Kabat或Chothia，包括一個、兩個、三個VH CDR；及一個、兩個、三個VL CDR)之胺基酸及核苷酸序列指定於WO2016/014565中。

在其他實施例中，CAR表現細胞可特異性結合至CLL-1，例如可包括WO2016/014535之表2之CAR分子或抗原結合結構域，該專利以引用方式併入本文中。編碼CLL-1 CAR分子及抗原結合結構域(例如根據Kabat或Chothia，包括一個、兩個、三個VH CDR；及一個、兩個、三個VL CDR)之胺基酸及核苷酸序列指定於WO2016/014535中。

在其他實施例中，CAR表現細胞可特異性結合至GFR ALPHA-4，例如可包括WO2016/025880之表2之CAR分子或抗原結合結構域，該專利以引用方式併入本文中。編碼GFR ALPHA-4 CAR分子及抗原結合結構域(例如根據Kabat或Chothia，包括一個、兩個、三個VH CDR；及一個、兩個、三個VL CDR)之胺基酸及核苷酸序列指定於WO2016/025880中。

在一個實施例中，本文所述之任一CAR分子(例如CD19、CD123、

EGFRvIII、CD33、間皮素、BCMA及GFR ALPHA-4中之任一者)之抗原結合結構域包含一個、兩個、三個(例如所有三個)來自上文所列示抗體之重鏈CDR (HC CDR1、HC CDR2及HC CDR3)，及/或一個、兩個、三個(例如所有三個)來自上文所列示抗原結合結構域之輕鏈CDR (LC CDR1、LC CDR2及LC CDR3)。在一個實施例中，抗原結合結構域包含上文所列示或闡述之抗體之重鏈可變區及/或輕鏈可變區。

在一個實施例中，CD19結合結構域包含選自SEQ ID NO: 45-56、69-80、106、109、110、112或115之CD19結合結構域之一或多個(例如所有三個)輕鏈互補決定區1 (LC CDR1)、輕鏈互補決定區2 (LC CDR2)及輕鏈互補決定區3 (LC CDR3)，及選自SEQ ID NO: 45-56、69-80、106、109、110、112或115之CD19結合結構域之一或多個(例如所有三個)重鏈互補決定區1 (HC CDR1)、重鏈互補決定區2 (HC CDR2)及重鏈互補決定區3 (HC CDR3)。在一個實施例中，CD19結合結構域包含本文所述之輕鏈可變區(例如表2或3中)及/或本文所述之重鏈可變區(例如表2或3中)。在一個實施例中，CD19結合結構域係包含表2或3之胺基酸序列之輕鏈可變區及重鏈可變區的scFv。在實施例中，CD19結合結構域(例如scFV)包含：輕鏈可變區，其包含具有表2或3中所提供輕鏈可變區之胺基酸序列之至少1個、2個或3個修飾(例如取代)，但不超過30個、20個或10個修飾(例如取代)之胺基酸序列，或與表2或3之胺基酸序列具有95%-99%一致性之序列；及/或重鏈可變區，其包含具有表2或3中所提供重鏈可變區之胺基酸序列之至少1個、2個或3個修飾(例如取代)，但不超過30個、20個或10個修飾(例如取代)之胺基酸序列，或與表2或3之胺基酸序列具有95%-99%一致性之序列。

在一個實施例中，CD19結合結構域包含包括本文，例如表2或3中所述之胺基酸序列之輕鏈可變區，經由連接體(例如本文所述之連接體)附接至包含本文，例如表2或3中所述之胺基酸序列的重鏈可變區。在一個實施例中，人類化抗CD19結合結構域包括(Gly4-Ser)n連接體(SEQ ID NO: 26)，其中n係1、2、3、4、5或6，較佳3或4。scFv之輕鏈可變區及重鏈可變區可呈例如以下取向中之任一者：輕鏈可變區-連接體-重鏈可變區或重鏈可變區-連接體-輕鏈可變區。

在另一實施例中，CD19結合結構域包含業內已知結合至CD19之任一抗體或其抗體片段。

在一態樣中，本發明之抗體可以多種其他形式存在，包括例如Fab、Fab'、$F(ab')_2$、Fv片段、scFv抗體片段、二硫鍵連接之Fv (sdFv)、由VH及CH1結構域組成之Fd片段、直鏈抗體、單一結構域抗體(例如sdAb (VL或VH))、駱駝科動物VHH結構域、自抗體片段(例如包含在鉸鏈區由二硫橋連接之兩個Fab片段之二價片段)形成之多特異性抗體及經分離CDR或抗體之其他表位結合片段。在一態樣中，本文所提供之抗體片段係scFv。在一些情況下，人類scFv亦可源自酵母展示文庫。

人類化抗體可使用業內已知之多種技術產生，該等技術包括(但不限於) CDR移植(參見例如歐洲專利第EP 239,400號；國際公開案第WO 91/09967號；及美國專利第5,225,539號、第5,530,101號及第5,585,089號，其各自係全文以引用方式併入本文中)、鑲飾或表面重修(參見例如歐洲專利第EP 592,106號及第EP 519,596號；Padlan, 1991, Molecular Immunology, 28(4/5):489-498；Studnicka等人，1994, Protein Engineering, 7(6):805-814；及Roguska等人，1994, PNAS, 91:969-

973，其各自係全文以引用方式併入本文中)、鏈改組(參見例如美國專利第5,565,332號，其係全文以引用方式併入本文中)及例如以下各項中所揭示之技術：美國專利申請公開案第US2005/0042664號、美國專利申請公開案第US2005/0048617號、美國專利第6,407,213號、美國專利第5,766,886號、國際公開案第WO 9317105號；Tan等人，J. Immunol., 169:1119-25 (2002)；Caldas等人，Protein Eng., 13(5):353-60 (2000)；Morea等人，Methods, 20(3):267-79 (2000)；Baca等人，J. Biol. Chem., 272(16):10678-84 (1997)；Roguska等人，Protein Eng., 9(10):895-904 (1996)；Couto等人，Cancer Res., 55 (增刊23):5973s-5977s (1995)；Couto等人，Cancer Res., 55(8):1717-22 (1995)；Sandhu J S, Gene, 150(2):409-10 (1994)；及Pedersen等人，J. Mol. Biol., 235(3):959-73 (1994)，其各自係全文以引用方式併入本文中。關於框架區及人類化抗體之其他資訊闡述於2016年4月8日提出申請之國際申請案WO 2016/164731之第169-170頁，該申請案係全文以引用方式併入本文中。

用於製備人類化抗體之人類可變結構域(輕鏈及重鏈二者)之選擇係用於降低抗原性。根據所謂的「最佳擬合」方法，針對已知人類可變結構域序列之整個文庫來篩選齧齒類動物抗體之可變結構域之序列。然後將最接近齧齒類動物之人類序列視為用於人類化抗體之人類框架(FR) (Sims等人，J. Immunol., 151:2296 (1993)；Chothia等人，J. Mol. Biol., 196:901 (1987)，其內容係全文以引用方式併入本文中)。另一方法使用源自輕鏈或重鏈之特定子組之所有人類抗體之共有序列的特定框架。可將相同框架用於若干不同的人類化抗體(參見例如Nicholson等人，Mol. Immun. 34 (16-17): 1157-1165 (1997)；Carter等人，Proc. Natl. Acad.

Sci. USA, 89:4285 (1992)；Presta等人，J. Immunol., 151:2623 (1993)，其內容係全文以引用方式併入本文中)。在一些實施例中，重鏈可變區之框架區(例如所有四個框架區)係源自VH4_4-59種系序列。在一個實施例中，框架區可包含一個、兩個、三個、四個或五個例如來自相應鼠類序列(例如SEQ ID NO: 109)之胺基酸之修飾，例如取代。在一個實施例中，輕鏈可變區之框架區(例如所有四個框架區)係源自VK3_1.25種系序列。在一個實施例中，框架區可包含一個、兩個、三個、四個或五個例如來自相應鼠類序列(例如SEQ ID NO: 109)之胺基酸之修飾，例如取代。基於三維構象結構之人類化抗體或抗體片段之設計詳細闡述於2016年4月8日提出申請之國際申請案WO 2016/164731之第171頁中，該申請案係全文以引用方式併入本文中。

人類化抗體或抗體片段可保留與原始抗體相似之抗原特異性，例如在本發明中結合人類CD19之能力。在一些實施例中，人類化抗體或抗體片段可具有經改良之與人類CD19結合之親和力及/或特異性。

在一態樣中，結合結構域(例如結合CD19之抗原結合結構域)係片段，例如單鏈可變片段(scFv)。在一態樣中，結合結構域係Fv、Fab、(Fab')2或雙功能(例如雙特異性)雜合抗體(例如Lanzavecchia等人，Eur. J. Immunol. 17, 105 (1987))。在一態樣中，本發明之抗體及其片段以野生型或增強的親和力結合CD19蛋白。

在一些情況下，scFv可根據業內已知之方法製備(參見例如Bird等人(1988) Science 242:423-426及Huston等人(1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:5879-5883)。ScFv分子可藉由利用撓性多肽連接體將VH及VL區連接在一起來產生。ScFv分子包含具有最佳化長度及/或胺基酸組成之連

接體(例如Ser-Gly連接體)。連接體長度可極大地影響scFv之可變區摺疊及相互作用之方式。事實上，若採用短多肽連接體(例如介於5-10個胺基酸之間)，則會防止鏈內摺疊。亦需要鏈間摺疊使兩個可變區一起形成功能表位結合位點。關於連接體取向及大小之實例參見例如Hollinger等人，1993 Proc Natl Acad. Sci. U.S.A. 90:6444-6448；美國專利申請公開案第2005/0100543號、第2005/0175606號、第2007/0014794號以及PCT公開案第WO2006/020258號及第WO2007/024715號，該等文獻皆以引用方式併入本文中。

scFv可包含在其VL與VH區之間具有至少1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、11個、12個、13個、14個、15個、16個、17個、18個、19個、20個、25個、30個、35個、40個、45個、50個或更多個胺基酸殘基之連接體。連接體序列可包含任何天然胺基酸。在一些實施例中，連接體序列包含胺基酸甘胺酸及絲胺酸。在另一實施例中，連接體序列包含甘胺酸及絲胺酸重複之集合，例如$(Gly_4Ser)n$，其中n係等於或大於1之正整數(SEQ ID NO:25)。在一個實施例中，連接體可為$(Gly_4Ser)_4$ (SEQ ID NO:27)或$(Gly_4Ser)_3$(SEQ ID NO:28)。連接體長度之變化可保留或增強活性，從而在活性研究中產生優異效能。

在一些實施例中，抗原結合結構域(例如結合CD19之抗原結合結構域)或其他部分或整個CAR之胺基酸序列可經修飾，例如本文所述之胺基酸序列可經例如保守取代修飾。業內已定義具有類似側鏈之胺基酸殘基之家族，包括具有鹼性側鏈之胺基酸(例如離胺酸、精胺酸、組胺酸)、具有酸性側鏈之胺基酸(例如天冬胺酸、麩胺酸)、具有不帶電極性側鏈之胺基酸(例如甘胺酸、天冬醯胺、麩胺醯胺、絲胺酸、蘇胺酸、酪胺酸、半胱

胺酸)、具有非極性側鏈之胺基酸(例如丙胺酸、纈胺酸、白胺酸、異白胺酸、脯胺酸、苯丙胺酸、甲硫胺酸、色胺酸)、具有β分枝側鏈之胺基酸(例如蘇胺酸、纈胺酸、異白胺酸)及具有芳香族側鏈之胺基酸(例如酪胺酸、苯丙胺酸、色胺酸、組胺酸)。

一致性%在兩個或更多個核酸或多肽序列背景下係指兩條或更多條相同之序列。在比較窗口內或指定區域內如利用以下序列比較算法中之一者或藉由人工比對及目視檢查所量測針對最大對應比較及比對時，若兩條序列具有相同胺基酸殘基或核苷酸之指定百分比(例如，在指定區域內、或在未指定時在整個序列內60%一致性，視情況70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%一致性)，則兩條序列「實質上一致」。視情況，一致性存在於長度為至少約50個核苷酸(或10個胺基酸)之區域內，或長度為100個至500個或1000個或更多個核苷酸(或20個、50個、200個或更多個胺基酸)之區域內。

就序列比較而言，一個序列通常將作為參考序列與測試序列進行比較。在使用序列比較算法時，將測試序列及參考序列輸入電腦中，必要時指示子序列坐標，並指定序列算法程式參數。可使用預設程式參數，或可指定替代參數。然後，序列比較算法將基於程式參數計算測試序列相對於參考序列之序列一致性%。對序列實施比對以供比較之方法為業內所熟知。可藉由例如以下方式對序列實施最佳比對以供比較：Smith及Waterman, (1970) Adv. Appl. Math. 2:482c之局部同源性算法、Needleman及Wunsch, (1970) J. Mol. Biol. 48:443之同源性比對算法、

Pearson及Lipman, (1988) Proc. Nat'l. Acad. Sci. USA 85:2444之對相似性方法之探索、該等算法之電腦化執行方案(Wisconsin Genetics軟體包, Genetics Computer Group, 575 Science Dr., Madison, WI中之GAP、BESTFIT、FASTA及TFASTA)或人工比對及目視檢查(參見例如Brent等人(2003) Current Protocols in Molecular Biology)。

適於確定序列一致性及序列相似性%之算法之兩個實例係BLAST及BLAST 2.0算法，其分別闡述於Altschul等人(1977) Nuc. Acids Res. 25:3389-3402；及Altschul等人(1990) J. Mol. Biol. 215:403-410中。用於實施BLAST分析之軟體可經由National Center for Biotechnology Information公開獲得。

兩條胺基酸序列之間之一致性%亦可使用已納入ALIGN程式(2.0版)中之E. Meyers及W. Miller (1988) Comput. Appl. Biosci. 4:11-17)之算法、使用PAM120權重殘基表、空位長度罰分12及空位罰分4來測定。此外，兩條胺基酸序列之間之一致性%可使用已納入GCG軟體包(在www.gcg.com上獲得)中之GAP程式中之Needleman及Wunsch (1970) J. Mol. Biol. 48:444-453)算法、使用Blossom 62矩陣或PAM250矩陣及空位權重16、14、12、10、8、6或4以及長度權重1、2、3、4、5或6來測定。

在一態樣中，本發明涵蓋起始抗體或片段(例如scFv)胺基酸序列之產生功能等效分子之修飾。舉例而言，包含在CAR中之結合結構域(例如結合CD19之抗原結合結構域，例如scFv)之VH或VL可經修飾以保留抗CD19結合結構域(例如scFv)之起始VH或VL框架區的至少約70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、

94%、95%、96%、97%、98%、99%一致性。本發明涵蓋整個CAR構築體之修飾，例如CAR構築體之各個結構域之一或多條胺基酸序列之修飾以產生功能等效之分子。CAR構築體可經修飾以保留起始CAR構築體之至少約70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%一致性。

在一些情況下，scFv可根據業內已知之方法製備(參見例如Bird等人(1988) Science 242:423-426及Huston等人(1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:5879-5883)。ScFv分子可藉由例如利用撓性多肽連接體將VH及VL區連接在一起來產生。ScFv分子可包含具有最佳化長度及/或胺基酸組成之連接體(例如Ser-Gly連接體)。連接體長度可極大地影響scFv之可變區摺疊及相互作用之方式。事實上，若採用短多肽連接體(例如介於5-10個胺基酸之間)，則會防止鏈內摺疊。亦需要鏈間摺疊使兩個可變區一起形成功能表位結合位點。關於連接體取向及大小之實例參見例如Hollinger等人，1993 Proc Natl Acad. Sci. U.S.A. 90:6444-6448；美國專利申請公開案第2005/0100543號、第2005/0175606號、第2007/0014794號以及PCT公開案第WO2006/020258號及第WO2007/024715號，該等文獻皆以引用方式併入本文中。

實例性CD19抗原結合結構域及CAR構築體

本文所揭示之實例性CD19 CAR構築體包含如本文表2或3中所揭示之scFv (例如人類scFv)，視情況前面具有可選前導序列(例如實例性前導序列胺基酸及核苷酸序列分別為SEQ ID NO:1及SEQ ID NO:12)。ScFv片段之序列(SEQ ID NO: 45-56、69-80、106、109、110、112或115之

胺基酸序列)提供於本文表2或3中。CD19 CAR構築體可進一步包括可選鉸鏈結構域，例如CD8鉸鏈結構域(例如包括SEQ ID NO: 2之胺基酸序列或由SEQ ID NO:13之核酸序列編碼之胺基酸序列)；跨膜結構域，例如CD8跨膜結構域(例如包括SEQ ID NO: 6之胺基酸序列或由SEQ ID NO: 17之核苷酸序列編碼之胺基酸序列)；細胞內結構域，例如4-1BB細胞內結構域(例如包括SEQ ID NO: 7之胺基酸序列或由SEQ ID NO: 18之核苷酸序列編碼之胺基酸序列)；及功能性信號傳導結構域，例如CD3ζ結構域(例如包括SEQ ID NO: 9或10之胺基酸序列或由SEQ ID NO: 20或21之核苷酸序列編碼之胺基酸序列)。在某些實施例中，結構域鄰接且處於同一閱讀框中以形成單一融合蛋白。在其他實施例中，結構域處於單獨多肽中，例如如在如本文所述之RCAR分子中。

在某些實施例中，全長CD19 CAR分子包括表2或3中所提供CAR1-CAR12、CTL019、mCAR1-mCAR3或SSJ25-C1之胺基酸序列、或與上述序列中之任一者實質上一致(例如與其95%-99%一致，或至多20個、15個、10個、8個、6個、5個、4個、3個、2個或1個胺基酸變化)之序列，或由表2或3中所提供CAR1-CAR12、CTL019、mCAR1-mCAR3或SSJ25-C1之核苷酸序列、或與上述序列中之任一者實質上一致(例如與其95%-99%一致，或至多20個、15個、10個、8個、6個、5個、4個、3個、2個或1個胺基酸變化)之序列編碼。

在某些實施例中，CD19 CAR分子或CD19抗原結合結構域包括表2或3中所提供CAR1-CAR12、CTL019、mCAR1-mCAR3或SSJ25-C1之scFv胺基酸序列、或與上述序列中之任一者實質上一致(例如與其95%-99%一致，或至多20個、15個、10個、8個、6個、5個、4個、3個、2個

或1個胺基酸變化)之序列，或由表2或3中所提供CAR1-CAR12、CTL019、mCAR1-mCAR3或SSJ25-C1之核苷酸序列、或與上述序列中之任一者實質上一致(例如與其95%-99%一致，或至多20個、15個、10個、8個、6個、5個、4個、3個、2個或1個胺基酸變化)之序列編碼。

在某些實施例中，CD19 CAR分子或CD19抗原結合結構域包括表2或3中所提供CAR1-CAR12、CTL019、mCAR1-mCAR3或SSJ25-C1之重鏈可變區及/或輕鏈可變區、或與上述序列中之任一者實質上一致(例如95%-99%一致，或至多20個、15個、10個、8個、6個、5個、4個、3個、2個或1個胺基酸變化)之序列。

在某些實施例中，CD19 CAR分子或CD19抗原結合結構域包括一個、兩個或三個來自表2或3中所提供CAR1-CAR12、CTL019、mCAR1-mCAR3或SSJ25-C1之重鏈可變區之CDR (例如HCDR1、HCDR2及/或HCDR3)；及/或一個、兩個或三個來自表2或3中所提供CAR1-CAR12、CTL019、mCAR1-mCAR3或SSJ25-C1之輕鏈可變區之CDR (例如LCDR1、LCDR2及/或LCDR3)；或與上述序列中之任一者實質上一致(例如95%-99%一致，或至多5個、4個、3個、2個或1個胺基酸變化)之序列。

ScFv結構域之CDR序列之重鏈可變結構域之序列展示於表4中，且輕鏈可變結構域之序列展示於表5中。

CD19 scFv結構域及CD19 CAR分子之胺基酸及核酸序列提供於表2及3中。在一個實施例中，CD19 CAR分子包括本文所述之前導序列，例如如在表2及3中所提供之序列中加下劃線。在一個實施例中，CD19 CAR分子不包括前導序列。

在實施例中，CAR分子包含特異性結合至CD19之抗原結合結構域(CD19 CAR)。在一個實施例中，抗原結合結構域靶向人類CD19。在一個實施例中，CAR之抗原結合結構域具有與Nicholson等人，Mol. Immun. 34 (16-17): 1157-1165 (1997)中所述之FMC63 scFv片段相同或類似之結合特異性。在一個實施例中，CAR之抗原結合結構域包括Nicholson等人，*Mol. Immun.* 34 (16-17): 1157-1165 (1997)中所述之scFv片段。CD19抗體分子可為例如WO2014/153270中所述之抗體分子(例如人類化抗CD19抗體分子)，該專利係全文以引用方式併入本文中。WO2014/153270亦闡述分析多個CAR構築體之結合及效能之方法。

在一態樣中，親代鼠類scFv序列係PCT公開案WO2012/079000 (以引用方式併入本文中)中所提供且在本文中以SEQ ID NO: 108提供之CAR19構築體。在一個實施例中，抗CD19結合結構域係WO2012/079000中所述且提供於SEQ ID NO: 109中之scFv。

在一個實施例中，CAR分子包含在PCT公開案WO2012/079000中以SEQ ID NO: 12之序列提供且在本文中以SEQ ID NO: 108提供之多肽，其中scFv結構域經一或多個選自SEQ ID NO: 93-104之序列取代。在一個實施例中，SEQ ID NO: 93-104之scFv結構域係SEQ ID NO: 109之scFv結構域之人類化變體，其係特異性結合至人類CD19之鼠類起源之scFv片段。此小鼠scFv之人類化可期望用於臨床環境，其中小鼠特異性殘基可誘導接受CART19治療(例如用經CAR19構築體轉導之T細胞治療)之患者中之人類抗小鼠抗原(HAMA)反應。

在一個實施例中，CD19 CAR包含在PCT公開案WO2012/079000中以SEQ ID NO: 12之序列提供之胺基酸。在實施例中，胺基酸序列係

MALPVTALLLPLALLLHAARPdiqmtqttsslsaslgdrvtiscrasqdiskyln wyqqkpdgtvklliyhtsrlhsgvpsrfsgsgsgtdysltisnleqediatyfcqqgntlpytfgggtkl eitggggsggggsggggsevklqesgpglvapsqslsvtctvsgvslpdygvswirqpprkglewl gviwgsettyynsalksrltiikdnsksqvflkmnslqtddtaiyycakhyyyggsyamdywgqgt svtvsstttpaprpptpaptiasqplslrpeacrpaaggavhtrgldfacdiyiwaplagtcgvlllslvit lyckrgrkkllyifkqpfmrpvqttqeedgcscrfpeeeeggcelrvkfsrsadapaykqgqnqlyn elnlgrreeydvldkrrgrdpemggkprrknpqeglynelqkdkmaeayseigmkgerrrgkghd glyqglstatkdtydalhmqalppr (SEQ ID NO: 108)，或與其實質上同源之序列。

在一個實施例中，胺基酸序列係：

diqmtqttsslsaslgdrvtiscrasqdiskylnwyqqkpdgtvklliyhtsrlhsgvpsrfsgs gsgtdysltisnleqediatyfcqqgntlpytfgggtkleitggggsggggsggggsevklqesgpglv apsqslsvtctvsgvslpdygvswirqpprkglewlgviwgsettyynsalksrltiikdnsksqvflk mnslqtddtaiyycakhyyyggsyamdywgqgtsvtvsstttpaprpptpaptiasqplslrpeacr paaggavhtrgldfacdiyiwaplagtcgvlllslvitlyckrgrkkllyifkqpfmrpvqttqeedgc scrfpeeeeggcelrvkfsrsadapaykqgqnqlynelnlgrreeydvldkrrgrdpemggkprrkn pqeglynelqkdkmaeayseigmkgerrrgkghdglyqglstatkdtydalhmqalppr (SEQ ID NO: 289)，或與其實質上同源之序列。

在一個實施例中，CD19 CAR具有USAN標識TISAGENLECLEUCEL-T。在實施例中，CTL019係藉由穩定插入來調介之T細胞之基因修飾經由在EF-1α啟動子控制下用含有CTL019轉基因之自失活複製缺陷性慢病毒(LV)載體轉導而製得。CTL019可為基於轉基因陽性T細胞%遞送至個體之轉基因陽性及陰性T細胞之混合物。

在其他實施例中，CD19 CAR包含WO2014/153270之表3之抗原結合結構域(例如人類化抗原結合結構域)，該專利以引用方式併入本文中。

在實施例中，CAR分子係本文所述之CD19 CAR分子，例如本文所述之人類化CAR分子，例如表2或具有如表4及5中所述之CDR之人類化CD19 CAR分子。

在實施例中，CAR分子係本文所述之CD19 CAR分子，例如本文所述之鼠類CAR分子，例如表3或具有如表4及5中所述之CDR之鼠類CD19 CAR分子。

在一些實施例中，CAR分子包含一個、兩個及/或三個來自表4及5之鼠類或人類化CD19 CAR之重鏈可變區的CDR及/或一個、兩個及/或三個來自表4及5之鼠類或人類化CD19 CAR之輕鏈可變區的CDR。

在一個實施例中，抗原結合結構域包含一個、兩個、三個(例如所有三個)來自本文所列示抗體之重鏈CDR (HC CDR1、HC CDR2及HC CDR3)，及/或一個、兩個、三個(例如所有三個)來自本文所列示抗體之輕鏈CDR (LC CDR1、LC CDR2及LC CDR3)。在一個實施例中，抗原結合結構域包含本文所列示抗體之重鏈可變區及/或輕鏈可變區。

鼠類抗CD19抗體之人類化

鼠類CD19抗體之人類化期望用於臨床環境，其中小鼠特異性殘基可誘導接受CART19治療(即用經CAR19構築體轉導之T細胞治療)之患者中之人類抗小鼠抗原(HAMA)反應。人類化CD19 CAR序列之產生、表徵及效能闡述於國際申請案WO2014/153270中，該申請案係全文以引用方式併入本文中，包括實例1-5 (第115-159頁)，例如表3、4及5 (第125-147頁)。

CAR構築體，例如CD19 CAR構築體

在國際申請案WO2014/153270中所述之CD19 CAR構築體中，某些序列再現於本文中。

人類化scFv片段之序列(SEQ ID NO: 45-56)提供於下**表2**中。完整CAR構築體係使用SEQ ID NO: 45-56及例如下文所展示來自**表1**之額外序列產生，以產生含有SEQ ID NO: 93-104之完整CAR構築體。

該等純系在源自4-1BB之共刺激結構域之信號結構域中皆含Q/K殘基變化。

表2：人類化CD19 CAR構築體

對於所有可溶性scFv胺基酸序列，可選信號序列以粗體及下劃線展示；且組胺酸標籤加下劃線。

對於所有CAR胺基酸序列，CDR之相對位置加下劃線且加粗。

名稱	**SEQ ID NO:**	**序列**
CAR 1		
CAR1 scFv結構域	45	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLNWY QQKPGQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTL TISSLQPEDFAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIKGGG GSGGGGSGGGGSQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTV SGVSLPDYGVSWIRQPPGKGLEWIGVIWGSETTYYS SSLKSRVTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCA KHYYYGGSYAMDYWGQGTLVTVSS
103101 CAR1 可溶性scFv - nt	57	atggccctccctgtcaccgccctgctgcttccgctggctcttctgctccacgccgct cggcccgaaattgtgatgacccagtcacccgccactcttagcctttcacccggtga gcgcgcaaccctgtcttgcagagcctcccaagacatctcaaaataccttaattggta tcaacagaagcccggacaggctcctcgccttctgatctaccacaccagccggctc cattctggaatccctgccaggttcagcggtagcggatctgggaccgactacaccct

		cactatcagctcactgcagccagaggacttcgctgtctatttctgtcagcaagggaa caccctgccctacacctttggacagggcaccaagctcgagattaaaggtggaggt ggcagcggaggaggtgggtccggcggtggaggaagccaggtccaactccaag aaagcggaccgggtcttgtgaagccatcagaaactctttcactgacttgtactgtga gcggagtgtctctccccgattacggggtgtcttggatcagacagccaccggggaa gggtctggaatggattggagtgatttggggctctgagactacttactactcttcatcc ctcaagtcacgcgtcaccatctcaaaggacaactctaagaatcaggtgtcactgaa actgtcatctgtgaccgcagccgacaccgccgtgtactattgcgctaagcattacta ttatggcgggagctacgcaatggattactggggacagggtactctggtcaccgtgt ccagccaccaccatcatcaccatcaccat
103101 CAR1 可溶性 scFv - aa	69	**MALPVTALLLPLALLLHAARP**eivmtqspatlslspgeratls crasqdiskylnwyqqkpgqaprlliyhtsrlhsgiparfsgsgsgtdytltisslq pedfavyfcqqgntlpytfgqgtkleikggggsggggsggggsqvqlqesgpg lvkpsetlsltctvsgvslpdygvswirqppgkglewigviwgsettyyssslks rvtiskdnsknqvslklssvtaadtavyycakhyyyggsyamdywgqgtlvt vss**hhhhhhhh**
104875 CAR 1 - 完整 - nt	81	atggccctccctgtcaccgccctgctgcttccgctggctcttctgctccacgccgct cggcccgaaattgtgatgacccagtcacccgccactcttagcctttcacccggtga gcgcgcaaccctgtcttgcagagcctcccaagacatctcaaaataccttaattggta tcaacagaagcccggacaggctcctcgccttctgatctaccacaccagccggctc cattctggaatccctgccaggttcagcggtagcggatctgggaccgactacaccct cactatcagctcactgcagccagaggacttcgctgtctatttctgtcagcaagggaa caccctgccctacacctttggacagggcaccaagctcgagattaaaggtggaggt ggcagcggaggaggtgggtccggcggtggaggaagccaggtccaactccaag aaagcggaccgggtcttgtgaagccatcagaaactctttcactgacttgtactgtga gcggagtgtctctccccgattacggggtgtcttggatcagacagccaccggggaa gggtctggaatggattggagtgatttggggctctgagactacttactactcttcatcc ctcaagtcacgcgtcaccatctcaaaggacaactctaagaatcaggtgtcactgaa actgtcatctgtgaccgcagccgacaccgccgtgtactattgcgctaagcattacta ttatggcgggagctacgcaatggattactggggacagggtactctggtcaccgtgt ccagcaccactaccccagcaccgaggccacccaccccggctcctaccatcgcct

		cccagcctctgtccctgcgtccggaggcatgtagacccgcagctggtggggccg tgcatacccggggtcttgacttcgcctgcgatatctacatttgggcccctctggctg gtacttgcggggtcctgctgctttcactcgtgatcactctttactgtaagcgcggtcg gaagaagctgctgtacatctttaagcaacccttcatgaggcctgtgcagactactca agaggaggacggctgttcatgccggttcccagaggaggaggaaggcggctgcg aactgcgcgtgaaattcagccgcagcgcagatgctccagcctacaagcaggggc agaaccagctctacaacgaactcaatcttggtcggagagaggagtacgacgtgct ggacaagcggagaggacgggacccagaaatgggcgggaagccgcgcagaaa gaatccccaagagggcctgtacaacgagctccaaaaggataagatggcagaag cctatagcgagattggtatgaaaggggaacgcagaagaggcaaaggccacgac ggactgtaccagggactcagcaccgccaccaaggacacctatgacgctcttcac atgcaggccctgccgcctcgg
104875 CAR 1 - 完整 - aa	93	MALPVTALLLPLALLLHAARPeivmtqspatlslspgeratlsc**r** **asqdiskyln**wyqqkpgqaprlliy**htsrlhs**giparfsgsgsgtdytltisslq pedfavyfc**qqgntlpyt**fgqgtkleikggggsggggsggggsqvqlqesgp glvkpsetlsltctvsgvslp**dygvs**wirqppgkglewig**viwgsettyysssl** **ks**rvtiskdnsknqvslklssvtaadtavyycak**hyyyggsyamdy**wgqgtl vtvsstttpaprpptpaptiasqplslrpeacrpaaggavhtrgldfacdiyiwapl agtcgvlllslvitlyckrgrkkllyifkqpfmrpvqttqeedgcscrfpeeeegg celrvkfsrsadapaykqgqnqlynelnlgrreeydvldkrrgrdpemggkpr rknpqeglynelqkdkmaeayseigmkgerrrgkghdglyqglstatkdtyd alhmqalppr
CAR 2		
CAR2 scFv結構域	46	eivmtqspatlslspgeratlscrasqdiskylnwyqqkpgqaprlliyhtsrlhs giparfsgsgsgtdytltisslqpedfavyfcqqgntlpytfgqgtkleikggggs ggggsggggsqvqlqesgpglvkpsetlsltctvsgvslpdygvswirqppgk glewigviwgsettyyqsslksrvtiskdnsknqvslklssvtaadtavyycakh yyyggsyamdywgqgtlvtvss
103102 CAR2 -	58	atggccctccctgtcaccgccctgctgcttccgctggctcttctgctccacgccgct cggcccgaaattgtgatgacccagtcacccgccactcttagcctttcacccggtga

可溶性 scFv - nt		gcgcgcaaccctgtcttgcagagcctcccaagacatctcaaaataccttaattggta tcaacagaagcccggacaggctcctcgccttctgatctaccacaccagccggctc cattctggaatccctgccaggttcagcggtagcggatctgggaccgactacaccct cactatcagctcactgcagccagaggacttcgctgtctatttctgtcagcaagggaa caccctgccctacacctttggacagggcaccaagctcgagattaaaggtggaggt ggcagcggaggaggtgggtccggcggtggaggaagccaggtccaactccaag aaagcggaccgggtcttgtgaagccatcagaaactctttcactgacttgtactgtga gcggagtgtctctccccgattacggggtgtcttggatcagacagccaccggggaa gggtctggaatggattggagtgatttggggctctgagactacttactaccaatcatc cctcaagtcacgcgtcaccatctcaaaggacaactctaagaatcaggtgtcactga aactgtcatctgtgaccgcagccgacaccgccgtgtactattgcgctaagcattact attatggcgggagctacgcaatggattactggggacagggtactctggtcaccgt gtccagccaccaccatcatcaccatcaccat
103102 CAR2 - 可溶性 scFv - aa	70	**MALPVTALLLPLALLLHAARP**eivmtqspatlslspgeratls crasqdiskylnwyqqkpgqaprlliyhtsrlhsgiparfsgsgsgtdytltisslq pedfavyfcqqgntlpytfgqgtkleikggggsggggsggggsqvqlqesgpg lvkpsetlsltctvsgvslpdygvswirqppgkglewigviwgsettyyqsslks rvtiskdnsknqvslklssvtaadtavyycakhyyyggsyamdywgqgtlvt vss**hhhhhhhh**
104876 CAR 2 - 完整 - nt	82	atggccctccctgtcaccgccctgctgcttccgctggctcttctgctccacgccgct cggcccgaaattgtgatgacccagtcacccgccactcttagcctttcacccggtga gcgcgcaaccctgtcttgcagagcctcccaagacatctcaaaataccttaattggta tcaacagaagcccggacaggctcctcgccttctgatctaccacaccagccggctc cattctggaatccctgccaggttcagcggtagcggatctgggaccgactacaccct cactatcagctcactgcagccagaggacttcgctgtctatttctgtcagcaagggaa caccctgccctacacctttggacagggcaccaagctcgagattaaaggtggaggt ggcagcggaggaggtgggtccggcggtggaggaagccaggtccaactccaag aaagcggaccgggtcttgtgaagccatcagaaactctttcactgacttgtactgtga gcggagtgtctctccccgattacggggtgtcttggatcagacagccaccggggaa gggtctggaatggattggagtgatttggggctctgagactacttactaccaatcatc cctcaagtcacgcgtcaccatctcaaaggacaactctaagaatcaggtgtcactga

		aactgtcatctgtgaccgcagccgacaccgccgtgtactattgcgctaagcattact attatggcgggagctacgcaatggattactggggacagggtactctggtcaccgt gtccagcaccactaccccagcaccgaggccacccaccccggctcctaccatcgc ctcccagcctctgtccctgcgtccggaggcatgtagacccgcagctggtggggc cgtgcatacccggggtcttgacttcgcctgcgatatctacatttgggcccctctggc tggtacttgcggggtcctgctgctttcactcgtgatcactctttactgtaagcgcggt cggaagaagctgctgtacatctttaagcaacccttcatgaggcctgtgcagactact caagaggaggacggctgttcatgccggttcccagaggaggaggaaggcggctg cgaactgcgcgtgaaattcagccgcagcgcagatgctccagcctacaagcaggg gcagaaccagctctacaacgaactcaatcttggtcggagagaggagtacgacgt gctggacaagcggagaggacgggacccagaaatgggcgggaagccgcgcag aaagaatccccaagagggcctgtacaacgagctccaaaaggataagatggcag aagcctatagcgagattggtatgaaaggggaacgcagaagaggcaaaggccac gacggactgtaccagggactcagcaccgccaccaaggacacctatgacgctctt cacatgcaggccctgccgcctcgg
104876 CAR 2 - 完整 - aa	94	MALPVTALLLPLALLLHAARPeivmtqspatlslspgeratlsc**r asqdiskyln**wyqqkpgqaprlliy**htsrlhs**giparfsgsgsgtdytltisslq pedfavyfc**qqgntlpyt**fgqgtkleikggggsggggsggggsqvqlqesgp glvkpsetlsltctvsgvslp**dygvs**wirqppgkglewig**viwgsettyyqssl ks**rvtiskdnsknqvslklssvtaadtavyycak**hyyyggsyamdy**wgqgtl vtvsstttpaprpptpaptiasqplslrpeacrpaaggavhtrgldfacdiyiwapl agtcgvlllslvitlyckrgrkkllyifkqpfmrpvqttqeedgcscrfpeeeegg celrvkfsrsadapaykqgqnqlynelnlgrreeydvldkrrgrdpemggkpr rknpqeglynelqkdkmaeayseigmkgerrrgkghdglyqglstatkdtyd alhmqalppr
CAR 3		
CAR3 scFv結構域	47	qvqlqesgpglvkpsetlsltctvsgvslpdygvswirqppgkglewigviwg settyyssslksrvtiskdnsknqvslklssvtaadtavyycakhyyyggsyam dywgqgtlvtvssggggsggggsggggseivmtqspatlslspgeratlscras qdiskylnwyqqkpgqaprlliyhtsrlhsgiparfsgsgsgtdytltisslqpedf avyfcqqgntlpytfgqgtkleik

103104 CAR 3 - 可溶性 scFv - nt	59	atggctctgcccgtgaccgcactcctcctgccactggctctgctgcttcacgccgct cgcccacaagtccagcttcaagaatcagggcctggtctggtgaagccatctgaga ctctgtccctcacttgcaccgtgagcggagtgtccctcccagactacggagtgagc tggattagacagcctcccggaaagggactggagtggatcggagtgatttggggta gcgaaaccacttactattcatcttccctgaagtcacgggtcaccatttcaaaggata actcaaagaatcaagtgagcctcaagctctcatcagtcaccgccgctgacaccgc cgtgtattactgtgccaagcattactactatggagggtcctacgccatggactactg gggccagggaactctggtcactgtgtcatctggtggaggaggtagcggaggagg cgggagcggtggaggtggctccgaaatcgtgatgacccagagccctgcaaccct gtccctttctcccggggaacgggctacccttttcttgtcgggcatcacaagatatctc aaaatacctcaattggtatcaacagaagccgggacaggcccctaggcttcttatct accacacctctcgcctgcatagcgggattcccgcacgctttagcgggtctggaag cgggaccgactacactctgaccatctcatctctccagcccgaggacttcgccgtct acttctgccagcagggtaacaccctgccgtacaccttcggccagggcaccaagct tgagatcaaacatcaccaccatcatcaccatcac
103104 CAR 3 - 可溶性 scFv - aa	71	**MALPVTALLLPLALLLHAARP**qvqlqesgpglvkpsetlslt ctvsgvslpdygvswirqppgkglewigviwgsettyyssslksrvtiskdnsk nqvslklssvtaadtavyycakhyyyggsyamdywgqgtlvtvssggggsg gggsggggseivmtqspatlslspgeratlscrasqdiskylnwyqqkpgqapr lliyhtsrlhsgiparfsgsgsgtdytltisslqpedfavyfcqqgntlpytfgqgtkl eik**hhhhhhhh**
104877 CAR 3 - 完整 - nt	83	atggctctgcccgtgaccgcactcctcctgccactggctctgctgcttcacgccgct cgcccacaagtccagcttcaagaatcagggcctggtctggtgaagccatctgaga ctctgtccctcacttgcaccgtgagcggagtgtccctcccagactacggagtgagc tggattagacagcctcccggaaagggactggagtggatcggagtgatttggggta gcgaaaccacttactattcatcttccctgaagtcacgggtcaccatttcaaaggata actcaaagaatcaagtgagcctcaagctctcatcagtcaccgccgctgacaccgc cgtgtattactgtgccaagcattactactatggagggtcctacgccatggactactg gggccagggaactctggtcactgtgtcatctggtggaggaggtagcggaggagg cgggagcggtggaggtggctccgaaatcgtgatgacccagagccctgcaaccct gtccctttctcccggggaacgggctacccttttcttgtcgggcatcacaagatatctc

		aaaatacctcaattggtatcaacagaagccgggacaggcccctaggcttcttatct accacacctctcgcctgcatagcgggattcccgcacgctttagcgggtctggaag cgggaccgactacactctgaccatctcatctctccagcccgaggacttcgccgtct acttctgccagcagggtaacaccctgccgtacaccttcggccagggcaccaagct tgagatcaaaaccactactcccgctccaaggccacccacccctgccccgaccatc gcctctcagccgctttccctgcgtccggaggcatgtagacccgcagctggtgggg ccgtgcatacccggggtcttgacttcgcctgcgatatctacatttgggcccctctgg ctggtacttgcggggtcctgctgctttcactcgtgatcactctttactgtaagcgcgg tcggaagaagctgctgtacatctttaagcaacccttcatgaggcctgtgcagactac tcaagaggaggacggctgttcatgccggttcccagaggaggaggaaggcggct gcgaactgcgcgtgaaattcagccgcagcgcagatgctccagcctacaagcagg ggcagaaccagctctacaacgaactcaatcttggtcggagagaggagtacgacg tgctggacaagcggagaggacgggacccagaaatgggcgggaagccgcgca gaaagaatccccaagagggcctgtacaacgagctccaaaaggataagatggca gaagcctatagcgagattggtatgaaaggggaacgcagaagaggcaaaggcca cgacggactgtaccagggactcagcaccgccaccaaggacacctatgacgctct tcacatgcaggccctgccgcctcgg
104877 CAR 3 - 完整 - aa	95	MALPVTALLLPLALLLHAARPqvqlqesgpglvkpsetlsltctv sgvslp**dygvs**wirqppgkglewig**viwgsettyyssslks**rvtiskdnsknq vslklssvtaadtavyycak**hyyyggsyamdy**wgqgtlvtvssggggsggg gsggggseivmtqspatlslspgeratlsc**rasqdiskyln**wyqqkpgqaprll iy**htsrlhs**giparfsgsgsgtdytltisslqpedfavyfc**qqgntlpyt**fgqgtk leiktttpaprpptpaptiasqplslrpeacrpaaggavhtrgldfacdiyiwapla gtcgvlllslvitlyckrgrkkllyifkqpfmrpvqttqeedgcscrfpeeeeggc elrvkfsrsadapaykqgqnqlynelnlgrreeydvldkrrgrdpemggkprr knpqeglynelqkdkmaeayseigmkgerrrgkghdglyqglstatkdtyda lhmqalppr
CAR 4		
CAR4 scFv結構域	48	qvqlqesgpglvkpsetlsltctvsgvslpdygvswirqppgkglewigviwg settyyqsslksrvtiskdnsknqvslklssvtaadtavyycakhyyyggsyam dywgqgtlvtvssggggsggggsggggseivmtqspatlslspgeratlscras

		qdiskylnwyqqkpgqaprlliyhtsrlhsgiparfsgsgsgtdytltisslqpedf avyfcqqgntlpytfgqgtkleik
103106 CAR4 - 可溶性 scFv - nt	60	atggctctgcccgtgaccgcactcctcctgccactggctctgctgcttcacgccgct cgcccacaagtccagcttcaagaatcagggcctggtctggtgaagccatctgaga ctctgtccctcacttgcaccgtgagcggagtgtccctcccagactacggagtgagc tggattagacagcctcccggaaagggactggagtggatcggagtgatttggggta gcgaaaccacttactatcaatcttccctgaagtcacgggtcaccatttcaaaggata actcaaagaatcaagtgagcctcaagctctcatcagtcaccgccgctgacaccgc cgtgtattactgtgccaagcattactactatggagggtcctacgccatggactactg gggccagggaactctggtcactgtgtcatctggtggaggaggtagcggaggagg cgggagcggtggaggtggctccgaaatcgtgatgacccagagccctgcaaccct gtccctttctcccggggaacgggctacccttttcttgtcgggcatcacaagatatctc aaaatacctcaattggtatcaacagaagccgggacaggcccctaggcttcttatct accacacctctcgcctgcatagcgggattcccgcacgctttagcgggtctggaag cgggaccgactacactctgaccatctcatctctccagcccgaggacttcgccgtct acttctgccagcagggtaacaccctgccgtacaccttcggccagggcaccaagct tgagatcaaacatcaccaccatcatcaccatcac
103106 CAR4 - 可溶性 scFv -aa	72	**MALPVTALLLPLALLLHAARP**qvqlqesgpglvkpsetlslt ctvsgvslpdygvswirqppgkglewigviwgsettyyqsslksrvtiskdnsk nqvslklssvtaadtavyycakhyyyggsyamdywgqgtlvtvssggggsg gggsggggseivmtqspatlslspgeratlscrasqdiskylnwyqqkpgqapr lliyhtsrlhsgiparfsgsgsgtdytltisslqpedfavyfcqqgntlpytfgqgtkl eik**hhhhhhhh**
104878 CAR 4 - 完整 - nt	84	atggctctgcccgtgaccgcactcctcctgccactggctctgctgcttcacgccgct cgcccacaagtccagcttcaagaatcagggcctggtctggtgaagccatctgaga ctctgtccctcacttgcaccgtgagcggagtgtccctcccagactacggagtgagc tggattagacagcctcccggaaagggactggagtggatcggagtgatttggggta gcgaaaccacttactatcaatcttccctgaagtcacgggtcaccatttcaaaggata actcaaagaatcaagtgagcctcaagctctcatcagtcaccgccgctgacaccgc cgtgtattactgtgccaagcattactactatggagggtcctacgccatggactactg gggccagggaactctggtcactgtgtcatctggtggaggaggtagcggaggagg

		cgggagcggtggaggtggctccgaaatcgtgatgacccagagccctgcaaccct gtccctttctcccggggaacgggctacccttttcttgtcgggcatcacaagatatctc aaaatacctcaattggtatcaacagaagccgggacaggcccctaggcttcttatct accacacctctcgcctgcatagcgggattcccgcacgctttagcgggtctggaag cgggaccgactacactctgaccatctcatctctccagcccgaggacttcgccgtct acttctgccagcagggtaacaccctgccgtacaccttcggccagggcaccaagct tgagatcaaaaccactactcccgctccaaggccacccacccctgccccgaccatc gcctctcagccgctttccctgcgtccggaggcatgtagacccgcagctggtgggg ccgtgcatacccggggtcttgacttcgcctgcgatatctacatttgggcccctctgg ctggtacttgcggggtcctgctgctttcactcgtgatcactctttactgtaagcgcgg tcggaagaagctgctgtacatctttaagcaacccttcatgaggcctgtgcagactac tcaagaggaggacggctgttcatgccggttcccagaggaggaggaaggcggct gcgaactgcgcgtgaaattcagccgcagcgcagatgctccagcctacaagcagg ggcagaaccagctctacaacgaactcaatcttggtcggagagaggagtacgacg tgctggacaagcggagaggacgggacccagaaatgggcgggaagccgcgca gaaagaatccccaagagggcctgtacaacgagctccaaaaggataagatggca gaagcctatagcgagattggtatgaaaggggaacgcagaagaggcaaaggcca cgacggactgtaccagggactcagcaccgccaccaaggacacctatgacgctct tcacatgcaggccctgccgcctcgg
104878 CAR 4 - 完整 - aa	96	MALPVTALLLPLALLLHAARPqvqlqesgpglvkpsetlsltctv sgvslp**dygvs**wirqppgkglewig**viwgsettyyqsslks**rvtiskdnskn qvslklssvtaadtavyycak**hyyyggsyamdy**wgqgtlvtvssggggsgg ggsggggseivmtqspatlslspgeratlsc**rasqdiskyln**wyqqkpgqapr lliy**htsrlhs**giparfsgsgsgtdytltisslqpedfavyfc**qqgntlpyt**fgqgt kleikttpaprpptpaptiasqplslrpeacrpaaggavhtrgldfacdiyiwapl agtcgvlllslvitlyckrgrkkllyifkqpfmrpvqttqeedgcscrfpeeeegg celrvkfsrsadapaykqgqnqlynelnlgrreeydvldkrrgrdpemggkpr rknpqeglynelqkdkmaeayseigmkgerrrgkghdglyqglstatkdtyd alhmqalppr
CAR 5		
CAR5	49	eivmtqspatlslspgeratlscrasqdiskylnwyqqkpgqaprlliyhtsrlhs

scFv結構域		giparfsgsgsgtdytltisslqpedfavyfcqqgntlpytfgqgtkleikggggs ggggsggggsggggsqvqlqesgpglvkpsetlsltctvsgvslpdygvswir qppgkglewigviwgsettyyssslksrvtiskdnsknqvslklssvtaadtavy ycakhyyyggsyamdywgqgtlvtvss
99789 CAR5 - 可溶性 scFv - nt	61	atggccctcccagtgaccgctctgctgctgcctctcgcacttcttctccatgccgctc ggcctgagatcgtcatgacccaaagccccgctaccctgtccctgtcacccggcga gagggcaacccctttcatgcagggccagccaggacatttctaagtacctcaactggt atcagcagaagccagggcaggctcctcgcctgctgatctaccacaccagccgcc tccacagcggtatccccgccagattttccgggagcgggtctggaaccgactacac cctcaccatctcttctctgcagcccgaggatttcgccgtctatttctgccagcaggg gaatactctgccgtacaccttcggtcaaggtaccaagctggaaatcaagggaggc ggaggatcaggcggtggcggaagcggaggaggtggctccggaggaggaggtt cccaagtgcagcttcaagaatcaggacccggacttgtgaagccatcagaaaccct ctccctgacttgtaccgtgtccggtgtgagcctccccgactacggagtctcttggat tcgccagcctccggggaagggtcttgaatggattggggtgatttggggatcagag actacttactactcttcatcacttaagtcacgggtcaccatcagcaaagataatagca agaaccaagtgtcacttaagctgtcatctgtgaccgccgctgacaccgccgtgtac tattgtgccaaacattactattacggagggtcttatgctatggactactggggacag gggaccctggtgactgtctctagccatcaccatcaccaccatcatcac
99789 CAR5 - 可溶性 scFv -aa	73	**MALPVTALLLPLALLLHAARP**eivmtqspatlslspgeratls crasqdiskylnwyqqkpgqaprlliyhtsrlhsgiparfsgsgsgtdytltisslq pedfavyfcqqgntlpytfgqgtkleikggggsggggsggggsggggsqvql qesgpglvkpsetlsltctvsgvslpdygvswirqppgkglewigviwgsetty yssslksrvtiskdnsknqvslklssvtaadtavyycakhyyyggsyamdyw gqgtlvtvss**hhhhhhhh**
104879 CAR 5 - 完整 - nt	85	atggccctccctgtcaccgccctgctgcttccgctggctcttctgctccacgccgct cggcccgaaattgtgatgacccagtcacccgccactcttagcctttcacccggtga gcgcgcaaccctgtcttgcagagcctcccaagacatctcaaaataccttaattggta tcaacagaagcccggacaggctcctcgccttctgatctaccacaccagccggctc cattctggaatccctgccaggttcagcggtagcggatctgggaccgactacaccct cactatcagctcactgcagccagaggacttcgctgtctatttctgtcagcaagggaa

		caccctgccctacacctttggacagggcaccaagctcgagattaaaggtggaggt ggcagcggaggaggtgggtccggcggtggaggaagcggcggaggcgggag ccaggtccaactccaagaaagcggaccgggtcttgtgaagccatcagaaactctt tcactgacttgtactgtgagcggagtgtctctccccgattacggggtgtcttggatca gacagccaccggggaagggtctggaatggattggagtgatttggggctctgaga ctacttactactcttcatccctcaagtcacgcgtcaccatctcaaaggacaactctaa gaatcaggtgtcactgaaactgtcatctgtgaccgcagccgacaccgccgtgtact attgcgctaagcattactattatggcgggagctacgcaatggattactggggacag ggtactctggtcaccgtgtccagcaccactaccccagcaccgaggccacccacc ccggctcctaccatcgcctcccagcctctgtccctgcgtccggaggcatgtagac ccgcagctggtggggccgtgcatacccggggtcttgacttcgcctgcgatatctac atttgggcccctctggctggtacttgcggggtcctgctgctttcactcgtgatcactc tttactgtaagcgcggtcggaagaagctgctgtacatctttaagcaacccttcatga ggcctgtgcagactactcaagaggaggacggctgttcatgccggttcccagagg aggaggaaggcggctgcgaactgcgcgtgaaattcagccgcagcgcagatgct ccagcctacaagcaggggcagaaccagctctacaacgaactcaatcttggtcgg agagaggagtacgacgtgctggacaagcggagaggacgggacccagaaatgg gcgggaagccgcgcagaaagaatccccaagagggcctgtacaacgagctcca aaaggataagatggcagaagcctatagcgagattggtatgaaaggggaacgcag aagaggcaaaggccacgacggactgtaccagggactcagcaccgccaccaag gacacctatgacgctcttcacatgcaggccctgccgcctcgg
104879 CAR 5 - 完整 - aa	97	MALPVTALLLPLALLLHAARPeivmtqspatlslspgeratlsc**r** **asqdiskyln**wyqqkpgqaprlliy**htsrlhs**giparfsgsgsgtdytltisslq pedfavyfc**qqgntlpyt**fgqgtkleikggggsggggsggggsggggsqvql qesgpglvkpsetlsltctvsgvslp**dygvs**wirqppgkglewig**viwgsetty** **yssslks**rvtiskdnsknqvslklssvtaadtavyycak**hyyyggsyamdy**w gqgtlvtvsstttpaprpptpaptiasqplslrpeacrpaaggavhtrgldfacdiy iwaplagtcgvlllslvitlyckrgrkkllyifkqpfmrpvqttqeedgcscrfpee eeggcelrvkfsrsadapaykqgqnqlynelnlgrreeydvldkrrgrdpemg gkprrknpqeglynelqkdkmaeayseigmkgerrrgkghdglyqglstatk dtydalhmqalppr

CAR 6		
CAR6 scFv結構域	50	eivmtqspatlslspgeratlscrasqdiskylnwyqqkpgqaprlliyhtsrlhs giparfsgsgsgtdytltisslqpedfavyfcqqgntlpytfgqgtkleikggggs ggggsggggsggggsqvqlqesgpglvkpsetlsltctvsgvslpdygvswir qppgkglewigviwgsettyyqsslksrvtiskdnsknqvslklssvtaadtav yycakhyyyggsyamdywgqgtlvtvss
99790 CAR6 - 可溶性 scFv - nt	62	atggccctcccagtgaccgctctgctgctgcctctcgcacttcttctccatgccgctc ggcctgagatcgtcatgacccaaagccccgctaccctgtccctgtcacccggcga gagggcaacccctttcatgcagggccagccaggacatttctaagtacctcaactggt atcagcagaagccagggcaggctcctcgcctgctgatctaccacaccagccgcc tccacagcggtatccccgccagattttccgggagcgggtctggaaccgactacac cctcaccatctcttctctgcagcccgaggatttcgccgtctatttctgccagcaggg gaatactctgccgtacaccttcggtcaaggtaccaagctggaaatcaagggaggc ggaggatcaggcggtggcggaagcggaggaggtggctccggaggaggaggtt cccaagtgcagcttcaagaatcaggacccggacttgtgaagccatcagaaaccct ctccctgacttgtaccgtgtccggtgtgagcctccccgactacggagtctcttggat tcgccagcctccggggaagggtcttgaatggattggggtgatttggggatcagag actacttactaccagtcatcacttaagtcacgggtcaccatcagcaaagataatagc aagaaccaagtgtcacttaagctgtcatctgtgaccgccgctgacaccgccgtgta ctattgtgccaaacattactattacggagggtcttatgctatggactactggggaca ggggaccctggtgactgtctctagccatcaccatcaccaccatcatcac
99790 CAR6 - 可溶性 scFv - aa	74	**MALPVTALLLPLALLLHAARP**eivmtqspatlslspgeratls crasqdiskylnwyqqkpgqaprlliyhtsrlhsgiparfsgsgsgtdytltisslq pedfavyfcqqgntlpytfgqgtkleikggggsggggsggggsggggsqvql qesgpglvkpsetlsltctvsgvslpdygvswirqppgkglewigviwgsetty yqsslksrvtiskdnsknqvslklssvtaadtavyycakhyyyggsyamdyw gqgtlvtvss**hhhhhhhh**
104880 CAR6 - 完整- nt	86	atggccctccctgtcaccgccctgctgcttccgctggctcttctgctccacgccgct cggcccgaaattgtgatgacccagtcacccgccactcttagcctttcacccggtga gcgcgcaaccctgtcttgcagagcctcccaagacatctcaaaataccttaattggta

		tcaacagaagcccggacaggctcctcgccttctgatctaccacaccagccggctc cattctggaatccctgccaggttcagcggtagcggatctgggaccgactacaccct cactatcagctcactgcagccagaggacttcgctgtctatttctgtcagcaagggaa caccctgccctacacctttggacagggcaccaagctcgagattaaaggtggaggt ggcagcggaggaggtgggtccggcggtggaggaagcggaggcggagggag ccaggtccaactccaagaaagcggaccgggtcttgtgaagccatcagaaactctt tcactgacttgtactgtgagcggagtgtctctccccgattacggggtgtcttggatca gacagccaccggggaagggtctggaatggattggagtgatttggggctctgaga ctacttactaccaatcatccctcaagtcacgcgtcaccatctcaaaggacaactcta agaatcaggtgtcactgaaactgtcatctgtgaccgcagccgacaccgccgtgta ctattgcgctaagcattactattatggcgggagctacgcaatggattactggggaca gggtactctggtcaccgtgtccagcaccactaccccagcaccgaggccacccac cccggctcctaccatcgcctcccagcctctgtccctgcgtccggaggcatgtaga cccgcagctggtggggccgtgcatacccggggtcttgacttcgcctgcgatatcta catttgggcccctctggctggtacttgcggggtcctgctgctttcactcgtgatcact ctttactgtaagcgcggtcggaagaagctgctgtacatctttaagcaacccttcatg aggcctgtgcagactactcaagaggaggacggctgttcatgccggttcccagag gaggaggaaggcggctgcgaactgcgcgtgaaattcagccgcagcgcagatgc tccagcctacaagcaggggcagaaccagctctacaacgaactcaatcttggtcgg agagaggagtacgacgtgctggacaagcggagaggacgggacccagaaatgg gcgggaagccgcgcagaaagaatccccaagagggcctgtacaacgagctcca aaaggataagatggcagaagcctatagcgagattggtatgaaaggggaacgcag aagaggcaaaggccacgacggactgtaccagggactcagcaccgccaccaag gacacctatgacgctcttcacatgcaggccctgccgcctcgg
104880 CAR6 - 完整- aa	98	MALPVTALLLPLALLLHAARPeivmtqspatlslspgeratlsc**r** **asqdiskyln**wyqqkpgqaprlliy**htsrlhs**giparfsgsgsgtdytltisslq pedfavyfc**qqgntlpyt**fgqgtkleikggggsggggsggggsggggsqvql qesgpglvkpsetlsltctvsgvslp**dygvs**wirqppgkglewig**viwgsetty** **yqsslks**rvtiskdnsknqvslklssvtaadtavyycak**hyyyggsyamdy** wgqgtlvtvsstttpaprpptpaptiasqplslrpeacrpaaggavhtrgldfacdi yiwaplagtcgvlllslvitlyckrgrkkllyifkqpfmrpvqttqeedgcscrfp

		eeeeggcelrvkfsrsadapaykqgqnqlynelnlgrreeydvldkrrgrdpe mggkprrknpqeglynelqkdkmaeayseigmkgerrrgkghdglyqglst atkdtydalhmqalppr
CAR 7		
CAR7 scFv結構域	51	qvqlqesgpglvkpsetlsltctvsgvslpdygvswirqppgkglewigviwg settyyssslksrvtiskdnsknqvslklssvtaadtavyycakhyyyggsyam dywgqgtlvtvssggggsggggsggggsggggseivmtqspatlslspgerat lscrasqdiskylnwyqqkpgqaprlliyhtsrlhsgiparfsgsgsgtdytltissl qpedfavyfcqqgntlpytfgqgtkleik
100796 CAR7 - 可溶性 scFv - nt	63	atggcactgcctgtcactgccctcctgctgcctctggccctccttctgcatgccgcc aggccccaagtccagctgcaagagtcaggacccggactggtgaagccgtctga gactctctcactgacttgtaccgtcagcggcgtgtccctccccgactacggagtgt catggatccgccaacctcccgggaaagggcttgaatggattggtgtcatctgggg ttctgaaaccacctactactcatcttccctgaagtccagggtgaccatcagcaagga taattccaagaaccaggtcagccttaagctgtcatctgtgaccgctgctgacaccg ccgtgtattactgcgccaagcactactattacggaggaagctacgctatggactatt ggggacagggcactctcgtgactgtgagcagcggcggtggagggtctggaggt ggaggatccggtggtggtgggtcaggcggaggagggagcgagattgtgatgac tcagtcaccagccacccttctctttcacccggcgagagagcaaccctgagctgta gagccagccaggacatttctaagtacctcaactggtatcagcaaaaaccggggca ggcccctcgcctcctgatctaccatacctcacgccttcactctggtatccccgctcg gtttagcggatcaggatctggtaccgactacactctgaccatttccagcctgcagcc agaagatttcgcagtgtatttctgccagcagggcaataccttccttacaccttcggt cagggaaccaagctcgaaatcaagcaccatcaccatcatcaccaccat
100796 CAR7 - 可溶性 scFv - aa	75	**MALPVTALLLPLALLLHAARP**qvqlqesgpglvkpsetlslt ctvsgvslpdygvswirqppgkglewigviwgsettyyssslksrvtiskdnsk nqvslklssvtaadtavyycakhyyyggsyamdywgqgtlvtvssggggsg gggsggggsggggseivmtqspatlslspgeratlscrasqdiskylnwyqqk pgqaprlliyhtsrlhsgiparfsgsgsgtdytltisslqpedfavyfcqqgntlpyt fgqgtkleik**hhhhhhhh**

104881 CAR 7 完整- nt	87	atggctctgcccgtgaccgcactcctcctgccactggctctgctgcttcacgccgct cgcccacaagtccagcttcaagaatcagggcctggtctggtgaagccatctgaga ctctgtccctcacttgcaccgtgagcggagtgtccctcccagactacggagtgagc tggattagacagcctcccggaaagggactggagtggatcggagtgatttggggta gcgaaaccacttactattcatcttccctgaagtcacgggtcaccatttcaaaggata actcaaagaatcaagtgagcctcaagctctcatcagtcaccgccgctgacaccgc cgtgtattactgtgccaagcattactactatggagggtcctacgccatggactactg gggccagggaactctggtcactgtgtcatctggtggaggaggtagcggaggagg cgggagcggtggaggtggctccggaggtggcggaagcgaaatcgtgatgacc cagagccctgcaaccctgtccctttctcccggggaacgggctacccttttcttgtcg ggcatcacaagatatctcaaaatacctcaattggtatcaacagaagccgggacag gcccctaggcttcttatctaccacacctctcgcctgcatagcgggattcccgcacg ctttagcgggtctggaagcgggaccgactacactctgaccatctcatctctccagc ccgaggacttcgccgtctacttctgccagcagggtaacaccctgccgtacaccttc ggccagggcaccaagcttgagatcaaaaccactactcccgctccaaggccaccc acccctgccccgaccatcgcctctcagccgctttccctgcgtccggaggcatgta gacccgcagctggtggggccgtgcatacccggggtcttgacttcgcctgcgatat ctacatttgggcccctctggctggtacttgcggggtcctgctgctttcactcgtgatc actctttactgtaagcgcggtcggaagaagctgctgtacatctttaagcaacccttc atgaggcctgtgcagactactcaagaggaggacggctgttcatgccggttcccag aggaggaggaaggcggctgcgaactgcgcgtgaaattcagccgcagcgcagat gctccagcctacaagcaggggcagaaccagctctacaacgaactcaatcttggtc ggagagaggagtacgacgtgctggacaagcggagaggacgggacccagaaat gggcgggaagccgcgcagaaagaatccccaagagggcctgtacaacgagctc caaaaggataagatggcagaagcctatagcgagattggtatgaaaggggaacgc agaagaggcaaaggccacgacggactgtaccagggactcagcaccgccacca aggacacctatgacgctcttcacatgcaggccctgccgcctcgg
104881 CAR 7 完整- aa	99	MALPVTALLLPLALLLHAARPqvqlqesgpglvkpsetlsltctv sgvslp**dygvs**wirqppgkglewig**viwgsettyyssslks**rvtiskdnsknq vslklssvtaadtavyycak**hyyyggsyamdy**wgqgtlvtvssggggsggg gsggggsggggseivmtqspatlslspgeratlsc**rasqdiskyln**wyqqkpg

		qaprlliy**<u>htsrlhs</u>**giparfsgsgsgtdytltisslqpedfavyfc**<u>qqgntlpyt</u>**f gqgtkleiktttpaprpptpaptiasqplslrpeacrpaaggavhtrgldfacdiyi waplagtcgvlllslvitlyckrgrkkllyifkqpfmrpvqttqeedgcscrfpee eeggcelrvkfsrsadapaykqgqnqlynelnlgrreeydvldkrrgrdpemg gkprrknpqeglynelqkdkmaeayseigmkgerrrgkghdglyqglstatk dtydalhmqalppr
CAR 8		
CAR8 scFv結構域	52	qvqlqesgpglvkpsetlsltctvsgvslpdygvswirqppgkglewigviwg settyyqsslksrvtiskdnsknqvslklssvtaadtavyycakhyyyggsyam dywgqgtlvtvssggggsggggsggggsggggseivmtqspatlslspgerat lscrasqdiskylnwyqqkpgqaprlliyhtsrlhsgiparfsgsgsgtdytltissl qpedfavyfcqqgntlpytfgqgtkleik
100798 CAR8 - 可溶性 scFv - nt	64	atggcactgcctgtcactgccctcctgctgcctctggccctccttctgcatgccgcc aggccccaagtccagctgcaagagtcaggacccggactggtgaagccgtctga gactctctcactgacttgtaccgtcagcggcgtgtccctccccgactacggagtgt catggatccgccaacctcccgggaaagggcttgaatggattggtgtcatctgggg ttctgaaaccacctactaccagtcttccctgaagtccagggtgaccatcagcaagg ataattccaagaaccaggtcagccttaagctgtcatctgtgaccgctgctgacacc gccgtgtattactgcgccaagcactactattacggaggaagctacgctatggacta ttggggacagggcactctcgtgactgtgagcagcggcggtggagggtctggag gtggaggatccggtggtggtgggtcaggcggaggagggagcgagattgtgatg actcagtcaccagccacccttctctttcacccggcgagagagcaaccctgagctg tagagccagccaggacatttctaagtacctcaactggtatcagcaaaaaccgggg caggcccctcgcctcctgatctaccatacctcacgccttcactctggtatccccgct cggtttagcggatcaggatctggtaccgactacactctgaccatttccagcctgca gccagaagatttcgcagtgtatttctgccagcagggcaataccttccttacaccttc ggtcagggaaccaagctcgaaatcaagcaccatcaccatcatcatcaccac
100798 CAR8 - 可溶性	76	**<u>MALPVTALLLPLALLLHAARP</u>**qvqlqesgpglvkpsetlslt ctvsgvslpdygvswirqppgkglewigviwgsettyyqsslksrvtiskdnsk nqvslklssvtaadtavyycakhyyyggsyamdywgqgtlvtvssggggsg

scFv - aa		gggsggggsggggseivmtqspatlslspgeratlscrasqdiskylnwyqqk pgqaprlliyhtsrlhsgiparfsgsgsgtdytltisslqpedfavyfcqqgntlpyt fgqgtkleik**<u>hhhhhhhh</u>**
104882 CAR 8 - 完整 - nt	88	atggctctgcccgtgaccgcactcctcctgccactggctctgctgcttcacgccgct cgcccacaagtccagcttcaagaatcagggcctggtctggtgaagccatctgaga ctctgtccctcacttgcaccgtgagcggagtgtccctcccagactacggagtgagc tggattagacagcctcccggaaagggactggagtggatcggagtgatttggggta gcgaaaccacttactatcaatcttccctgaagtcacgggtcaccatttcaaaggata actcaaagaatcaagtgagcctcaagctctcatcagtcaccgccgctgacaccgc cgtgtattactgtgccaagcattactactatggagggtcctacgccatggactactg gggccagggaactctggtcactgtgtcatctggtggaggaggtagcggaggagg cgggagcggtggaggtggctccggaggcggtgggtcagaaatcgtgatgaccc agagccctgcaaccctgtccctttctcccggggaacgggctacccttttcttgtcgg gcatcacaagatatctcaaaatacctcaattggtatcaacagaagccgggacagg cccctaggcttcttatctaccacacctctcgcctgcatagcgggattcccgcacgct ttagcgggtctggaagcgggaccgactacactctgaccatctcatctctccagccc gaggacttcgccgtctacttctgccagcagggtaacaccctgccgtacaccttcgg ccagggcaccaagcttgagatcaaaaccactactcccgctccaaggccacccac ccctgccccgaccatcgcctctcagccgctttccctgcgtccggaggcatgtaga cccgcagctggtggggccgtgcatacccggggtcttgacttcgcctgcgatatcta catttgggcccctctggctggtacttgcggggtcctgctgctttcactcgtgatcact ctttactgtaagcgcggtcggaagaagctgctgtacatctttaagcaacccttcatg aggcctgtgcagactactcaagaggaggacggctgttcatgccggttcccagag gaggaggaaggcggctgcgaactgcgcgtgaaattcagccgcagcgcagatgc tccagcctacaagcaggggcagaaccagctctacaacgaactcaatcttggtcgg agagaggagtacgacgtgctggacaagcggagaggacgggacccagaaatgg gcgggaagccgcgcagaaagaatccccaagagggcctgtacaacgagctcca aaaggataagatggcagaagcctatagcgagattggtatgaaaggggaacgcag aagaggcaaaggccacgacggactgtaccagggactcagcaccgccaccaag gacacctatgacgctcttcacatgcaggccctgccgcctcgg
104882	100	MALPVTALLLPLALLLHAARPqvqlqesgpglvkpsetlsltctv

CAR 8 - 完整 - aa		sgvslp**dygvs**wirqppgkglewig**viwgsettyyqsslks**rvtiskdnskn qvslklssvtaadtavyycak**hyyyggsyamdy**wgqgtlvtvssggggsgg ggsggggsggggseivmtqspatlslspgeratlsc**rasqdiskyln**wyqqkp gqaprlliy**htsrlhs**giparfsgsgsgtdytltisslqpedfavyfc**qqgntlpyt** fgqgtkleikttttpaprpptpaptiasqplslrpeacrpaaggavhtrgldfacdiy iwaplagtcgvlllslvitlyckrgrkkllyifkqpfmrpvqttqeedgcscrfpee eeggcelrvkfsrsadapaykqgqnqlynelnlgrreeydvldkrrgrdpemg gkprrknpqeglynelqkdkmaeayseigmkgerrrgkghdglyqglstatk dtydalhmqalppr
CAR 9		
CAR9 scFv結構域	53	eivmtqspatlslspgeratlscrasqdiskylnwyqqkpgqaprlliyhtsrlhs giparfsgsgsgtdytltisslqpedfavyfcqqgntlpytfgqgtkleikggggs ggggsggggsggggsqvqlqesgpglvkpsetlsltctvsgvslpdygvswir qppgkglewigviwgsettyynsslksrvtiskdnsknqvslklssvtaadtav yycakhyyyggsyamdywgqgtlvtvss
99789 CAR9 - 可溶性 scFv - nt	65	atggccctcccagtgaccgctctgctgctgcctctcgcacttcttctccatgccgctc ggcctgagatcgtcatgacccaaagccccgctaccctgtccctgtcacccggcga gagggcaacccttttcatgcagggccagccaggacatttctaagtacctcaactggt atcagcagaagccagggcaggctcctcgcctgctgatctaccacaccagccgcc tccacagcggtatccccgccagattttccgggagcgggtctggaaccgactacac cctcaccatctcttctctgcagcccgaggatttcgccgtctatttctgccagcaggg gaatactctgccgtacaccttcggtcaaggtaccaagctggaaatcaagggaggc ggaggatcaggcggtggcggaagcggaggaggtggctccggaggaggaggtt cccaagtgcagcttcaagaatcaggacccggacttgtgaagccatcagaaaccct ctccctgacttgtaccgtgtccggtgtgagcctccccgactacggagtctcttggat tcgccagcctccggggaagggtcttgaatggattggggtgatttggggatcagag actacttactacaattcatcacttaagtcacgggtcaccatcagcaaagataatagc aagaaccaagtgtcacttaagctgtcatctgtgaccgccgctgacaccgccgtgta ctattgtgccaaacattactattacggagggtcttatgctatggactactggggaca ggggaccctggtgactgtctctagccatcaccatcaccaccatcatcac

99789 CAR9 - 可溶性 scFv - aa	77	**MALPVTALLLPLALLLHAARP**eivmtqspatlslspgeratls crasqdiskylnwyqqkpgqaprlliyhtsrlhsgiparfsgsgsgtdytltisslq pedfavyfcqqgntlpytfgqgtkleikggggsggggsggggsggggsqvql qesgpglvkpsetlsltctvsgvslpdygvswirqppgkglewigviwgsetty ynsslksrvtiskdnsknqvslklssvtaadtavyycakhyyyggsyamdyw gqgtlvtvss**hhhhhhhh**
105974 CAR 9 - 完整 - nt	89	atggccctccctgtcaccgccctgctgcttccgctggctcttctgctccacgccgct cggcccgaaattgtgatgacccagtcacccgccactcttagcctttcacccggtga gcgcgcaaccctgtcttgcagagcctcccaagacatctcaaaataccttaattggta tcaacagaagcccggacaggctcctcgccttctgatctaccacaccagccggctc cattctggaatccctgccaggttcagcggtagcggatctgggaccgactacaccct cactatcagctcactgcagccagaggacttcgctgtctatttctgtcagcaagggaa caccctgccctacacctttggacagggcaccaagctcgagattaaaggtggaggt ggcagcggaggaggtgggtccggcggtggaggaagcggaggcggtgggagc caggtccaactccaagaaagcggaccgggtcttgtgaagccatcagaaactcttt cactgacttgtactgtgagcggagtgtctctccccgattacggggtgtcttggatca gacagccaccggggaagggtctggaatggattggagtgatttggggctctgaga ctacttactacaactcatccctcaagtcacgcgtcaccatctcaaaggacaactcta agaatcaggtgtcactgaaactgtcatctgtgaccgcagccgacaccgccgtgta ctattgcgctaagcattactattatggcgggagctacgcaatggattactggggaca gggtactctggtcaccgtgtccagcaccactaccccagcaccgaggccacccac cccggctcctaccatcgcctcccagcctctgtccctgcgtccggaggcatgtaga cccgcagctggtggggccgtgcatacccggggtcttgacttcgcctgcgatatcta catttgggcccctctggctggtacttgcggggtcctgctgctttcactcgtgatcact ctttactgtaagcgcggtcggaagaagctgctgtacatctttaagcaacccttcatg aggcctgtgcagactactcaagaggaggacggctgttcatgccggttcccagag gaggaggaaggcggctgcgaactgcgcgtgaaattcagccgcagcgcagatgc tccagcctacaagcaggggcagaaccagctctacaacgaactcaatcttggtcgg agagaggagtacgacgtgctggacaagcggagaggacgggacccagaaatgg gcgggaagccgcgcagaaagaatccccaagagggcctgtacaacgagctcca aaaggataagatggcagaagcctatagcgagattggtatgaaaggggaacgcag

		aagaggcaaaggccacgacggactgtaccagggactcagcaccgccaccaag gacacctatgacgctcttcacatgcaggccctgccgcctcgg
105974 CAR 9 - 完整 - aa	101	MALPVTALLLPLALLLHAARPeivmtqspatlslspgeratlsc**r asqdiskyln**wyqqkpgqaprlliy**htsrlhs**giparfsgsgsgtdytltisslq pedfavyfc**qqgntlpyt**fgqgtkleikggggsggggsggggsggggsqvql qesgpglvkpsetlsltctvsgvslp**dygvs**wirqppgkglewig**viwgsetty ynsslks**rvtiskdnsknqvslklssvtaadtavyycak**hyyyggsyamdy** wgqgtlvtvsstttpaprpptpaptiasqplslrpeacrpaaggavhtrgldfacdi yiwaplagtcgvlllslvitlyckrgrkkllyifkqpfmrpvqttqeedgcscrfp eeeeggcelrvkfsrsadapaykqgqnqlynelnlgrreeydvldkrrgrdpe mggkprrknpqeglynelqkdkmaeayseigmkgerrrgkghdglyqglst atkdtydalhmqalppr
CAR10		
CAR10 scFv結構域	54	qvqlqesgpglvkpsetlsltctvsgvslpdygvswirqppgkglewigviwg settyynsslksrvtiskdnsknqvslklssvtaadtavyycakhyyyggsyam dywgqgtlvtvssggggsggggsggggsggggseivmtqspatlslspgerat lscrasqdiskylnwyqqkpgqaprlliyhtsrlhsgiparfsgsgsgtdytltissl qpedfavyfcqqgntlpytfgqgtkleik
100796 CAR10 - 可溶性 scFv - nt	66	atggcactgcctgtcactgccctcctgctgcctctggccctccttctgcatgccgcc aggccccaagtccagctgcaagagtcaggacccggactggtgaagccgtctga gactctctcactgacttgtaccgtcagcggcgtgtccctccccgactacggagtgt catggatccgccaacctcccgggaaagggcttgaatggattggtgtcatctgggg ttctgaaaccacctactacaactcttccctgaagtccagggtgaccatcagcaagg ataattccaagaaccaggtcagccttaagctgtcatctgtgaccgctgctgacacc gccgtgtattactgcgccaagcactactattacggaggaagctacgctatggacta ttggggacagggcactctcgtgactgtgagcagcggcggtggagggtctggag gtggaggatccggtggtggtgggtcaggcggaggagggagcgagattgtgatg actcagtcaccagccacccttctctttcacccggcgagagagcaaccctgagctg tagagccagccaggacatttctaagtacctcaactggtatcagcaaaaaccgggg caggcccctcgcctcctgatctaccatacctcacgccttcactctggtatccccgct

		cggtttagcggatcaggatctggtaccgactacactctgaccatttccagcctgca gccagaagatttcgcagtgtatttctgccagcagggcaataccttccttacaccttc ggtcagggaaccaagctcgaaatcaagcaccatcaccatcatcaccaccat
100796 CAR10 - 可溶性 scFv - aa	78	**MALPVTALLLPLALLLHAARP**qvqlqesgpglvkpsetlslt ctvsgvslpdygvswirqppgkglewigviwgsettyynsslksrvtiskdnsk nqvslklssvtaadtavyycakhyyyggsyamdywgqgtlvtvssggggsg gggsggggsggggseivmtqspatlslspgeratlscrasqdiskylnwyqqk pgqaprlliyhtsrlhsgiparfsgsgsgtdytltisslqpedfavyfcqqgntlpyt fgqgtkleik**hhhhhhhh**
105975 CAR 10 完整 - nt	90	atggccctccctgtcaccgccctgctgcttccgctggctcttctgctccacgccgct cggcccgaaattgtgatgacccagtcacccgccactcttagcctttcacccggtga gcgcgcaaccctgtcttgcagagcctcccaagacatctcaaaataccttaattggta tcaacagaagcccggacaggctcctcgccttctgatctaccacaccagccggctc cattctggaatccctgccaggttcagcggtagcggatctgggaccgactacaccct cactatcagctcactgcagccagaggacttcgctgtctatttctgtcagcaagggaa caccctgccctacacctttggacagggcaccaagctcgagattaaaggtggaggt ggcagcggaggaggtgggtccggcggtggaggaagcggaggcggtgggagc caggtccaactccaagaaagcggaccgggtcttgtgaagccatcagaaactcttt cactgacttgtactgtgagcggagtgtctctccccgattacggggtgtcttggatca gacagccaccggggaagggtctggaatggattggagtgatttggggctctgaga ctacttactacaactcatccctcaagtcacgcgtcaccatctcaaaggacaactcta agaatcaggtgtcactgaaactgtcatctgtgaccgcagccgacaccgccgtgta ctattgcgctaagcattactattatggcgggagctacgcaatggattactggggaca gggtactctggtcaccgtgtccagcaccactaccccagcaccgaggccacccac cccggctcctaccatcgcctcccagcctctgtccctgcgtccggaggcatgtaga cccgcagctggtggggccgtgcatacccggggtcttgacttcgcctgcgatatcta catttgggcccctctggctggtacttgcggggtcctgctgctttcactcgtgatcact ctttactgtaagcgcggtcggaagaagctgctgtacatctttaagcaacccttcatg aggcctgtgcagactactcaagaggaggacggctgttcatgccggttcccagag gaggaggaaggcggctgcgaactgcgcgtgaaattcagccgcagcgcagatgc tccagcctacaagcaggggcagaaccagctctacaacgaactcaatcttggtcgg

		agagaggagtacgacgtgctggacaagcggagaggacgggacccagaaatgg gcgggaagccgcgcagaaagaatccccaagagggcctgtacaacgagctcca aaaggataagatggcagaagcctatagcgagattggtatgaaaggggaacgcag aagaggcaaaggccacgacggactgtaccagggactcagcaccgccaccaag gacacctatgacgctcttcacatgcaggccctgccgcctcgg
105975 CAR 10 完整 - aa	102	MALPVTALLLPLALLLHAARPEIVMTQSPATLSLSPG ERATLSC**RASQDISKYLN**WYQQKPGQAPRLLIY**HT SRLHS**GIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFAVYFC **QQGNTLPYT**FGQGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGS GGGGSQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLP**D YGVS**WIRQPPGKGLEWIG**VIWGSETTYYNSSLKS**R VTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCAK**HYYY GGSYAMDY**WGQGTLVTVSSTTTPAPRPPTPAPTIAS QPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLA GTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQ TTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYK QGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGK PRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRG KGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
CAR11		
CAR11 scFv結構域	55	eivmtqspatlslspgeratlscrasqdiskylnwyqqkpgqaprlliyhtsrlhs giparfsgsgsgtdytltisslqpedfavyfcqqgntlpytfgqgtkleikggggs ggggsggggsqvqlqesgpglvkpsetlsltctvsgvslpdygvswirqppgk glewigviwgsettyynsslksrvtiskdnsknqvslklssvtaadtavyycakh yyyggsyamdywgqgtlvtvss
103101 CAR11 - 可溶性 scFv - nt	67	Atggccctccctgtcaccgccctgctgcttccgctggctcttctgctccacgccgc tcggcccgaaattgtgatgacccagtcacccgccactcttagcctttcacccggtg agcgcgcaaccctgtcttgcagagcctcccaagacatctcaaaataccttaattggt atcaacagaagcccggacaggctcctcgccttctgatctaccacaccagccggct ccattctggaatccctgccaggttcagcggtagcggatctgggaccgactacacc

		ctcactatcagctcactgcagccagaggacttcgctgtctatttctgtcagcaaggg aacaccctgccctacacctttggacagggcaccaagctcgagattaaaggtggag gtggcagcggaggaggtgggtccggcggtggaggaagccaggtccaactcca agaaagcggaccgggtcttgtgaagccatcagaaactctttcactgacttgtactgt gagcggagtgtctctccccgattacggggtgtcttggatcagacagccaccgggg aagggtctggaatggattggagtgatttggggctctgagactacttactacaattcat ccctcaagtcacgcgtcaccatctcaaaggacaactctaagaatcaggtgtcactg aaactgtcatctgtgaccgcagccgacaccgccgtgtactattgcgctaagcatta ctattatggcgggagctacgcaatggattactggggacagggtactctggtcacc gtgtccagccaccaccatcatcaccatcaccat
103101 CAR11 - 可溶性 scFv - aa	79	**MALPVTALLLPLALLLHAARP**eivmtqspatlslspgeratls crasqdiskylnwyqqkpgqaprlliyhtsrlhsgiparfsgsgsgtdytltisslq pedfavyfcqqgntlpytfgqgtkleikggggsggggsggggsqvqlqesgpg lvkpsetlsltctvsgvslpdygvswirqppgkglewigviwgsettyynsslks rvtiskdnsknqvslklssvtaadtavyycakhyyyggsyamdywgqgtlvt vss**hhhhhhhh**
105976 CAR 11 完整 - nt	91	atggctctgcccgtgaccgcactcctcctgccactggctctgctgcttcacgccgct cgcccacaagtccagcttcaagaatcagggcctggtctggtgaagccatctgaga ctctgtccctcacttgcaccgtgagcggagtgtccctcccagactacggagtgagc tggattagacagcctcccggaaagggactggagtggatcggagtgatttggggta gcgaaaccacttactataactcttccctgaagtcacgggtcaccatttcaaaggata actcaaagaatcaagtgagcctcaagctctcatcagtcaccgccgctgacaccgc cgtgtattactgtgccaagcattactactatggagggtcctacgccatggactactg gggccagggaactctggtcactgtgtcatctggtggaggaggtagcggaggagg cgggagcggtggaggtggctccggaggtggcggaagcgaaatcgtgatgacc cagagccctgcaaccctgtccctttctcccggggaacgggctacccttttcttgtcg ggcatcacaagatatctcaaaatacctcaattggtatcaacagaagccgggacag gcccctaggcttcttatctaccacacctctcgcctgcatagcgggattcccgcacg ctttagcgggtctggaagcgggaccgactacactctgaccatctcatctctccagc ccgaggacttcgccgtctacttctgccagcagggtaacaccctgccgtacaccttc ggccagggcaccaagcttgagatcaaaaccactactcccgctccaaggccaccc

		acccctgccccgaccatcgcctctcagccgctttccctgcgtccggaggcatgta gacccgcagctggtggggccgtgcatacccggggtcttgacttcgcctgcgatat ctacatttgggcccctctggctggtacttgcggggtcctgctgctttcactcgtgatc actctttactgtaagcgcggtcggaagaagctgctgtacatctttaagcaacccttc atgaggcctgtgcagactactcaagaggaggacggctgttcatgccggttcccag aggaggaggaaggcggctgcgaactgcgcgtgaaattcagccgcagcgcagat gctccagcctacaagcaggggcagaaccagctctacaacgaactcaatcttggtc ggagagaggagtacgacgtgctggacaagcggagaggacgggacccagaaat gggcgggaagccgcgcagaaagaatccccaagagggcctgtacaacgagctc caaaaggataagatggcagaagcctatagcgagattggtatgaaaggggaacgc agaagaggcaaaggccacgacggactgtaccagggactcagcaccgccacca aggacacctatgacgctcttcacatgcaggccctgccgcctcgg
105976 CAR 11 完整 - aa	103	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLQESGPGLVKPS ETLSLTCTVSGVSLP**DYGVS**WIRQPPGKGLEWIG**VI** **WGSETTYYNSSLKS**RVTISKDNSKNQVSLKLSSVT AADTAVYYCAK**HYYYGGSYAMDY**WGQGTLVTVS SGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEIVMTQSPATLSLSP GERATLSC**RASQDISKYLN**WYQQKPGQAPRLLIY**H** **TSRLHS**GIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFAVYF C**QQGNTLPYT**FGQGTKLEIKTTTPAPRPPTPAPTIAS QPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLA GTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQ TTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYK QGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGK PRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRG KGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
CAR12		
CAR12 scFv結構域	56	qvqlqesgpglvkpsetlsltctvsgvslpdygvswirqppgkglewigviwg settyynsslksrvtiskdnsknqvslklssvtaadtavyycakhyyyggsyam dywgqgtlvtvssggggsggggsggggseivmtqspatlslspgeratlscras qdiskylnwyqqkpgqaprlliyhtsrlhsgiparfsgsgsgtdytltisslqpedf

		avyfcqqgntlpytfgqgtkleik
103104 CAR12 - 可溶性 scFv - nt	68	atggctctgcccgtgaccgcactcctcctgccactggctctgctgcttcacgccgct cgcccacaagtccagcttcaagaatcagggcctggtctggtgaagccatctgaga ctctgtccctcacttgcaccgtgagcggagtgtccctcccagactacggagtgagc tggattagacagcctcccggaaagggactggagtggatcggagtgatttggggta gcgaaaccacttactataactcttccctgaagtcacgggtcaccatttcaaaggata actcaaagaatcaagtgagcctcaagctctcatcagtcaccgccgctgacaccgc cgtgtattactgtgccaagcattactactatggagggtcctacgccatggactactg gggccagggaactctggtcactgtgtcatctggtggaggaggtagcggaggagg cgggagcggtggaggtggctccgaaatcgtgatgacccagagccctgcaaccct gtcccttctcccggggaacgggctacccttttcttgtcgggcatcacaagatatctc aaaatacctcaattggtatcaacagaagccgggacaggcccctaggcttcttatct accacacctctcgcctgcatagcgggattcccgcacgctttagcgggtctggaag cgggaccgactacactctgaccatctcatctctccagcccgaggacttcgccgtct acttctgccagcagggtaacaccctgccgtacaccttcggccagggcaccaagct tgagatcaaacatcaccaccatcatcaccatcac
103104 CAR12 - 可溶性 scFv -aa	80	**MALPVTALLLPLALLLHAARP**qvqlqesgpglvkpsetlslt ctvsgvslpdygvswirqppgkglewigviwgsettyynsslksrvtiskdnsk nqvslklssvtaadtavyycakhyyyggsyamdywgqgtlvtvssggggsg gggsggggseivmtqspatlslspgeratlscrasqdiskylnwyqqkpgqapr lliyhtsrlhsgiparfsgsgsgtdytltisslqpedfavyfcqqgntlpytfgqgtkl eik**hhhhhhhh**
105977 CAR 12 - 完整 - nt	92	atggccctccctgtcaccgccctgctgcttccgctggctcttctgctccacgccgct cggcccgaaattgtgatgacccagtcacccgccactcttagcctttcacccggtga gcgcgcaaccctgtcttgcagagcctcccaagacatctcaaaataccttaattggta tcaacagaagcccggacaggctcctcgccttctgatctaccacaccagccggctc cattctggaatccctgccaggttcagcggtagcggatctgggaccgactacaccct cactatcagctcactgcagccagaggacttcgctgtctatttctgtcagcaagggaa caccctgccctacacctttggacagggcaccaagctcgagattaaaggtggaggt ggcagcggaggaggtgggtccggcggtggaggaagccaggtccaactccaag aaagcggaccgggtcttgtgaagccatcagaaactctttcactgacttgtactgtga

		gcggagtgtctctccccgattacggggtgtcttggatcagacagccaccggggaa gggtctggaatggattggagtgatttggggctctgagactacttactacaactcatc cctcaagtcacgcgtcaccatctcaaaggacaactctaagaatcaggtgtcactga aactgtcatctgtgaccgcagccgacaccgccgtgtactattgcgctaagcattact attatggcgggagctacgcaatggattactggggacagggtactctggtcaccgt gtccagcaccactaccccagcaccgaggccacccaccccggctcctaccatcgc ctcccagcctctgtccctgcgtccggaggcatgtagacccgcagctggtggggc cgtgcatacccggggtcttgacttcgcctgcgatatctacatttgggcccctctggc tggtacttgcggggtcctgctgctttcactcgtgatcactctttactgtaagcgcggt cggaagaagctgctgtacatctttaagcaacccttcatgaggcctgtgcagactact caagaggaggacggctgttcatgccggttcccagaggaggaggaaggcggctg cgaactgcgcgtgaaattcagccgcagcgcagatgctccagcctacaagcaggg gcagaaccagctctacaacgaactcaatcttggtcggagagaggagtacgacgt gctggacaagcggagaggacgggacccagaaatgggcgggaagccgcgcag aaagaatccccaagagggcctgtacaacgagctccaaaaggataagatggcag aagcctatagcgagattggtatgaaaggggaacgcagaagaggcaaaggccac gacggactgtaccagggactcagcaccgccaccaaggacacctatgacgctctt cacatgcaggccctgccgcctcgg
105977 CAR 12 - 完整 - aa	104	MALPVTALLLPLALLLHAARPEIVMTQSPATLSLSPG ERATLSC**RASQDISKYLN**WYQQKPGQAPRLLIY**HT** **SRLHS**GIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFAVYFC **QQGNTLPYT**FGQGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGS QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLP**DYGVS**W IRQPPGKGLEWIG**VIWGSETTYYNSSLKS**RVTISKD NSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCAK**HYYYGGSYA** **MDY**WGQGTLVTVSSTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLR PEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGV LLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEED GCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQL YNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNP QEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDG

		LYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

表3：鼠類CD19 CAR構築體

對於所有可溶性scFv胺基酸序列，可選信號序列以粗體及下劃線展示；且組胺酸標籤加下劃線。

CTL019	**SEQ ID NO:**	
CTL019 - 可溶性scFv-His標籤 - nt	105	Atggccctgcccgtcaccgctctgctgctgcccttgctctgcttcttcatgcag caaggccggacatccagatgacccaaaccacctcatccctctctgcctctcttg gagacagggtgaccatttcttgtcgcgccagccaggacatcagcaagtatctg aactggtatcagcagaagccggacggaaccgtgaagctcctgatctaccata cctctcgcctgcatagcggcgtgccctcacgcttctctggaagcggatcagga accgattattctctcactatttcaaatcttgagcaggaagatattgccacctatttct gccagcagggtaataccctgccctacaccttcggaggagggaccaagctcg aaatcaccggtggaggaggcagcggcggtggagggtctggtggaggtggtt ctgaggtgaagctgcaagaatcaggccctggacttgtggccccttcacagtcc ctgagcgtgacttgcaccgtgtccggagtctccctgcccgactacggagtgtc atggatcagacaacctccacggaaaggactggaatggctcggtgtcatctgg gggtagcgaaactacttactacaattcagccctcaaaagcaggctgactattatc aaggacaacagcaagtcccaagtctttcttaagatgaactcactccagactgac gacaccgcaatctactattgtgctaagcactactactacggaggatcctacgct atggattactggggacaaggtacttccgtcactgtctcttcacaccatcatcacc atcaccatcac
CTL019 - 可溶性scFv-His標籤 - aa	106	**<u>MALPVTALLLPLALLLHAARP</u>**diqmtqttsslsaslgdrvt iscrasqdiskylnwyqqkpdgtvklliyhtsrlhsgvpsrfsgsgsgtdyslt isnleqediatyfcqqgntlpytfgggtkleitggggsggggsggggsevkl qesgpglvapsqslsvtctvsgvslpdygvswirqpprkglewlgviwgse ttyynsalksrltiikdnsksqvflkmnslqtddtaiyycakhyyyggsyam dywgqgtsvtvss**<u>hhhhhhhh</u>**
CTL019	107	atggccttaccagtgaccgccttgctcctgccgctggccttgctgctccacgcc

完整 - nt		gccaggccggacatccagatgacacagactacatcctccctgtctgcctctct gggagacagagtcaccatcagttgcagggcaagtcaggacattagtaaatatt taaattggtatcagcagaaaccagatggaactgttaaactcctgatctaccatac atcaagattacactcaggagtcccatcaaggttcagtggcagtgggtctggaa cagattattctctcaccattagcaacctggagcaagaagatattgccacttacttt tgccaacagggtaatacgcttccgtacacgttcggaggggggaccaagctgg agatcacaggtggcggtggctcgggcggtggtgggtcgggtggcggcgga tctgaggtgaaactgcaggagtcaggacctggcctggtggcgccctcacaga gcctgtccgtcacatgcactgtctcaggggtctcattacccgactatggtgtaag ctggattcgccagcctccacgaaagggtctggagtggctgggagtaatatgg ggtagtgaaaccacatactataattcagctctcaaatccagactgaccatcatca aggacaactccaagagccaagttttcttaaaaatgaacagtctgcaaactgatg acacagccatttactactgtgccaaacattattactacggtggtagctatgctatg gactactggggccaaggaacctcagtcaccgtctcctcaaccacgacgccag cgccgcgaccaccaacaccggcgcccaccatcgcgtcgcagcccctgtccc tgcgcccagaggcgtgccggccagcggcgggggggcgcagtgcacacgag ggggctggacttcgcctgtgatatctacatctgggcgcccttggccgggacttg tggggtccttctcctgtcactggttatcacccttactgcaaacggggcagaaag aaactcctgtatatattcaaacaaccatttatgagaccagtacaaactactcaag aggaagatggctgtagctgccgatttccagaagaagaagaaggaggatgtga actgagagtgaagttcagcaggagcgcagacgcccccgcgtacaagcagg gccagaaccagctctataacgagctcaatctaggacgaagagaggagtacga tgttttggacaagagacgtggccgggaccctgagatgggggaaagccgag aaggaagaaccctcaggaaggcctgtacaatgaactgcagaaagataagatg gcggaggcctacagtgagattgggatgaaaggcgagcgccggaggggcaa ggggcacgatggcctttaccagggtctcagtacagccaccaaggacacctac gacgcccttcacatgcaggccctgcccccctcgc
CTL019 完整 - aa	108	MALPVTALLLPLALLLHAARPdiqmtqttsslsaslgdrvtis crasqdiskylnwyqqkpdgtvklliyhtsrlhsgvpsrfsgsgsgtdysltis nleqediatyfcqqgntlpytfgggtkleitggggsggggsggggsevklqe sgpglvapsqslsvtctvsgvslpdygvswirqpprkglewlgviwgsett

		yynsalksrltiikdnsksqvflkmnslqtddtaiyycakhyyyggsyamd ywgqgtsvtvsstttpaprpptpaptiasqplslrpeacrpaaggavhtrgldf acdiyiwaplagtcgvlllslvitlyckrgrkkllyifkqpfmrpvqttqeedg cscrfpeeeeggcelrvkfsrsadapaykqgqnqlynelnlgrreeydvldk rrgrdpemggkprrknpqeglynelqkdkmaeayseigmkgerrrgkg hdglyqglstatkdtydalhmqalppr
CTL019 scFv結構域	109	Diqmtqttsslsaslgdrvtiscrasqdiskylnwyqqkpdgtvklliyhtsrl hsgvpsrfsgsgsgtdysltisnleqediatyfcqqgntlpytfgggtkleitgg ggsggggsggggsevklqesgpglvapsqslsvtctvsgvslpdygvswir qpprkglewlgviwgsettyynsalksrltiikdnsksqvflkmnslqtddt aiyycakhyyyggsyamdywgqgtsvtvss
mCAR1 scFv	110	QVQLLESGAELVRPGSSVKISCKASGYAFSSYWM NWVKQRPGQGLEWIGQIYPGDGDTNYNGKFKGQ ATLTADKSSSTAYMQLSGLTSEDSAVYSCARKTIS SVVDFYFDYWGQGTTVTGGGSGGGSGGGSGGGS ELVLTQSPKFMSTSVGDRVSVTCKASQNVGTNVA WYQQKPGQSPKPLIYSATYRNSGVPDRFTGSGSG TDFTLTITNVQSKDLADYFCQYNRYPYTSFFFTKL EIKRRS
mCAR1 完整 - aa	111	QVQLLESGAELVRPGSSVKISCKASGYAFSSYWM NWVKQRPGQGLEWIGQIYPGDGDTNYNGKFKGQ ATLTADKSSSTAYMQLSGLTSEDSAVYSCARKTIS SVVDFYFDYWGQGTTVTGGGSGGGSGGGSGGGS ELVLTQSPKFMSTSVGDRVSVTCKASQNVGTNVA WYQQKPGQSPKPLIYSATYRNSGVPDRFTGSGSG TDFTLTITNVQSKDLADYFCQYNRYPYTSFFFTKL EIKRRSKIEVMYPPPYLDNEKSNGTIIHVKGKHLC PSPLFPGPSKPFWVLVVVGGVLACYSLLVTVAFII FWVRSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPY APPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYN ELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQ

		EGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDG LYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
mCAR2 scFv	112	DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDISKYLNW YQQKPDGTVKLLIYHTSRLHSGVPSRFSGSGSGTD YSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPYTFGGGTKLEI TGSTSGSGKPGSGEGSTKGEVKLQESGPGLVAPS QSLSVTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPRKGLEWLG VIWGSETTYYNSALKSRLTIIKDNSKSQVFLKMNS LQTDDTAIYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTSV TVSSE
mCAR2 CAR - aa	113	DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDISKYLNW YQQKPDGTVKLLIYHTSRLHSGVPSRFSGSGSGTD YSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPYTFGGGTKLEI TGSTSGSGKPGSGEGSTKGEVKLQESGPGLVAPS QSLSVTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPRKGLEWLG VIWGSETTYYNSALKSRLTIIKDNSKSQVFLKMNS LQTDDTAIY YCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTSVTVSSESKYG PPCPPCPMFWVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFW VKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFE EEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELN LGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGL YNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLY QGLSTATKDTYDALHMQALPPRL
mCAR2 完整 - aa	114	DIQMTQTT SSLSASLGDR VTISCRASQD ISKYLNWYQQ KPDGTVKLLI YHTSRLHSGV PSRFSGSGSG TDYSLTISNL EQEDIATYFC QQGNTLPYTF GGGTKLEITG STSGSGKPGS GEGSTKGEVK LQESGPGLVA PSQSLSVTCT VSGVSLPDYG VSWIRQPPRK GLEWLGVIWG SETTYYNSAL KSRLTIIKDN SKSQVFLKMN

		SLQTDDTAIY YCAKHYYYGG SYAMDYWGQG TSVTVSSESK YGPPCPPCPM FWVLVVVGGV LACYSLLVTV AFIIFWVKRG RKKLLYIFKQ PFMRPVQTTQ EEDGCSCRFE EEEGGCELRV KFSRSADAPA YQQGQNQLYN ELNLGRREEY DVLDKRRGRD PEMGGKPRRK NPQEGLYNEL QKDKMAEAYS EIGMKGERRR GKGHDGLYQG LSTATKDTYD ALHMQALPPR LEGGGEGRGS LLTCGDVEEN PGPRMLLLVT SLLLCELPHP AFLLIPRKVC NGIGIGEFKD SLSINATNIK HFKNCTSISG DLHILPVAFR GDSFTHTPPL DPQELDILKT VKEITGFLLI QAWPENRTDL HAFENLEIIR GRTKQHGQFS LAVVSLNITS LGLRSLKEIS DGDVIISGNK NLCYANTINW KKLFGTSGQK TKIISNRGEN SCKATGQVCH ALCSPEGCWG PEPRDCVSCR NVSRGRECVD KCNLLEGEPR EFVENSECIQ CHPECLPQAM NITCTGRGPD NCIQCAHYID GPHCVKTCPA GVMGENNTLV WKYADAGHVC HLCHPNCTYG CTGPGLEGCP TNGPKIPSIA TGMVGALLLL LVVALGIGLF M
mCAR3 scFv	115	DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDISKYLNW YQQKPDGTVKLLIYHTSRLHSGVPSRFSGSGSGTD YSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPYTFGGGTKLEI TGSTSGSGKPGSGEGSTKGEVKLQESGPGLVAPS QSLSVTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPRKGLEWLG VIWGSETTYYNSALKSRLTIIKDNSKSQVFLKMNS LQTDDTAIYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTSV TVSS
mCAR3 完整 - aa	116	DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDISKYLNW YQQKPDGTVKLLIYHTSRLHSGVPSRFSGSGSGTD

		YSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPYTFGGGTKLEI TGSTSGSGKPGSGEGSTKGEVKLQESGPGLVAPS QSLSVTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPRKGLEWLG VIWGSETTYYNSALKSRLTIIKDNSKSQVFLKMNS LQTDDTAIYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTSV TVSSAAAIEVMYPPPYLDNEKSNGTIIHVKGKHLC PSPLFPGPSKPFWVLVVVGGVLACYSLLVTVAFII FWVRSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPY APPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYN ELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQ EGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDG LYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
SSJ25-C1 VH序列	287	QVQLLESGAELVRPGSSVKISCKASGYAFSSYWM NWVKQRPGQGLEWIGQIYPGDGDTNYNGKFKGQ ATLTADKSSSTAYMQLSGLTSEDSAVYSCARKTIS SVVDFYFDYWGQGTTVT
SSJ25-C1 VL序列	288	ELVLTQSPKFMSTSVGDRVSVTCKASQNVGTNVA WYQQKPGQSPKPLIYSATYRNSGVPDRFTGSGSG TDFTLTITNVQSKDLADYFYFCQYNRYPYTSGGG TKLEIKRRS

在一些實施例中，抗原結合結構域包含**表2或3**中所列示任何重鏈結合結構域胺基酸序列之HC CDR1、HC CDR2及HC CDR3。在實施例中，抗原結合結構域進一步包含LC CDR1、LC CDR2及LC CDR3。在實施例中，抗原結合結構域包含**表2或3**中所列示任何輕鏈結合結構域胺基酸序列之LC CDR1、LC CDR2及LC CDR3。

在一些實施例中，抗原結合結構域包含**表2或3**中所列示任何輕鏈結合結構域胺基酸序列之LC CDR1、LC CDR2及LC CDR3中之一者、兩者或所有、及中所列示任何重鏈結合結構域胺基酸序列之HC CDR1、HC

CDR2及HC CDR3中之一者、兩者或所有。

在一些實施例中，CDR係根據Kabat編號方案、Chothia編號方案或其組合來定義。

ScFv結構域之人類化CDR序列重鏈可變結構域之序列展示於**表4**中，且輕鏈可變結構域之序列展示於**表5**中。「ID」代表每一CDR之各別SEQ ID NO。

表4. 重鏈可變結構域CDR (Kabat)

候選者	FW	HCDR1	SEQ ID NO:	HCDR2	SEQ ID NO:	HCDR3	SEQ ID NO:
鼠類_CART19		DYGVS	117	VIWGSETTYYNSALKS	118	HYYYGGSYAMDY	122
人類化_CART19 a	VH4	DYGVS	117	VIWGSETTYY***S***S***S***LKS	119	HYYYGGSYAMDY	122
人類化_CART19 b	VH4	DYGVS	117	VIWGSETTYY***Q***S***S***LKS	120	HYYYGGSYAMDY	122
人類化_CART19 c	VH4	DYGVS	117	VIWGSETTYYNS***S***LKS	121	HYYYGGSYAMDY	122

表5. 輕鏈可變結構域CDR (Kabat)

候選者	FW	LCDR1	SEQ ID NO:	LCDR2	SEQ ID NO:	LCDR3	SEQ ID NO:
鼠類_CART19		RASQDISKYLN	123	HTSRLHS	124	QQGNTLPYT	125
人類化_CART19 a	VK3	RASQDISKYLN	123	HTSRLHS	124	QQGNTLPYT	125
人類化_CART19 b	VK3	RASQDISKYLN	123	HTSRLHS	124	QQGNTLPYT	125
人類化_CART19 c	VK3	RASQDISKYLN	123	HTSRLHS	124	QQGNTLPYT	125

然後將CAR scFv片段選殖至慢病毒載體中以產生呈單一編碼框且利

用EF1α啟動子進行表現之全長CAR構築體(SEQ ID NO: 11)。

在一些實施例中，CD19 CAR包含源自(例如包含其胺基酸序列)抗CD19抗體(例如抗CD19單或雙特異性抗體)或其片段或偶聯物之抗原結合結構域。在一個實施例中，抗CD19抗體係如WO2014/153270 (例如WO2014/153270之表3，該專利以引用方式併入本文中)中所述之人類化抗原結合結構域或其偶聯物。其他實例性抗CD19抗體或其片段或偶聯物包括(但不限於)靶向CD19之雙特異性T細胞銜接物(例如布利莫單抗(blinatumomab))、SAR3419 (Sanofi)、MEDI-551 (MedImmune LLC)、Combotox、DT2219ARL (Masonic Cancer Center)、MOR-208 (亦稱為XmAb-5574; MorphoSys)、XmAb-5871 (Xencor)、MDX-1342 (Bristol-Myers Squibb)、SGN-CD19A (Seattle Genetics)及AFM11 (Affimed Therapeutics)。參見例如Hammer. MAbs. 4.5(2012): 571-77。博納吐單抗(blinatomomab)係包含兩個scFv (一個結合至CD19且一個結合至CD3)之雙特異性抗體。博納吐單抗使T細胞定向攻擊癌細胞。參見例如Hammer等人；臨床試驗標識符編號NCT00274742及NCT01209286。MEDI-551係人類化抗CD19抗體且Fc經改造以具有增強的抗體依賴性細胞介導之細胞毒性(ADCC)。參見例如Hammer等人；及臨床試驗標識符編號NCT01957579。Combotox係結合至CD19及CD22之免疫毒素之混合物。免疫毒素由融合至去醣基化蓖麻毒蛋白A鏈之scFv抗體片段構成。參見例如Hammer等人；及Herrera等人，J. Pediatr. Hematol. Oncol. 31.12(2009):936-41；Schindler等人，Br. J. Haematol. 154.4(2011):471-6。DT2219ARL係靶向CD19及CD22之雙特異性免疫毒素，包含兩個scFv及截短白喉毒素。參見例如Hammer等人；及臨床試驗標識符編號

NCT00889408。SGN-CD19A係抗體-藥物偶聯物(ADC)，其包含連接至合成細胞毒性細胞殺死劑單甲基奧裡斯他汀F (monomethyl auristatin F，MMAF)之抗CD19人類化單株抗體。參見例如Hammer等人；及臨床試驗標識符編號NCT01786096及NCT01786135。SAR3419係抗CD19抗體-藥物偶聯物(ADC)，其包含經由可裂解連接體偶聯至美登素衍生物之抗CD19人類化單株抗體。參見例如Younes等人，J. Clin. Oncol. 30.2(2012): 2776-82；Hammer等人；臨床試驗標識符編號NCT00549185；及Blanc等人，Clin Cancer Res. 2011;17:6448-58。XmAb-5871係Fc經改造之人類化抗CD19抗體。參見例如Hammer等人，MDX-1342係具有增強的ADCC之Fc經改造之人類抗CD19抗體。參見例如Hammer等人。在實施例中，抗體分子係雙特異性抗CD19及抗CD3分子。例如，AFM11係靶向CD19及CD3之雙特異性抗體。參見例如Hammer等人；及臨床試驗標識符編號NCT02106091。在一些實施例中，本文所述之抗CD19抗體係偶聯或以其他方式結合至治療劑，例如化學治療劑、肽疫苗(例如Izumoto等人，2008 J Neurosurg 108:963-971中所述者)、免疫阻抑劑或免疫燒蝕劑，例如環孢素(cyclosporin)、硫唑嘌呤、胺甲喋呤(methotrexate)、麥考酚酯(mycophenolate)、FK506、坎帕斯(CAMPATH)、抗CD3抗體、細胞毒素、氟達拉濱、雷帕黴素、黴酚酸(mycophenolic acid)、類固醇、FR901228或細胞介素。

在一個實施例中，針對CD19之抗原結合結構域係本文表中所述之抗原結合結構域之抗原結合部分，例如CDR。在一個實施例中，CD19抗原結合結構域可來自任一CD19 CAR，例如LG-740；美國專利第8,399,645號；美國專利第7,446,190號；Xu等人，Leuk Lymphoma. 2013

54(2):255-260(2012)；Cruz等人，Blood 122(17):2965-2973 (2013)；Brentjens等人，Blood, 118(18):4817-4828 (2011)；Kochenderfer等人，Blood 116(20):4099-102 (2010)；Kochenderfer等人，Blood 122 (25):4129-39(2013)；及16th Annu Meet Am Soc Gen Cell Ther (ASGCT) (5月15-18日, Salt Lake City) 2013, Abst 10，其各自係全文以引用方式併入本文中。

實例性BCMA抗原結合結構域及CAR構築體

在實施例中，BCMA CAR包含抗BCMA結合結構域(例如人類或人類化抗BCMA結合結構域)、跨膜結構域及細胞內信號傳導結構域，且其中該抗BCMA結合結構域包含表7或8中所列示任何抗BMCA重鏈結合結構域胺基酸序列之重鏈互補決定區1 (HC CDR1)、重鏈互補決定區2 (HC CDR2)及重鏈互補決定區3 (HC CDR3)。

在一個實施例中，抗BCMA結合結構域包含本文所述之輕鏈可變區(例如在表7或8中)及/或本文所述之重鏈可變區(例如在表7或8中)。

在一個實施例中，經編碼抗BCMA結合結構域係包含表7或8之胺基酸序列之輕鏈及重鏈之scFv。

在實施例中，人類或人類化抗BCMA結合結構域(例如scFv)包含：輕鏈可變區，其包含具有表7或8中所提供輕鏈可變區之胺基酸序列之至少1個、2個或3個修飾(例如取代，例如保守取代)，但不超過30個、20個或10個修飾(例如取代，例如保守取代)的胺基酸序列、或與其具有至少95%(例如95%-99%)一致性之序列；及/或重鏈可變區，其包含具有表7或8中所提供重鏈可變區之胺基酸序列之至少1個、2個或3個修飾(例如取代，例如保守取代)，但不超過30個、20個或10個修飾(例如取代，例如保守取

代)的胺基酸序列、或與其具有至少95% (例如95%-99%)一致性之序列。

表7. 實例性抗BCMA scFv結構域及BCMA CAR分子之胺基酸及核酸序列

名稱/描述	SEQ ID NO:	序列
139109		
139109- aa ScFv 結構域	294	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMS WVRRAPGKGLEWVSGIVYSGSTYYAASVKGRFTIS RDNSRNTLYLQMNSLRPEDTAIYYCSAHGGESDV WGQGTTVTVSSASGGGGSGGRASGGGGSDIQLTQS PSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKA PKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPE DFATYYCQQSYSTPYTFGQGTKVEIK
139109- nt ScFv 結構域	295	GAAGTGCAATTGGTGGAATCAGGGGGAGGACTT GTGCAGCCTGGAGGATCGCTGAGACTGTCATGTG CCGTGTCCGGCTTTGCCCTGTCCAACCACGGGAT GTCCTGGGTCCGCCGCGCGCCTGGAAAGGGCCTC GAATGGGTGTCGGGTATTGTGTACAGCGGTAGCA CCTACTATGCCGCATCCGTGAAGGGGAGATTCAC CATCAGCCGGGACAACTCCAGGAACACTCTGTAC CTCCAAATGAATTCGCTGAGGCCAGAGGACACTG CCATCTACTACTGCTCCGCGCATGGCGGAGAGTC CGACGTCTGGGGACAGGGGACCACCGTGACCGT GTCTAGCGCGTCCGGCGGAGGCGGCAGCGGGGG TCGGGCATCAGGGGGCGGCGGATCGGACATCCA GCTCACCCAGTCCCCGAGCTCGCTGTCCGCCTCC GTGGGAGATCGGGTCACCATCACGTGCCGCGCCA GCCAGTCGATTTCCTCCTACCTGAACTGGTACCA ACAGAAGCCCGGAAAAGCCCCGAAGCTTCTCAT CTACGCCGCCTCGAGCCTGCAGTCAGGAGTGCCC

		TCACGGTTCTCCGGCTCCGGTTCCGGTACTGATTT CACCCTGACCATTTCCTCCCTGCAACCGGAGGAC TTCGCTACTTACTACTGCCAGCAGTCGTACTCCA CCCCCTACACTTTCGGACAAGGCACCAAGGTCGA AATCAAG
139109- aa VH	296	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMS WVRRAPGKGLEWVSGIVYSGSTYYAASVKGRFTIS RDNSRNTLYLQMNSLRPEDTAIYYCSAHGGESDV WGQGTTVTVSS
139109- aa VL	297	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQ QKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTL TISSLQPEDFATYYCQQSYSTPYTFGQGTKVEIK
139109- aa 完整CAR	298	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLVESGGGLVQP GGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRAPGKGLEWV SGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQMNS LRPEDTAIYYCSAHGGESDVWGQGTTVTVSSASGG GGSGGRASGGGGSDIQLTQSPSSLSASVGDRVTITC RASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVP SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPY TFGQGTKVEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEA CRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLL SLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGC SCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLY NELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQ EGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGL YQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
139109- nt 完整CAR	299	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCT GGCTCTTCTGCTCCACGCCGCTCGGCCCGAAGTG CAATTGGTGGAATCAGGGGGAGGACTTGTGCAG CCTGGAGGATCGCTGAGACTGTCATGTGCCGTGT

		CCGGCTTTGCCCTGTCCAACCACGGGATGTCCTG GGTCCGCCGCGCGCCTGGAAAGGGCCTCGAATG GGTGTCGGGTATTGTGTACAGCGGTAGCACCTAC TATGCCGCATCCGTGAAGGGGAGATTCACCATCA GCCGGGACAACTCCAGGAACACTCTGTACCTCCA AATGAATTCGCTGAGGCCAGAGGACACTGCCATC TACTACTGCTCCGCGCATGGCGGAGAGTCCGACG TCTGGGGACAGGGGACCACCGTGACCGTGTCTAG CGCGTCCGGCGGAGGCGGCAGCGGGGGTCGGGC ATCAGGGGGCGGCGGATCGGACATCCAGCTCAC CCAGTCCCCGAGCTCGCTGTCCGCCTCCGTGGGA GATCGGGTCACCATCACGTGCCGCGCCAGCCAGT CGATTTCCTCCTACCTGAACTGGTACCAACAGAA GCCCGGAAAAGCCCCGAAGCTTCTCATCTACGCC GCCTCGAGCCTGCAGTCAGGAGTGCCCTCACGGT TCTCCGGCTCCGGTTCCGGTACTGATTTCACCCTG ACCATTTCCTCCCTGCAACCGGAGGACTTCGCTA CTTACTACTGCCAGCAGTCGTACTCCACCCCCTA CACTTTCGGACAAGGCACCAAGGTCGAAATCAA GACCACTACCCCAGCACCGAGGCCACCCACCCCG GCTCCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTCCCTGCG TCCGGAGGCATGTAGACCCGCAGCTGGTGGGGC CGTGCATACCCGGGGTCTTGACTTCGCCTGCGAT ATCTACATTTGGGCCCCTCTGGCTGGTACTTGCG GGGTCCTGCTGCTTTCACTCGTGATCACTCTTTAC TGTAAGCGCGGTCGGAAGAAGCTGCTGTACATCT TTAAGCAACCCTTCATGAGGCCTGTGCAGACTAC TCAAGAGGAGGACGGCTGTTCATGCCGGTTCCCA GAGGAGGAGGAAGGCGGCTGCGAACTGCGCGTG AAATTCAGCCGCAGCGCAGATGCTCCAGCCTACA AGCAGGGGCAGAACCAGCTCTACAACGAACTCA

		ATCTTGGTCGGAGAGAGGAGTACGACGTGCTGG ACAAGCGGAGAGGACGGGACCCAGAAATGGGCG GGAAGCCGCGCAGAAAGAATCCCCAAGAGGGCC TGTACAACGAGCTCCAAAAGGATAAGATGGCAG AAGCCTATAGCGAGATTGGTATGAAAGGGGAAC GCAGAAGAGGCAAAGGCCACGACGGACTGTACC AGGGACTCAGCACCGCCACCAAGGACACCTATG ACGCTCTTCACATGCAGGCCCTGCCGCCTCGG
139103		
139103- aa ScFv 結構域	300	QVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYAMS WVRQAPGKGLGWVSGISRSGENTYYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRDEDTAVYYCARSPAHYY GGMDVWGQGTTVTVSSASGGGGSGGRASGGGGS DIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSISSSFLAWY QQKPGQAPRLLIYGASRRATGIPDRFSGSGSGTDFT LTISRLEPEDSAVYYCQQYHSSPSWTFGQGTKLEIK
139103- nt ScFv 結構域	301	CAAGTGCAACTCGTGGAATCTGGTGGAGGACTCG TGCAACCCGGAAGATCGCTTAGACTGTCGTGTGC CGCCAGCGGGTTCACTTTCTCGAACTACGCGATG TCCTGGGTCCGCCAGGCACCCGGAAAGGGACTC GGTTGGGTGTCCGGCATTTCCCGGTCCGGCGAAA ATACCTACTACGCCGACTCCGTGAAGGGCCGCTT CACCATCTCAAGGGACAACAGCAAAAACACCCT GTACTTGCAAATGAACTCCCTGCGGGATGAAGAT ACAGCCGTGTACTATTGCGCCCGGTCGCCTGCCC ATTACTACGGCGGAATGGACGTCTGGGGACAGG GAACCACTGTGACTGTCAGCAGCGCGTCGGGTGG CGGCGGCTCAGGGGGTCGGGCCTCCGGGGGGGG AGGGTCCGACATCGTGCTGACCCAGTCCCCGGGA ACCCTGAGCCTGAGCCCGGGAGAGCGCGCGACC CTGTCATGCCGGGCATCCCAGAGCATTAGCTCCT

		CCTTTCTCGCCTGGTATCAGCAGAAGCCCGGACA GGCCCCGAGGCTGCTGATCTACGGCGCTAGCAGA AGGGCTACCGGAATCCCAGACCGGTTCTCCGGCT CCGGTTCCGGGACCGATTTCACCCTTACTATCTC GCGCCTGGAACCTGAGGACTCCGCCGTCTACTAC TGCCAGCAGTACCACTCATCCCCGTCGTGGACGT TCGGACAGGGCACCAAGCTGGAGATTAAG
139103- aa VH	302	QVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYAMS WVRQAPGKGLGWVSGISRSGENTYYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRDEDTAVYYCARSPAHYY GGMDVWGQGTTVTVSS
139103- aa VL	303	DIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSISSSFLAWY QQKPGQAPRLLIYGASRRATGIPDRFSGSGSGTDFT LTISRLEPEDSAVYYCQQYHSSPSWTFGQGTKLEIK
139103- aa 完整CAR	304	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLVESGGGLVQP GRSLRLSCAASGFTFSNYAMSWVRQAPGKGLGWV SGISRSGENTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMN SLRDEDTAVYYCARSPAHYYGGMDVWGQGTTVT VSSASGGGGSGGRASGGGGSDIVLTQSPGTLSLSPG ERATLSCRASQSISSSFLAWYQQKPGQAPRLLIYGA SRRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDSAVYYC QQYHSSPSWTFGQGTKLEIKTTTPAPRPPTPAPTIAS QPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPL AGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPV QTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAY KQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGG KPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERR RGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
139103- nt 完整CAR	305	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCT GGCTCTTCTGCTCCACGCCGCTCGGCCCCAAGTG

		CAACTCGTGGAATCTGGTGGAGGACTCGTGCAAC CCGGAAGATCGCTTAGACTGTCGTGTGCCGCCAG CGGGTTCACTTTCTCGAACTACGCGATGTCCTGG GTCCGCCAGGCACCCGGAAAGGGACTCGGTTGG GTGTCCGGCATTTCCCGGTCCGGCGAAAATACCT ACTACGCCGACTCCGTGAAGGGCCGCTTCACCAT CTCAAGGGACAACAGCAAAAACACCCTGTACTT GCAAATGAACTCCCTGCGGGATGAAGATACAGC CGTGTACTATTGCGCCCGGTCGCCTGCCCATTAC TACGGCGGAATGGACGTCTGGGGACAGGGAACC ACTGTGACTGTCAGCAGCGCGTCGGGTGGCGGCG GCTCAGGGGGTCGGGCCTCCGGGGGGGGAGGGT CCGACATCGTGCTGACCCAGTCCCCGGGAACCCT GAGCCTGAGCCCGGGAGAGCGCGCGACCCTGTC ATGCCGGGCATCCCAGAGCATTAGCTCCTCCTTT CTCGCCTGGTATCAGCAGAAGCCCGGACAGGCCC CGAGGCTGCTGATCTACGGCGCTAGCAGAAGGG CTACCGGAATCCCAGACCGGTTCTCCGGCTCCGG TTCCGGGACCGATTTCACCCTTACTATCTCGCGCC TGGAACCTGAGGACTCCGCCGTCTACTACTGCCA GCAGTACCACTCATCCCCGTCGTGGACGTTCGGA CAGGGCACCAAGCTGGAGATTAAGACCACTACC CCAGCACCGAGGCCACCCACCCCGGCTCCTACCA TCGCCTCCCAGCCTCTGTCCCTGCGTCCGGAGGC ATGTAGACCCGCAGCTGGTGGGGCCGTGCATACC CGGGGTCTTGACTTCGCCTGCGATATCTACATTT GGGCCCCTCTGGCTGGTACTTGCGGGGTCCTGCT GCTTTCACTCGTGATCACTCTTTACTGTAAGCGCG GTCGGAAGAAGCTGCTGTACATCTTTAAGCAACC CTTCATGAGGCCTGTGCAGACTACTCAAGAGGAG GACGGCTGTTCATGCCGGTTCCCAGAGGAGGAG

		GAAGGCGGCTGCGAACTGCGCGTGAAATTCAGC CGCAGCGCAGATGCTCCAGCCTACAAGCAGGGG CAGAACCAGCTCTACAACGAACTCAATCTTGGTC GGAGAGAGGAGTACGACGTGCTGGACAAGCGGA GAGGACGGGACCCAGAAATGGGCGGGAAGCCGC GCAGAAAGAATCCCCAAGAGGGCCTGTACAACG AGCTCCAAAAGGATAAGATGGCAGAAGCCTATA GCGAGATTGGTATGAAAGGGGAACGCAGAAGAG GCAAAGGCCACGACGGACTGTACCAGGGACTCA GCACCGCCACCAAGGACACCTATGACGCTCTTCA CATGCAGGCCCTGCCGCCTCGG
139105		
139105- aa ScFv 結構域	306	QVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAM HWVRQAPGKGLEWVSGISWNSGSIGYADSVKGRF TISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCSVHSFLA YWGQGTLVTVSSASGGGGSGGRASGGGGSDIVMT QTPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWY LQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFT LKISRVEAEDVGVYYCMQALQTPYTFGQGTKVEIK
139105- nt ScFv 結構域	307	CAAGTGCAACTCGTCGAATCCGGTGGAGGTCTGG TCCAACCTGGTAGAAGCCTGAGACTGTCGTGTGC GGCCAGCGGATTCACCTTTGATGACTATGCTATG CACTGGGTGCGGCAGGCCCCAGGAAAGGGCCTG GAATGGGTGTCGGGAATTAGCTGGAACTCCGGGT CCATTGGCTACGCCGACTCCGTGAAGGGCCGCTT CACCATCTCCCGCGACAACGCAAAGAACTCCCTG TACTTGCAAATGAACTCGCTCAGGGCTGAGGATA CCGCGCTGTACTACTGCTCCGTGCATTCCTTCCTG GCCTACTGGGGACAGGGAACTCTGGTCACCGTGT CGAGCGCCTCCGGCGGCGGGGGCTCGGGTGGAC GGGCCTCGGGCGGAGGGGGGTCCGACATCGTGA

		TGACCCAGACCCCGCTGAGCTTGCCCGTGACTCC CGGAGAGCCTGCATCCATCTCCTGCCGGTCATCC CAGTCCCTTCTCCACTCCAACGGATACAACTACC TCGACTGGTACCTCCAGAAGCCGGGACAGAGCC CTCAGCTTCTGATCTACCTGGGGTCAAATAGAGC CTCAGGAGTGCCGGATCGGTTCAGCGGATCTGGT TCGGGAACTGATTTCACTCTGAAGATTTCCCGCG TGGAAGCCGAGGACGTGGGCGTCTACTACTGTAT GCAGGCGCTGCAGACCCCCTATACCTTCGGCCAA GGGACGAAAGTGGAGATCAAG
139105- aa VH	308	QVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAM HWVRQAPGKGLEWVSGISWNSGSIGYADSVKGRF TISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCSVHSFLA YWGQGTLVTVSS
139105- aa VL	309	DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNY LDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGS GTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQALQTPYTFGQGT KVEIK
139105- aa 完整CAR	310	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLVESGGGLVQP GRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWV SGISWNSGSIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQM NSLRAEDTALYYCSVHSFLAYWGQGTLVTVSSASG GGGSGGRASGGGGSDIVMTQTPLSLPVTPGEPASIS CRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGS NRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYY CMQALQTPYTFGQGTKVEIKTTTPAPRPPTPAPTIAS QPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPL AGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPV QTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAY KQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGG KPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERR

		RGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
139105- nt 完整CAR	311	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCT GGCTCTTCTGCTCCACGCCGCTCGGCCCCAAGTG CAACTCGTCGAATCCGGTGGAGGTCTGGTCCAAC CTGGTAGAAGCCTGAGACTGTCGTGTGCGGCCAG CGGATTCACCTTTGATGACTATGCTATGCACTGG GTGCGGCAGGCCCCAGGAAAGGGCCTGGAATGG GTGTCGGGAATTAGCTGGAACTCCGGGTCCATTG GCTACGCCGACTCCGTGAAGGGCCGCTTCACCAT CTCCCGCGACAACGCAAAGAACTCCCTGTACTTG CAAATGAACTCGCTCAGGGCTGAGGATACCGCG CTGTACTACTGCTCCGTGCATTCCTTCCTGGCCTA CTGGGGACAGGGAACTCTGGTCACCGTGTCGAGC GCCTCCGGCGGCGGGGGCTCGGGTGGACGGGCC TCGGGCGGAGGGGGGTCCGACATCGTGATGACC CAGACCCCGCTGAGCTTGCCCGTGACTCCCGGAG AGCCTGCATCCATCTCCTGCCGGTCATCCCAGTC CCTTCTCCACTCCAACGGATACAACTACCTCGAC TGGTACCTCCAGAAGCCGGGACAGAGCCCTCAG CTTCTGATCTACCTGGGGTCAAATAGAGCCTCAG GAGTGCCGGATCGGTTCAGCGGATCTGGTTCGGG AACTGATTTCACTCTGAAGATTTCCCGCGTGGAA GCCGAGGACGTGGGCGTCTACTACTGTATGCAGG CGCTGCAGACCCCCTATACCTTCGGCCAAGGGAC GAAAGTGGAGATCAAGACCACTACCCCAGCACC GAGGCCACCCACCCCGGCTCCTACCATCGCCTCC CAGCCTCTGTCCCTGCGTCCGGAGGCATGTAGAC CCGCAGCTGGTGGGGCCGTGCATACCCGGGGTCT TGACTTCGCCTGCGATATCTACATTTGGGCCCCTC TGGCTGGTACTTGCGGGGTCCTGCTGCTTTCACTC GTGATCACTCTTTACTGTAAGCGCGGTCGGAAGA

		AGCTGCTGTACATCTTTAAGCAACCCTTCATGAG GCCTGTGCAGACTACTCAAGAGGAGGACGGCTG TTCATGCCGGTTCCCAGAGGAGGAGGAAGGCGG CTGCGAACTGCGCGTGAAATTCAGCCGCAGCGCA GATGCTCCAGCCTACAAGCAGGGGCAGAACCAG CTCTACAACGAACTCAATCTTGGTCGGAGAGAGG AGTACGACGTGCTGGACAAGCGGAGAGGACGGG ACCCAGAAATGGGCGGGAAGCCGCGCAGAAAGA ATCCCCAAGAGGGCCTGTACAACGAGCTCCAAA AGGATAAGATGGCAGAAGCCTATAGCGAGATTG GTATGAAAGGGGAACGCAGAAGAGGCAAAGGCC ACGACGGACTGTACCAGGGACTCAGCACCGCCA CCAAGGACACCTATGACGCTCTTCACATGCAGGC CCTGCCGCCTCGG
139111		
139111- aa ScFv 結構域	312	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMS WVRRAPGKGLEWVSGIVYSGSTYYAASVKGRFTIS RDNSRNTLYLQMNSLRPEDTAIYYCSAHGGESDV WGQGTTVTVSSASGGGGSGGRASGGGGSDIVMTQ TPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLLRNDGKTPLYWYL QKAGQPPQLLIYEVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTL KISRVEAEDVGAYYCMQNIQFPSFGGGTKLEIK
139111- nt ScFv 結構域	313	GAAGTGCAATTGTTGGAATCTGGAGGAGGACTTG TGCAGCCTGGAGGATCACTGAGACTTTCGTGTGC GGTGTCAGGCTTCGCCCTGAGCAACCACGGCATG AGCTGGGTGCGGAGAGCCCCGGGGAAGGGTCTG GAATGGGTGTCCGGGATCGTCTACTCCGGTTCAA CTTACTACGCCGCAAGCGTGAAGGGTCGCTTCAC CATTTCCCGCGATAACTCCCGGAACACCCTGTAC CTCCAAATGAACTCCCTGCGGCCCGAGGACACCG CCATCTACTACTGTTCCGCGCATGGAGGAGAGTC

		CGATGTCTGGGGACAGGGCACTACCGTGACCGTG TCGAGCGCCTCGGGGGGAGGAGGCTCCGGCGGT CGCGCCTCCGGGGGGGGTGGCAGCGACATTGTG ATGACGCAGACTCCACTCTCGCTGTCCGTGACCC CGGGACAGCCCGCGTCCATCTCGTGCAAGAGCTC CCAGAGCCTGCTGAGGAACGACGGAAAGACTCC TCTGTATTGGTACCTCCAGAAGGCTGGACAGCCC CCGCAACTGCTCATCTACGAAGTGTCAAATCGCT TCTCCGGGGTGCCGGATCGGTTTTCCGGCTCGGG ATCGGGCACCGACTTCACCCTGAAAATCTCCAGG GTCGAGGCCGAGGACGTGGGAGCCTACTACTGC ATGCAAAACATCCAGTTCCCTTCCTTCGGCGGCG GCACAAAGCTGGAGATTAAG
139111- aa VH	314	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMS WVRRAPGKGLEWVSGIVYSGSTYYAASVKGRFTIS RDNSRNTLYLQMNSLRPEDTAIYYCSAHGGESDV WGQGTTVTVSS
139111- aa VL	315	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLLRNDGKTP LYWYLQKAGQPPQLLIYEVSNRFSGVPDRFSGSGS GTDFTLKISRVEAEDVGAYYCMQNIQFPSFGGGTK LEIK
139111- aa 完整CAR	316	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLLESGGGLVQP GGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRAPGKGLEWV SGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQMNS LRPEDTAIYYCSAHGGESDVWGQGTTVTVSSASGG GGSGGRASGGGGSDIVMTQTPLSLSVTPGQPASISC KSSQSLLRNDGKTPLYWYLQKAGQPPQLLIYEVSN RFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGAYYC MQNIQFPSFGGGTKLEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPL SLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGT CGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTT

		QEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQ GQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKP RRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRG KGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
139111- nt 完整CAR	317	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCT GGCTCTTCTGCTCCACGCCGCTCGGCCCGAAGTG CAATTGTTGGAATCTGGAGGAGGACTTGTGCAGC CTGGAGGATCACTGAGACTTTCGTGTGCGGTGTC AGGCTTCGCCCTGAGCAACCACGGCATGAGCTGG GTGCGGAGAGCCCCGGGGAAGGGTCTGGAATGG GTGTCCGGGATCGTCTACTCCGGTTCAACTTACT ACGCCGCAAGCGTGAAGGGTCGCTTCACCATTTC CCGCGATAACTCCCGGAACACCCTGTACCTCCAA ATGAACTCCCTGCGGCCCGAGGACACCGCCATCT ACTACTGTTCCGCGCATGGAGGAGAGTCCGATGT CTGGGGACAGGGCACTACCGTGACCGTGTCGAG CGCCTCGGGGGGAGGAGGCTCCGGCGGTCGCGC CTCCGGGGGGGGTGGCAGCGACATTGTGATGAC GCAGACTCCACTCTCGCTGTCCGTGACCCCGGGA CAGCCCGCGTCCATCTCGTGCAAGAGCTCCCAGA GCCTGCTGAGGAACGACGGAAAGACTCCTCTGTA TTGGTACCTCCAGAAGGCTGGACAGCCCCCGCAA CTGCTCATCTACGAAGTGTCAAATCGCTTCTCCG GGGTGCCGGATCGGTTTTCCGGCTCGGGATCGGG CACCGACTTCACCCTGAAAATCTCCAGGGTCGAG GCCGAGGACGTGGGAGCCTACTACTGCATGCAA AACATCCAGTTCCCTTCCTTCGGCGGCGGCACAA AGCTGGAGATTAAGACCACTACCCCAGCACCGA GGCCACCCACCCCGGCTCCTACCATCGCCTCCCA GCCTCTGTCCCTGCGTCCGGAGGCATGTAGACCC GCAGCTGGTGGGGCCGTGCATACCCGGGGTCTTG

		ACTTCGCCTGCGATATCTACATTTGGGCCCCTCTG GCTGGTACTTGCGGGGTCCTGCTGCTTTCACTCGT GATCACTCTTTACTGTAAGCGCGGTCGGAAGAAG CTGCTGTACATCTTTAAGCAACCCTTCATGAGGC CTGTGCAGACTACTCAAGAGGAGGACGGCTGTTC ATGCCGGTTCCCAGAGGAGGAGGAAGGCGGCTG CGAACTGCGCGTGAAATTCAGCCGCAGCGCAGA TGCTCCAGCCTACAAGCAGGGGCAGAACCAGCT CTACAACGAACTCAATCTTGGTCGGAGAGAGGA GTACGACGTGCTGGACAAGCGGAGAGGACGGGA CCCAGAAATGGGCGGGAAGCCGCGCAGAAAGAA TCCCCAAGAGGGCCTGTACAACGAGCTCCAAAA GGATAAGATGGCAGAAGCCTATAGCGAGATTGG TATGAAAGGGGAACGCAGAAGAGGCAAAGGCCA CGACGGACTGTACCAGGGACTCAGCACCGCCAC CAAGGACACCTATGACGCTCTTCACATGCAGGCC CTGCCGCCTCGG
139100		
139100- aa ScFv 結構域	318	QVQLVQSGAEVRKTGASVKVSCKASGYIFDNFGIN WVRQAPGQGLEWMGWINPKNNNTNYAQKFQGRV TITADESTNTAYMEVSSLRSEDTAVYYCARGPYYY QSYMDVWGQGTMVTVSSASGGGGSGGRASGGGG SDIVMTQTPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYN YLNWYLQKPGQSPQLLIYLGSKRASGVPDRFSGSG SGTDFTLHITRVGAEDVGVYYCMQALQTPYTFGQG TKLEIK
139100- nt ScFv 結構域	319	CAAGTCCAACTCGTCCAGTCCGGCGCAGAAGTCA GAAAAACCGGTGCTAGCGTGAAAGTGTCCTGCA AGGCCTCCGGCTACATTTTCGATAACTTCGGAAT CAACTGGGTCAGACAGGCCCCGGGCCAGGGGCT GGAATGGATGGGATGGATCAACCCCAAGAACAA

		CAACACCAACTACGCACAGAAGTTCCAGGGCCG CGTGACTATCACCGCCGATGAATCGACCAATACC GCCTACATGGAGGTGTCCTCCCTGCGGTCGGAGG ACACTGCCGTGTATTACTGCGCGAGGGGCCCATA CTACTACCAAAGCTACATGGACGTCTGGGGACAG GGAACCATGGTGACCGTGTCATCCGCCTCCGGTG GTGGAGGCTCCGGGGGGCGGGCTTCAGGAGGCG GAGGAAGCGATATTGTGATGACCCAGACTCCGCT TAGCCTGCCCGTGACTCCTGGAGAACCGGCCTCC ATTTCCTGCCGGTCCTCGCAATCACTCCTGCATTC CAACGGTTACAACTACCTGAATTGGTACCTCCAG AAGCCTGGCCAGTCGCCCCAGTTGCTGATCTATC TGGGCTCGAAGCGCGCCTCCGGGGTGCCTGACCG GTTTAGCGGATCTGGGAGCGGCACGGACTTCACT CTCCACATCACCCGCGTGGGAGCGGAGGACGTG GGAGTGTACTACTGTATGCAGGCGCTGCAGACTC CGTACACATTCGGACAGGGCACCAAGCTGGAGA TCAAG
139100- aa VH	320	QVQLVQSGAEVRKTGASVKVSCKASGYIFDNFGIN WVRQAPGQGLEWMGWINPKNNNTNYAQKFQGRV TITADESTNTAYMEVSSLRSEDTAVYYCARGPYYY QSYMDVWGQGTMVTVSS
139100- aa VL	321	DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNY LNWYLQKPGQSPQLLIYLGSKRASGVPDRFSGSGS GTDFTLHITRVGAEDVGVYYCMQALQTPYTFGQG TKLEIK
139100- aa 完整CAR	322	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLVQSGAEVRKT GASVKVSCKASGYIFDNFGINWVRQAPGQGLEWM GWINPKNNNTNYAQKFQGRVTITADESTNTAYME VSSLRSEDTAVYYCARGPYYYQSYMDVWGQGTM VTVSSASGGGGSGGRASGGGGSDIVMTQTPLSLPV

		TPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLNWYLQKPGQSP QLLIYLGSKRASGVPDRFSGSGSGTDFTLHITRVGA EDVGVYYCMQALQTPYTFGQGTKLEIKTTTPAPRP PTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFAC DIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIF KQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFS RSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRR GRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSE IGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQ ALPPR
139100- nt 完整CAR	323	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCT GGCTCTTCTGCTCCACGCCGCTCGGCCCCAAGTC CAACTCGTCCAGTCCGGCGCAGAAGTCAGAAAA ACCGGTGCTAGCGTGAAAGTGTCCTGCAAGGCCT CCGGCTACATTTTCGATAACTTCGGAATCAACTG GGTCAGACAGGCCCCGGGCCAGGGGCTGGAATG GATGGGATGGATCAACCCCAAGAACAACAACAC CAACTACGCACAGAAGTTCCAGGGCCGCGTGACT ATCACCGCCGATGAATCGACCAATACCGCCTACA TGGAGGTGTCCTCCCTGCGGTCGGAGGACACTGC CGTGTATTACTGCGCGAGGGGCCCATACTACTAC CAAAGCTACATGGACGTCTGGGGACAGGGAACC ATGGTGACCGTGTCATCCGCCTCCGGTGGTGGAG GCTCCGGGGGGCGGGCTTCAGGAGGCGGAGGAA GCGATATTGTGATGACCCAGACTCCGCTTAGCCT GCCCGTGACTCCTGGAGAACCGGCCTCCATTTCC TGCCGGTCCTCGCAATCACTCCTGCATTCCAACG GTTACAACTACCTGAATTGGTACCTCCAGAAGCC TGGCCAGTCGCCCCAGTTGCTGATCTATCTGGGC TCGAAGCGCGCCTCCGGGGTGCCTGACCGGTTTA GCGGATCTGGGAGCGGCACGGACTTCACTCTCCA

		CATCACCCGCGTGGGAGCGGAGGACGTGGGAGT GTACTACTGTATGCAGGCGCTGCAGACTCCGTAC ACATTCGGACAGGGCACCAAGCTGGAGATCAAG ACCACTACCCCAGCACCGAGGCCACCCACCCCGG CTCCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTCCCTGCGT CCGGAGGCATGTAGACCCGCAGCTGGTGGGGCC GTGCATACCCGGGGTCTTGACTTCGCCTGCGATA TCTACATTTGGGCCCCTCTGGCTGGTACTTGCGG GGTCCTGCTGCTTTCACTCGTGATCACTCTTTACT GTAAGCGCGGTCGGAAGAAGCTGCTGTACATCTT TAAGCAACCCTTCATGAGGCCTGTGCAGACTACT CAAGAGGAGGACGGCTGTTCATGCCGGTTCCCAG AGGAGGAGGAAGGCGGCTGCGAACTGCGCGTGA AATTCAGCCGCAGCGCAGATGCTCCAGCCTACAA GCAGGGGCAGAACCAGCTCTACAACGAACTCAA TCTTGGTCGGAGAGAGGAGTACGACGTGCTGGA CAAGCGGAGAGGACGGGACCCAGAAATGGGCGG GAAGCCGCGCAGAAAGAATCCCCAAGAGGGCCT GTACAACGAGCTCCAAAAGGATAAGATGGCAGA AGCCTATAGCGAGATTGGTATGAAAGGGGAACG CAGAAGAGGCAAAGGCCACGACGGACTGTACCA GGGACTCAGCACCGCCACCAAGGACACCTATGA CGCTCTTCACATGCAGGCCCTGCCGCCTCGG
139101		
139101- aa ScFv 結構域	324	QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSDAMT WVRQAPGKGLEWVSVISGSGGTTYYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKLDSSGY YYARGPRYWGQGTLVTVSSASGGGGSGGRASGGG GSDIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNW YQQKPGKAPKLLIYGASTLASGVPARFSGSGSGTHF TLTINSLQSEDSATYYCQQSYKRASFGQGTKVEIK

139101- nt ScFv 結構域	325	CAAGTGCAACTTCAAGAATCAGGCGGAGGACTC GTGCAGCCCGGAGGATCATTGCGGCTCTCGTGCG CCGCCTCGGGCTTCACCTTCTCGAGCGACGCCAT GACCTGGGTCCGCCAGGCCCCGGGGAAGGGGCT GGAATGGGTGTCTGTGATTTCCGGCTCCGGGGGA ACTACGTACTACGCCGATTCCGTGAAAGGTCGCT TCACTATCTCCCGGGACAACAGCAAGAACACCCT TTATCTGCAAATGAATTCCCTCCGCGCCGAGGAC ACCGCCGTGTACTACTGCGCCAAGCTGGACTCCT CGGGCTACTACTATGCCCGGGGTCCGAGATACTG GGGACAGGGAACCCTCGTGACCGTGTCCTCCGCG TCCGGCGGAGGAGGGTCGGGAGGGCGGGCCTCC GGCGGCGGCGGTTCGGACATCCAGCTGACCCAGT CCCCATCCTCACTGAGCGCAAGCGTGGGCGACAG AGTCACCATTACATGCAGGGCGTCCCAGAGCATC AGCTCCTACCTGAACTGGTACCAACAGAAGCCTG GAAAGGCTCCTAAGCTGTTGATCTACGGGGCTTC GACCCTGGCATCCGGGGTGCCCGCGAGGTTTAGC GGAAGCGGTAGCGGCACTCACTTCACTCTGACCA TTAACAGCCTCCAGTCCGAGGATTCAGCCACTTA CTACTGTCAGCAGTCCTACAAGCGGGCCAGCTTC GGACAGGGCACTAAGGTCGAGATCAAG
139101- aa VH	326	QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSDAMT WVRQAPGKGLEWVSVISGSGGTTYYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKLDSSGY YYARGPRYWGQGTLVTVSS
139101- aa VL	327	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQ QKPGKAPKLLIYGASTLASGVPARFSGSGSGTHFTL TINSLQSEDSATYYCQQSYKRASFGQGTKVEIK
139101- aa 完整CAR	328	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLQESGGGLVQP GGSLRLSCAASGFTFSSDAMTWVRQAPGKGLEWV

		SVISGSGGTTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRAEDTAVYYCAKLDSSGYYYARGPRYWGQGT LVTVSSASGGGGSGGRASGGGGSDIQLTQSPSSLSA SVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIY GASTLASGVPARFSGSGSGTHFTLTINSLQSEDSAT YYCQQSYKRASFGQGTKVEIKTTTPAPRPPTPAPTI ASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWA PLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMR PVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAP AYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEM GGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGE RRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
139101- nt 完整CAR	329	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCT GGCTCTTCTGCTCCACGCCGCTCGGCCCCAAGTG CAACTTCAAGAATCAGGCGGAGGACTCGTGCAG CCCGGAGGATCATTGCGGCTCTCGTGCGCCGCCT CGGGCTTCACCTTCTCGAGCGACGCCATGACCTG GGTCCGCCAGGCCCCGGGGAAGGGGCTGGAATG GGTGTCTGTGATTTCCGGCTCCGGGGGAACTACG TACTACGCCGATTCCGTGAAAGGTCGCTTCACTA TCTCCCGGGACAACAGCAAGAACACCCTTTATCT GCAAATGAATTCCCTCCGCGCCGAGGACACCGCC GTGTACTACTGCGCCAAGCTGGACTCCTCGGGCT ACTACTATGCCCGGGGTCCGAGATACTGGGGACA GGGAACCCTCGTGACCGTGTCCTCCGCGTCCGGC GGAGGAGGGTCGGGAGGGCGGGCCTCCGGCGGC GGCGGTTCGGACATCCAGCTGACCCAGTCCCCAT CCTCACTGAGCGCAAGCGTGGGCGACAGAGTCA CCATTACATGCAGGGCGTCCCAGAGCATCAGCTC CTACCTGAACTGGTACCAACAGAAGCCTGGAAA GGCTCCTAAGCTGTTGATCTACGGGGCTTCGACC

		CTGGCATCCGGGGTGCCCGCGAGGTTTAGCGGAA GCGGTAGCGGCACTCACTTCACTCTGACCATTAA CAGCCTCCAGTCCGAGGATTCAGCCACTTACTAC TGTCAGCAGTCCTACAAGCGGGCCAGCTTCGGAC AGGGCACTAAGGTCGAGATCAAGACCACTACCC CAGCACCGAGGCCACCCACCCCGGCTCCTACCAT CGCCTCCCAGCCTCTGTCCCTGCGTCCGGAGGCA TGTAGACCCGCAGCTGGTGGGGCCGTGCATACCC GGGGTCTTGACTTCGCCTGCGATATCTACATTTG GGCCCCTCTGGCTGGTACTTGCGGGGTCCTGCTG CTTTCACTCGTGATCACTCTTTACTGTAAGCGCGG TCGGAAGAAGCTGCTGTACATCTTTAAGCAACCC TTCATGAGGCCTGTGCAGACTACTCAAGAGGAGG ACGGCTGTTCATGCCGGTTCCCAGAGGAGGAGG AAGGCGGCTGCGAACTGCGCGTGAAATTCAGCC GCAGCGCAGATGCTCCAGCCTACAAGCAGGGGC AGAACCAGCTCTACAACGAACTCAATCTTGGTCG GAGAGAGGAGTACGACGTGCTGGACAAGCGGAG AGGACGGGACCCAGAAATGGGCGGGAAGCCGCG CAGAAAGAATCCCCAAGAGGGCCTGTACAACGA GCTCCAAAAGGATAAGATGGCAGAAGCCTATAG CGAGATTGGTATGAAAGGGGAACGCAGAAGAGG CAAAGGCCACGACGGACTGTACCAGGGACTCAG CACCGCCACCAAGGACACCTATGACGCTCTTCAC ATGCAGGCCCTGCCGCCTCGG
139102		
139102- aa ScFv 結構域	330	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSNYGIT WVRQAPGQGLEWMGWISAYNGNTNYAQKFQGRV TMTRNTSISTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGPYYY YMDVWGKGTMVTVSSASGGGGSGGRASGGGGSEI VMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLYSNGYNYV

		DWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSG TDFKLQISRVEAEDVGIYYCMQGRQFPYSFGQGTK VEIK
139102- nt ScFv 結構域	331	CAAGTCCAACTGGTCCAGAGCGGTGCAGAAGTG AAGAAGCCCGGAGCGAGCGTGAAAGTGTCCTGC AAGGCTTCCGGGTACACCTTCTCCAACTACGGCA TCACTTGGGTGCGCCAGGCCCCGGGACAGGGCCT GGAATGGATGGGGTGGATTTCCGCGTACAACGG CAATACGAACTACGCTCAGAAGTTCCAGGGTAG AGTGACCATGACTAGGAACACCTCCATTTCCACC GCCTACATGGAACTGTCCTCCCTGCGGAGCGAGG ACACCGCCGTGTACTATTGCGCCCGGGGACCATA CTACTACTACATGGATGTCTGGGGGAAGGGGACT ATGGTCACCGTGTCATCCGCCTCGGGAGGCGGCG GATCAGGAGGACGCGCCTCTGGTGGTGGAGGAT CGGAGATCGTGATGACCCAGAGCCCTCTCTCCTT GCCCGTGACTCCTGGGGAGCCCGCATCCATTTCA TGCCGGAGCTCCCAGTCACTTCTCTACTCCAACG GCTATAACTACGTGGATTGGTACCTCCAAAAGCC GGGCCAGAGCCCGCAGCTGCTGATCTACCTGGGC TCGAACAGGGCCAGCGGAGTGCCTGACCGGTTCT CCGGGTCGGGAAGCGGGACCGACTTCAAGCTGC AAATCTCGAGAGTGGAGGCCGAGGACGTGGGAA TCTACTACTGTATGCAGGGCCGCCAGTTTCCGTA CTCGTTCGGACAGGGCACCAAAGTGGAAATCAA G
139102- aa VH	332	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSNYGIT WVRQAPGQGLEWMGWISAYNGNTNYAQKFQGRV TMTRNTSISTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGPYYY YMDVWGKGTMVTVSS
139102- aa	333	EIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLYSNGYNY

VL		VDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGS GTDFKLQISRVEAEDVGIYYCMQGRQFPYSFGQGT KVEIK
139102- aa 完整CAR	334	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLVQSGAEVKKP GASVKVSCKASGYTFSNYGITWVRQAPGQGLEWM GWISAYNGNTNYAQKFQGRVTMTRNTSISTAYME LSSLRSEDTAVYYCARGPYYYYMDVWGKGTMVT VSSASGGGGSGGRASGGGGSEIVMTQSPLSLPVTPG EPASISCRSSQSLLYSNGYNYVDWYLQKPGQSPQLL IYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFKLQISRVEAEDV GIYYCMQGRQFPYSFGQGTKVEIKTTTPAPRPPTPA PTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYI WAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPF MRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSA DAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRD PEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGM KGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALP PR
139102- nt 完整CAR	335	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCT GGCTCTTCTGCTCCACGCCGCTCGGCCCCAAGTC CAACTGGTCCAGAGCGGTGCAGAAGTGAAGAAG CCCGGAGCGAGCGTGAAAGTGTCCTGCAAGGCTT CCGGGTACACCTTCTCCAACTACGGCATCACTTG GGTGCGCCAGGCCCCGGGACAGGGCCTGGAATG GATGGGGTGGATTTCCGCGTACAACGGCAATACG AACTACGCTCAGAAGTTCCAGGGTAGAGTGACC ATGACTAGGAACACCTCCATTTCCACCGCCTACA TGGAACTGTCCTCCCTGCGGAGCGAGGACACCGC CGTGTACTATTGCGCCCGGGGACCATACTACTAC TACATGGATGTCTGGGGGAAGGGGACTATGGTC ACCGTGTCATCCGCCTCGGGAGGCGGCGGATCAG

		GAGGACGCGCCTCTGGTGGTGGAGGATCGGAGA TCGTGATGACCCAGAGCCCTCTCTCCTTGCCCGT GACTCCTGGGGAGCCCGCATCCATTTCATGCCGG AGCTCCCAGTCACTTCTCTACTCCAACGGCTATA ACTACGTGGATTGGTACCTCCAAAAGCCGGGCCA GAGCCCGCAGCTGCTGATCTACCTGGGCTCGAAC AGGGCCAGCGGAGTGCCTGACCGGTTCTCCGGGT CGGGAAGCGGGACCGACTTCAAGCTGCAAATCT CGAGAGTGGAGGCCGAGGACGTGGGAATCTACT ACTGTATGCAGGGCCGCCAGTTTCCGTACTCGTT CGGACAGGGCACCAAAGTGGAAATCAAGACCAC TACCCCAGCACCGAGGCCACCCACCCCGGCTCCT ACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTCCCTGCGTCCGG AGGCATGTAGACCCGCAGCTGGTGGGGCCGTGC ATACCCGGGGTCTTGACTTCGCCTGCGATATCTA CATTTGGGCCCCTCTGGCTGGTACTTGCGGGGTC CTGCTGCTTTCACTCGTGATCACTCTTTACTGTAA GCGCGGTCGGAAGAAGCTGCTGTACATCTTTAAG CAACCCTTCATGAGGCCTGTGCAGACTACTCAAG AGGAGGACGGCTGTTCATGCCGGTTCCCAGAGG AGGAGGAAGGCGGCTGCGAACTGCGCGTGAAAT TCAGCCGCAGCGCAGATGCTCCAGCCTACAAGCA GGGGCAGAACCAGCTCTACAACGAACTCAATCTT GGTCGGAGAGAGGAGTACGACGTGCTGGACAAG CGGAGAGGACGGGACCCAGAAATGGGCGGGAAG CCGCGCAGAAAGAATCCCCAAGAGGGCCTGTAC AACGAGCTCCAAAAGGATAAGATGGCAGAAGCC TATAGCGAGATTGGTATGAAAGGGGAACGCAGA AGAGGCAAAGGCCACGACGGACTGTACCAGGGA CTCAGCACCGCCACCAAGGACACCTATGACGCTC TTCACATGCAGGCCCTGCCGCCTCGG

139104		
139104- aa ScFv 結構域	336	EVQLLETGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMS WVRRAPGKGLEWVSGIVYSGSTYYAASVKGRFTIS RDNSRNTLYLQMNSLRPEDTAIYYCSAHGGESDV WGQGTTVTVSSASGGGGSGGRASGGGGSEIVLTQS PATLSVSPGESATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQ APRLLIYGASTRASGIPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQA EDVAVYYCQQYGSSLTFGGGTKVEIK
139104- nt ScFv 結構域	337	GAAGTGCAATTGCTCGAAACTGGAGGAGGTCTG GTGCAACCTGGAGGATCACTTCGCCTGTCCTGCG CCGTGTCGGGCTTTGCCCTGTCCAACCATGGAAT GAGCTGGGTCCGCCGCGCGCCGGGGAAGGGCCT CGAATGGGTGTCCGGCATCGTCTACTCCGGCTCC ACCTACTACGCCGCGTCCGTGAAGGGCCGGTTCA CGATTTCACGGGACAACTCGCGGAACACCCTGTA CCTCCAAATGAATTCCCTTCGGCCGGAGGATACT GCCATCTACTACTGCTCCGCCCACGGTGGCGAAT CCGACGTCTGGGGCCAGGGAACCACCGTGACCG TGTCCAGCGCGTCCGGGGGAGGAGGAAGCGGGG GTAGAGCATCGGGTGGAGGCGGATCAGAGATCG TGCTGACCCAGTCCCCCGCCACCTTGAGCGTGTC ACCAGGAGAGTCCGCCACCCTGTCATGCCGCGCC AGCCAGTCCGTGTCCTCCAACCTGGCTTGGTACC AGCAGAAGCCGGGGCAGGCCCCTAGACTCCTGA TCTATGGGGCGTCGACCCGGGCATCTGGAATTCC CGATAGGTTCAGCGGATCGGGCTCGGGCACTGAC TTCACTCTGACCATCTCCTCGCTGCAAGCCGAGG ACGTGGCTGTGTACTACTGTCAGCAGTACGGAAG CTCCCTGACTTTCGGTGGCGGGACCAAAGTCGAG ATTAAG
139104- aa	338	EVQLLETGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMS

VH		WVRRAPGKGLEWVSGIVYSGSTYYAASVKGRFTIS RDNSRNTLYLQMNSLRPEDTAIYYCSAHGGESDV WGQGTTVTVSS
139104- aa VL	339	EIVLTQSPATLSVSPGESATLSCRASQSVSSNLAWY QQKPGQAPRLLIYGASTRASGIPDRFSGSGSGTDFT LTISSLQAEDVAVYYCQQYGSSLTFGGGTKVEIK
139104- aa 完整CAR	340	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLLETGGGLVQP GGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRAPGKGLEWV SGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQMNS LRPEDTAIYYCSAHGGESDVWGQGTTVTVSSASGG GGSGGRASGGGGSEIVLTQSPATLSVSPGESATLSC RASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRASGIP DRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYGSSL TFGGGTKVEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEA CRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLL SLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGC SCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLY NELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQ EGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGL YQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
139104- nt 完整CAR	341	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCT GGCTCTTCTGCTCCACGCCGCTCGGCCCGAAGTG CAATTGCTCGAAACTGGAGGAGGTCTGGTGCAAC CTGGAGGATCACTTCGCCTGTCCTGCGCCGTGTC GGGCTTTGCCCTGTCCAACCATGGAATGAGCTGG GTCCGCCGCGCGCCGGGGAAGGGCCTCGAATGG GTGTCCGGCATCGTCTACTCCGGCTCCACCTACT ACGCCGCGTCCGTGAAGGGCCGGTTCACGATTTC ACGGGACAACTCGCGGAACACCCTGTACCTCCAA ATGAATTCCCTTCGGCCGGAGGATACTGCCATCT ACTACTGCTCCGCCCACGGTGGCGAATCCGACGT

		CTGGGGCCAGGGAACCACCGTGACCGTGTCCAG CGCGTCCGGGGGAGGAGGAAGCGGGGGTAGAGC ATCGGGTGGAGGCGGATCAGAGATCGTGCTGAC CCAGTCCCCCGCCACCTTGAGCGTGTCACCAGGA GAGTCCGCCACCCTGTCATGCCGCGCCAGCCAGT CCGTGTCCTCCAACCTGGCTTGGTACCAGCAGAA GCCGGGGCAGGCCCCTAGACTCCTGATCTATGGG GCGTCGACCCGGGCATCTGGAATTCCCGATAGGT TCAGCGGATCGGGCTCGGGCACTGACTTCACTCT GACCATCTCCTCGCTGCAAGCCGAGGACGTGGCT GTGTACTACTGTCAGCAGTACGGAAGCTCCCTGA CTTTCGGTGGCGGGACCAAAGTCGAGATTAAGAC CACTACCCCAGCACCGAGGCCACCCACCCCGGCT CCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTCCCTGCGTCC GGAGGCATGTAGACCCGCAGCTGGTGGGGCCGT GCATACCCGGGGTCTTGACTTCGCCTGCGATATC TACATTTGGGCCCCTCTGGCTGGTACTTGCGGGG TCCTGCTGCTTTCACTCGTGATCACTCTTTACTGT AAGCGCGGTCGGAAGAAGCTGCTGTACATCTTTA AGCAACCCTTCATGAGGCCTGTGCAGACTACTCA AGAGGAGGACGGCTGTTCATGCCGGTTCCCAGA GGAGGAGGAAGGCGGCTGCGAACTGCGCGTGAA ATTCAGCCGCAGCGCAGATGCTCCAGCCTACAAG CAGGGGCAGAACCAGCTCTACAACGAACTCAAT CTTGGTCGGAGAGAGGAGTACGACGTGCTGGAC AAGCGGAGAGGACGGGACCCAGAAATGGGCGGG AAGCCGCGCAGAAAGAATCCCCAAGAGGGCCTG TACAACGAGCTCCAAAAGGATAAGATGGCAGAA GCCTATAGCGAGATTGGTATGAAAGGGGAACGC AGAAGAGGCAAAGGCCACGACGGACTGTACCAG GGACTCAGCACCGCCACCAAGGACACCTATGAC

		GCTCTTCACATGCAGGCCCTGCCGCCTCGG
139106		
139106- aa ScFv 結構域	342	EVQLVETGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMS WVRRAPGKGLEWVSGIVYSGSTYYAASVKGRFTIS RDNSRNTLYLQMNSLRPEDTAIYYCSAHGGESDV WGQGTTVTVSSASGGGGSGGRASGGGGSEIVMTQ SPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSKLAWYQQKPG QAPRLLMYGASIRATGIPDRFSGSGSGTEFTLTISSL EPEDFAVYYCQQYGSSSWTFGQGTKVEIK
139106- nt ScFv 結構域	343	GAAGTGCAATTGGTGGAAACTGGAGGAGGACTT GTGCAACCTGGAGGATCATTGAGACTGAGCTGCG CAGTGTCGGGATTCGCCCTGAGCAACCATGGAAT GTCCTGGGTCAGAAGGGCCCCTGGAAAAGGCCT CGAATGGGTGTCAGGGATCGTGTACTCCGGTTCC ACTTACTACGCCGCCTCCGTGAAGGGGCGCTTCA CTATCTCACGGGATAACTCCCGCAATACCCTGTA CCTCCAAATGAACAGCCTGCGGCCGGAGGATAC CGCCATCTACTACTGTTCCGCCCACGGTGGAGAG TCTGACGTCTGGGGCCAGGGAACTACCGTGACCG TGTCCTCCGCGTCCGGCGGTGGAGGGAGCGGCG GCCGCGCCAGCGGCGGCGGAGGCTCCGAGATCG TGATGACCCAGAGCCCCGCTACTCTGTCGGTGTC GCCCGGAGAAAGGGCGACCCTGTCCTGCCGGGC GTCGCAGTCCGTGAGCAGCAAGCTGGCTTGGTAC CAGCAGAAGCCGGGCCAGGCACCACGCCTGCTT ATGTACGGTGCCTCCATTCGGGCCACCGGAATCC CGGACCGGTTCTCGGGGTCGGGGTCCGGTACCGA GTTCACACTGACCATTTCCTCGCTCGAGCCCGAG GACTTTGCCGTCTATTACTGCCAGCAGTACGGCT CCTCCTCATGGACGTTCGGCCAGGGGACCAAGGT CGAAATCAAG

139106- aa VH	344	EVQLVETGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMS WVRRAPGKGLEWVSGIVYSGSTYYAASVKGRFTIS RDNSRNTLYLQMNSLRPEDTAIYYCSAHGGESDV WGQGTTVTVSS
139106- aa VL	345	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSKLAWY QQKPGQAPRLLMYGASIRATGIPDRFSGSGSGTEFT LTISSLEPEDFAVYYCQQYGSSSWTFGQGTKVEIK
139106- aa 完整CAR	346	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLVETGGGLVQP GGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRAPGKGLEWV SGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQMNS LRPEDTAIYYCSAHGGESDVWGQGTTVTVSSASGG GGSGGRASGGGGSEIVMTQSPATLSVSPGERATLSC RASQSVSSKLAWYQQKPGQAPRLLMYGASIRATGI PDRFSGSGSGTEFTLTISSLEPEDFAVYYCQQYGSSS WTFGQGTKVEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPE ACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLL LSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDG CSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQL YNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNP QEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDG LYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
139106- nt 完整CAR	347	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCT GGCTCTTCTGCTCCACGCCGCTCGGCCCGAAGTG CAATTGGTGGAAACTGGAGGAGGACTTGTGCAA CCTGGAGGATCATTGAGACTGAGCTGCGCAGTGT CGGGATTCGCCCTGAGCAACCATGGAATGTCCTG GGTCAGAAGGGCCCCTGGAAAAGGCCTCGAATG GGTGTCAGGGATCGTGTACTCCGGTTCCACTTAC TACGCCGCCTCCGTGAAGGGGCGCTTCACTATCT CACGGGATAACTCCCGCAATACCCTGTACCTCCA AATGAACAGCCTGCGGCCGGAGGATACCGCCAT

		CTACTACTGTTCCGCCCACGGTGGAGAGTCTGAC GTCTGGGGCCAGGGAACTACCGTGACCGTGTCCT CCGCGTCCGGCGGTGGAGGGAGCGGCGGCCGCG CCAGCGGCGGCGGAGGCTCCGAGATCGTGATGA CCCAGAGCCCCGCTACTCTGTCGGTGTCGCCCGG AGAAAGGGCGACCCTGTCCTGCCGGGCGTCGCA GTCCGTGAGCAGCAAGCTGGCTTGGTACCAGCAG AAGCCGGGCCAGGCACCACGCCTGCTTATGTACG GTGCCTCCATTCGGGCCACCGGAATCCCGGACCG GTTCTCGGGGTCGGGGTCCGGTACCGAGTTCACA CTGACCATTTCCTCGCTCGAGCCCGAGGACTTTG CCGTCTATTACTGCCAGCAGTACGGCTCCTCCTC ATGGACGTTCGGCCAGGGGACCAAGGTCGAAAT CAAGACCACTACCCCAGCACCGAGGCCACCCAC CCCGGCTCCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTCCC TGCGTCCGGAGGCATGTAGACCCGCAGCTGGTGG GGCCGTGCATACCCGGGGTCTTGACTTCGCCTGC GATATCTACATTTGGGCCCCTCTGGCTGGTACTT GCGGGGTCCTGCTGCTTTCACTCGTGATCACTCTT TACTGTAAGCGCGGTCGGAAGAAGCTGCTGTACA TCTTTAAGCAACCCTTCATGAGGCCTGTGCAGAC TACTCAAGAGGAGGACGGCTGTTCATGCCGGTTC CCAGAGGAGGAGGAAGGCGGCTGCGAACTGCGC GTGAAATTCAGCCGCAGCGCAGATGCTCCAGCCT ACAAGCAGGGGCAGAACCAGCTCTACAACGAAC TCAATCTTGGTCGGAGAGAGGAGTACGACGTGCT GGACAAGCGGAGAGGACGGGACCCAGAAATGGG CGGGAAGCCGCGCAGAAAGAATCCCCAAGAGGG CCTGTACAACGAGCTCCAAAAGGATAAGATGGC AGAAGCCTATAGCGAGATTGGTATGAAAGGGGA ACGCAGAAGAGGCAAAGGCCACGACGGACTGTA

		CCAGGGACTCAGCACCGCCACCAAGGACACCTA TGACGCTCTTCACATGCAGGCCCTGCCGCCTCGG
139107		
139107- aa ScFv 結構域	348	EVQLVETGGGVVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMS WVRRAPGKGLEWVSGIVYSGSTYYAASVKGRFTIS RDNSRNTLYLQMNSLRPEDTAIYYCSAHGGESDV WGQGTTVTVSSASGGGGSGGRASGGGGSEIVLTQS PGTLSLSPGERATLSCRASQSVGSTNLAWYQQKPG QAPRLLIYDASNRATGIPDRFSGGGSGTDFTLTISRL EPEDFAVYYCQQYGSSPPWTFGQGTKVEIK
139107- nt ScFv 結構域	349	GAAGTGCAATTGGTGGAGACTGGAGGAGGAGTG GTGCAACCTGGAGGAAGCCTGAGACTGTCATGC GCGGTGTCGGGCTTCGCCCTCTCCAACCACGGAA TGTCCTGGGTCCGCCGGGCCCCTGGGAAAGGACT TGAATGGGTGTCCGGCATCGTGTACTCGGGTTCC ACCTACTACGCGGCCTCAGTGAAGGGCCGGTTTA CTATTAGCCGCGACAACTCCAGAAACACACTGTA CCTCCAAATGAACTCGCTGCGGCCGGAAGATACC GCTATCTACTACTGCTCCGCCCATGGGGGAGAGT CGGACGTCTGGGGACAGGGCACCACTGTCACTGT GTCCAGCGCTTCCGGCGGTGGTGGAAGCGGGGG ACGGGCCTCAGGAGGCGGTGGCAGCGAGATTGT GCTGACCCAGTCCCCCGGGACCCTGAGCCTGTCC CCGGGAGAAAGGGCCACCCTCTCCTGTCGGGCAT CCCAGTCCGTGGGGTCTACTAACCTTGCATGGTA CCAGCAGAAGCCCGGCCAGGCCCCTCGCCTGCTG ATCTACGACGCGTCCAATAGAGCCACCGGCATCC CGGATCGCTTCAGCGGAGGCGGATCGGGCACCG ACTTCACCCTCACCATTTCAAGGCTGGAACCGGA GGACTTCGCCGTGTACTACTGCCAGCAGTATGGT TCGTCCCCACCCTGGACGTTCGGCCAGGGGACTA

		AGGTCGAGATCAAG
139107- aa VH	350	EVQLVETGGGVVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMS WVRRAPGKGLEWVSGIVYSGSTYYAASVKGRFTIS RDNSRNTLYLQMNSLRPEDTAIYYCSAHGGESDV WGQGTTVTVSS
139107- aa VL	351	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVGSTNLAW YQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPDRFSGGGSGTDF TLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPPWTFGQGTKVEI K
139107- aa 完整CAR	352	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLVETGGGVVQP GGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRAPGKGLEWV SGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQMNS LRPEDTAIYYCSAHGGESDVWGQGTTVTVSSASGG GGSGGRASGGGGSEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC RASQSVGSTNLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATG IPDRFSGGGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSS PPWTFGQGTKVEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLR PEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGV LLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEE DGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQN QLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRK NPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGH DGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
139107- nt 完整CAR	353	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCT GGCTCTTCTGCTCCACGCCGCTCGGCCCGAAGTG CAATTGGTGGAGACTGGAGGAGGAGTGGTGCAA CCTGGAGGAAGCCTGAGACTGTCATGCGCGGTGT CGGGCTTCGCCCTCTCCAACCACGGAATGTCCTG GGTCCGCCGGGCCCCTGGGAAAGGACTTGAATG GGTGTCCGGCATCGTGTACTCGGGTTCCACCTAC

		TACGCGGCCTCAGTGAAGGGCCGGTTTACTATTA GCCGCGACAACTCCAGAAACACACTGTACCTCCA AATGAACTCGCTGCGGCCGGAAGATACCGCTATC TACTACTGCTCCGCCCATGGGGGAGAGTCGGACG TCTGGGGACAGGGCACCACTGTCACTGTGTCCAG CGCTTCCGGCGGTGGTGGAAGCGGGGGACGGGC CTCAGGAGGCGGTGGCAGCGAGATTGTGCTGAC CCAGTCCCCCGGGACCCTGAGCCTGTCCCCGGGA GAAAGGGCCACCCTCTCCTGTCGGGCATCCCAGT CCGTGGGGTCTACTAACCTTGCATGGTACCAGCA GAAGCCCGGCCAGGCCCCTCGCCTGCTGATCTAC GACGCGTCCAATAGAGCCACCGGCATCCCGGATC GCTTCAGCGGAGGCGGATCGGGCACCGACTTCAC CCTCACCATTTCAAGGCTGGAACCGGAGGACTTC GCCGTGTACTACTGCCAGCAGTATGGTTCGTCCC CACCCTGGACGTTCGGCCAGGGGACTAAGGTCG AGATCAAGACCACTACCCCAGCACCGAGGCCAC CCACCCCGGCTCCTACCATCGCCTCCCAGCCTCT GTCCCTGCGTCCGGAGGCATGTAGACCCGCAGCT GGTGGGGCCGTGCATACCCGGGGTCTTGACTTCG CCTGCGATATCTACATTTGGGCCCCTCTGGCTGG TACTTGCGGGGTCCTGCTGCTTTCACTCGTGATCA CTCTTTACTGTAAGCGCGGTCGGAAGAAGCTGCT GTACATCTTTAAGCAACCCTTCATGAGGCCTGTG CAGACTACTCAAGAGGAGGACGGCTGTTCATGCC GGTTCCCAGAGGAGGAGGAAGGCGGCTGCGAAC TGCGCGTGAAATTCAGCCGCAGCGCAGATGCTCC AGCCTACAAGCAGGGGCAGAACCAGCTCTACAA CGAACTCAATCTTGGTCGGAGAGAGGAGTACGA CGTGCTGGACAAGCGGAGAGGACGGGACCCAGA AATGGGCGGGAAGCCGCGCAGAAAGAATCCCCA

		AGAGGGCCTGTACAACGAGCTCCAAAAGGATAA GATGGCAGAAGCCTATAGCGAGATTGGTATGAA AGGGGAACGCAGAAGAGGCAAAGGCCACGACG GACTGTACCAGGGACTCAGCACCGCCACCAAGG ACACCTATGACGCTCTTCACATGCAGGCCCTGCC GCCTCGG
139108		
139108- aa ScFv 結構域	354	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMS WIRQAPGKGLEWVSYISSSGSTIYYADSVKGRFTIS RDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARESGDGM DVWGQGTTVTVSSASGGGGSGGRASGGGGSDIQM TQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKP GKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISS LQPEDFATYYCQQSYTLAFGQGTKVDIK
139108- nt ScFv 結構域	355	CAAGTGCAACTCGTGGAATCTGGTGGAGGACTCG TGAAACCTGGAGGATCATTGAGACTGTCATGCGC GGCCTCGGGATTCACGTTCTCCGATTACTACATG AGCTGGATTCGCCAGGCTCCGGGGAAGGGACTG GAATGGGTGTCCTACATTTCCTCATCCGGCTCCA CCATCTACTACGCGGACTCCGTGAAGGGGAGATT CACCATTAGCCGCGATAACGCCAAGAACAGCCT GTACCTTCAGATGAACTCCCTGCGGGCTGAAGAT ACTGCCGTCTACTACTGCGCAAGGGAGAGCGGA GATGGGATGGACGTCTGGGGACAGGGTACCACT GTGACCGTGTCGTCGGCCTCCGGCGGAGGGGGTT CGGGTGGAAGGGCCAGCGGCGGCGGAGGCAGCG ACATCCAGATGACCCAGTCCCCCTCATCGCTGTC CGCCTCCGTGGGCGACCGCGTCACCATCACATGC CGGGCCTCACAGTCGATCTCCTCCTACCTCAATT GGTATCAGCAGAAGCCCGGAAAGGCCCCTAAGC TTCTGATCTACGCAGCGTCCTCCCTGCAATCCGG

		GGTCCCATCTCGGTTCTCCGGCTCGGGCAGCGGT ACCGACTTCACTCTGACCATCTCGAGCCTGCAGC CGGAGGACTTCGCCACTTACTACTGTCAGCAAAG CTACACCCTCGCGTTTGGCCAGGGCACCAAAGTG GACATCAAG
139108- aa VH	356	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMS WIRQAPGKGLEWVSYISSSGSTIYYADSVKGRFTIS RDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARESGDGM DVWGQGTTVTVSS
139108- aa VL	357	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWY QQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQSYTLAFGQGTKVDIK
139108- aa 完整CAR	358	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLVESGGGLVKP GGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVS YISSSGSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCARESGDGMDVWGQGTTVTVSSAS GGGGSGGRASGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVT ITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQS GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYT LAFGQGTKVDIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPE ACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLL LSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDG CSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQL YNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNP QEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDG LYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
139108- nt 完整CAR	359	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCT GGCTCTTCTGCTCCACGCCGCTCGGCCCCAAGTG CAACTCGTGGAATCTGGTGGAGGACTCGTGAAAC CTGGAGGATCATTGAGACTGTCATGCGCGGCCTC

		GGGATTCACGTTCTCCGATTACTACATGAGCTGG ATTCGCCAGGCTCCGGGGAAGGGACTGGAATGG GTGTCCTACATTTCCTCATCCGGCTCCACCATCTA CTACGCGGACTCCGTGAAGGGGAGATTCACCATT AGCCGCGATAACGCCAAGAACAGCCTGTACCTTC AGATGAACTCCCTGCGGGCTGAAGATACTGCCGT CTACTACTGCGCAAGGGAGAGCGGAGATGGGAT GGACGTCTGGGGACAGGGTACCACTGTGACCGT GTCGTCGGCCTCCGGCGGAGGGGGTTCGGGTGG AAGGGCCAGCGGCGGCGGAGGCAGCGACATCCA GATGACCCAGTCCCCCTCATCGCTGTCCGCCTCC GTGGGCGACCGCGTCACCATCACATGCCGGGCCT CACAGTCGATCTCCTCCTACCTCAATTGGTATCA GCAGAAGCCCGGAAAGGCCCCTAAGCTTCTGATC TACGCAGCGTCCTCCCTGCAATCCGGGGTCCCAT CTCGGTTCTCCGGCTCGGGCAGCGGTACCGACTT CACTCTGACCATCTCGAGCCTGCAGCCGGAGGAC TTCGCCACTTACTACTGTCAGCAAAGCTACACCC TCGCGTTTGGCCAGGGCACCAAAGTGGACATCAA GACCACTACCCCAGCACCGAGGCCACCCACCCCG GCTCCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTCCCTGCG TCCGGAGGCATGTAGACCCGCAGCTGGTGGGGC CGTGCATACCCGGGGTCTTGACTTCGCCTGCGAT ATCTACATTTGGGCCCCTCTGGCTGGTACTTGCG GGGTCCTGCTGCTTTCACTCGTGATCACTCTTTAC TGTAAGCGCGGTCGGAAGAAGCTGCTGTACATCT TTAAGCAACCCTTCATGAGGCCTGTGCAGACTAC TCAAGAGGAGGACGGCTGTTCATGCCGGTTCCCA GAGGAGGAGGAAGGCGGCTGCGAACTGCGCGTG AAATTCAGCCGCAGCGCAGATGCTCCAGCCTACA AGCAGGGGCAGAACCAGCTCTACAACGAACTCA

		ATCTTGGTCGGAGAGAGGAGTACGACGTGCTGG ACAAGCGGAGAGGACGGGACCCAGAAATGGGCG GGAAGCCGCGCAGAAAGAATCCCCAAGAGGGCC TGTACAACGAGCTCCAAAAGGATAAGATGGCAG AAGCCTATAGCGAGATTGGTATGAAAGGGGAAC GCAGAAGAGGCAAAGGCCACGACGGACTGTACC AGGGACTCAGCACCGCCACCAAGGACACCTATG ACGCTCTTCACATGCAGGCCCTGCCGCCTCGG
139110		
139110- aa ScFv 結構域	360	QVQLVQSGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMS WIRQAPGKGLEWVSYISSSGNTIYYADSVKGRFTIS RDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSTMVRED YWGQGTLVTVSSASGGGGSGGRASGGGGSDIVLT QSPLSLPVTLGQPASISCKSSESLVHNSGKTYLNWF HQRPGQSPRRLIYEVSNRDSGVPDRFTGSGSGTDFT LKISRVEAEDVGVYYCMQGTHWPGTFGQGTKLEIK
139110- nt ScFv 結構域	361	CAAGTGCAACTGGTGCAAAGCGGAGGAGGATTG GTCAAACCCGGAGGAAGCCTGAGACTGTCATGC GCGGCCTCTGGATTCACCTTCTCCGATTACTACAT GTCATGGATCAGACAGGCCCCGGGGAAGGGCCT CGAATGGGTGTCCTACATCTCGTCCTCCGGGAAC ACCATCTACTACGCCGACAGCGTGAAGGGCCGCT TTACCATTTCCCGCGACAACGCAAAGAACTCGCT GTACCTTCAGATGAATTCCCTGCGGGCTGAAGAT ACCGCGGTGTACTATTGCGCCCGGTCCACTATGG TCCGGGAGGACTACTGGGGACAGGGCACACTCG TGACCGTGTCCAGCGCGAGCGGGGGTGGAGGCA GCGGTGGACGCGCCTCCGGCGGCGGCGGTTCAG ACATCGTGCTGACTCAGTCGCCCCTGTCGCTGCC GGTCACCCTGGGCCAACCGGCCTCAATTAGCTGC AAGTCCTCGGAGAGCCTGGTGCACAACTCAGGA

		AAGACTTACCTGAACTGGTTCCATCAGCGGCCTG GACAGTCCCCACGGAGGCTCATCTATGAAGTGTC CAACAGGGATTCGGGGGTGCCCGACCGCTTCACT GGCTCCGGGTCCGGCACCGACTTCACCTTGAAAA TCTCCAGAGTGGAAGCCGAGGACGTGGGCGTGT ACTACTGTATGCAGGGTACCCACTGGCCTGGAAC CTTTGGACAAGGAACTAAGCTCGAGATTAAG
139110- aa VH	362	QVQLVQSGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMS WIRQAPGKGLEWVSYISSSGNTIYYADSVKGRFTIS RDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSTMVRED YWGQGTLVTVSS
139110- aa VL	363	DIVLTQSPLSLPVTLGQPASISCKSSESLVHNSGKTY LNWFHQRPGQSPRRLIYEVSNRDSGVPDRFTGSGS GTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQGTHWPGTFGQG TKLEIK
139110- aa 完整CAR	364	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLVQSGGGLVKP GGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVS YISSSGNTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCARSTMVREDYWGQGTLVTVSSAS GGGGSGGRASGGGGSDIVLTQSPLSLPVTLGQPASI SCKSSESLVHNSGKTYLNWFHQRPGQSPRRLIYEVS NRDSGVPDRFTGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYY CMQGTHWPGTFGQGTKLEIKTTTPAPRPPTPAPTIA SQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPL AGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPV QTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAY KQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGG KPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERR RGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
139110- nt	365	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCT

完整CAR		GGCTCTTCTGCTCCACGCCGCTCGGCCCCAAGTG CAACTGGTGCAAAGCGGAGGAGGATTGGTCAAA CCCGGAGGAAGCCTGAGACTGTCATGCGCGGCCT CTGGATTCACCTTCTCCGATTACTACATGTCATGG ATCAGACAGGCCCCGGGGAAGGGCCTCGAATGG GTGTCCTACATCTCGTCCTCCGGGAACACCATCT ACTACGCCGACAGCGTGAAGGGCCGCTTTACCAT TTCCCGCGACAACGCAAAGAACTCGCTGTACCTT CAGATGAATTCCCTGCGGGCTGAAGATACCGCGG TGTACTATTGCGCCCGGTCCACTATGGTCCGGGA GGACTACTGGGGACAGGGCACACTCGTGACCGT GTCCAGCGCGAGCGGGGGTGGAGGCAGCGGTGG ACGCGCCTCCGGCGGCGGCGGTTCAGACATCGTG CTGACTCAGTCGCCCCTGTCGCTGCCGGTCACCC TGGGCCAACCGGCCTCAATTAGCTGCAAGTCCTC GGAGAGCCTGGTGCACAACTCAGGAAAGACTTA CCTGAACTGGTTCCATCAGCGGCCTGGACAGTCC CCACGGAGGCTCATCTATGAAGTGTCCAACAGGG ATTCGGGGGTGCCCGACCGCTTCACTGGCTCCGG GTCCGGCACCGACTTCACCTTGAAAATCTCCAGA GTGGAAGCCGAGGACGTGGGCGTGTACTACTGT ATGCAGGGTACCCACTGGCCTGGAACCTTTGGAC AAGGAACTAAGCTCGAGATTAAGACCACTACCC CAGCACCGAGGCCACCCACCCCGGCTCCTACCAT CGCCTCCCAGCCTCTGTCCCTGCGTCCGGAGGCA TGTAGACCCGCAGCTGGTGGGGCCGTGCATACCC GGGGTCTTGACTTCGCCTGCGATATCTACATTTG GGCCCCTCTGGCTGGTACTTGCGGGGTCCTGCTG CTTTCACTCGTGATCACTCTTTACTGTAAGCGCGG TCGGAAGAAGCTGCTGTACATCTTTAAGCAACCC TTCATGAGGCCTGTGCAGACTACTCAAGAGGAGG

		ACGGCTGTTCATGCCGGTTCCCAGAGGAGGAGG AAGGCGGCTGCGAACTGCGCGTGAAATTCAGCC GCAGCGCAGATGCTCCAGCCTACAAGCAGGGGC AGAACCAGCTCTACAACGAACTCAATCTTGGTCG GAGAGAGGAGTACGACGTGCTGGACAAGCGGAG AGGACGGGACCCAGAAATGGGCGGGAAGCCGCG CAGAAAGAATCCCCAAGAGGGCCTGTACAACGA GCTCCAAAAGGATAAGATGGCAGAAGCCTATAG CGAGATTGGTATGAAAGGGGAACGCAGAAGAGG CAAAGGCCACGACGGACTGTACCAGGGACTCAG CACCGCCACCAAGGACACCTATGACGCTCTTCAC ATGCAGGCCCTGCCGCCTCGG
139112		
139112- aa ScFv 結構域	366	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMS WVRRAPGKGLEWVSGIVYSGSTYYAASVKGRFTIS RDNSRNTLYLQMNSLRPEDTAIYYCSAHGGESDV WGQGTTVTVSSASGGGGSGGRASGGGGSDIRLTQS PSPLSASVGDRVTITCQASEDINKFLNWYHQTPGKA PKLLIYDASTLQTGVPSRFSGSGSGTDFTLTINSLQP EDIGTYYCQQYESLPLTFGGGTKVEIK
139112- nt ScFv 結構域	367	CAAGTGCAACTCGTGGAATCTGGTGGAGGACTCG TGCAACCCGGTGGAAGCCTTAGGCTGTCGTGCGC CGTCAGCGGGTTTGCTCTGAGCAACCATGGAATG TCCTGGGTCCGCCGGGCACCGGGAAAAGGGCTG GAATGGGTGTCCGGCATCGTGTACAGCGGGTCAA CCTATTACGCCGCGTCCGTGAAGGGCAGATTCAC TATCTCAAGAGACAACAGCCGGAACACCCTGTAC TTGCAAATGAATTCCCTGCGCCCCGAGGACACCG CCATCTACTACTGCTCCGCCCACGGAGGAGAGTC GGACGTGTGGGGCCAGGGAACGACTGTGACTGT GTCCAGCGCATCAGGAGGGGGTGGTTCGGGCGG

		CCGGGCCTCGGGGGGAGGAGGTTCCGACATTCG GCTGACCCAGTCCCCGTCCCCACTGTCGGCCTCC GTCGGCGACCGCGTGACCATCACTTGTCAGGCGT CCGAGGACATTAACAAGTTCCTGAACTGGTACCA CCAGACCCCTGGAAAGGCCCCCAAGCTGCTGATC TACGATGCCTCGACCCTTCAAACTGGAGTGCCTA GCCGGTTCTCCGGGTCCGGCTCCGGCACTGATTT CACTCTGACCATCAACTCATTGCAGCCGGAAGAT ATCGGGACCTACTATTGCCAGCAGTACGAATCCC TCCCGCTCACATTCGGCGGGGGAACCAAGGTCGA GATTAAG
139112- aa VH	368	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMS WVRRAPGKGLEWVSGIVYSGSTYYAASVKGRFTIS RDNSRNTLYLQMNSLRPEDTAIYYCSAHGGESDV WGQGTTVTVSS
139112- aa VL	369	DIRLTQSPSPLSASVGDRVTITCQASEDINKFLNWY HQTPGKAPKLLIYDASTLQTGVPSRFSGSGSGTDFT LTINSLQPEDIGTYYCQQYESLPLTFGGGTKVEIK
139112- aa 完整CAR	370	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLVESGGGLVQP GGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRAPGKGLEWV SGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQMNS LRPEDTAIYYCSAHGGESDVWGQGTTVTVSSASGG GGSGGRASGGGGSDIRLTQSPSPLSASVGDRVTITC QASEDINKFLNWYHQTPGKAPKLLIYDASTLQTGV PSRFSGSGSGTDFTLTINSLQPEDIGTYYCQQYESLP LTFGGGTKVEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEA CRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLL SLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGC SCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLY NELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQ EGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGL

		YQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
139112- nt 完整CAR	371	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCT GGCTCTTCTGCTCCACGCCGCTCGGCCCCAAGTG CAACTCGTGGAATCTGGTGGAGGACTCGTGCAAC CCGGTGGAAGCCTTAGGCTGTCGTGCGCCGTCAG CGGGTTTGCTCTGAGCAACCATGGAATGTCCTGG GTCCGCCGGGCACCGGGAAAAGGGCTGGAATGG GTGTCCGGCATCGTGTACAGCGGGTCAACCTATT ACGCCGCGTCCGTGAAGGGCAGATTCACTATCTC AAGAGACAACAGCCGGAACACCCTGTACTTGCA AATGAATTCCCTGCGCCCCGAGGACACCGCCATC TACTACTGCTCCGCCCACGGAGGAGAGTCGGACG TGTGGGGCCAGGGAACGACTGTGACTGTGTCCAG CGCATCAGGAGGGGGTGGTTCGGGCGGCCGGGC CTCGGGGGGAGGAGGTTCCGACATTCGGCTGACC CAGTCCCCGTCCCCACTGTCGGCCTCCGTCGGCG ACCGCGTGACCATCACTTGTCAGGCGTCCGAGGA CATTAACAAGTTCCTGAACTGGTACCACCAGACC CCTGGAAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACGATG CCTCGACCCTTCAAACTGGAGTGCCTAGCCGGTT CTCCGGGTCCGGCTCCGGCACTGATTTCACTCTG ACCATCAACTCATTGCAGCCGGAAGATATCGGGA CCTACTATTGCCAGCAGTACGAATCCCTCCCGCT CACATTCGGCGGGGGAACCAAGGTCGAGATTAA GACCACTACCCCAGCACCGAGGCCACCCACCCCG GCTCCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTCCCTGCG TCCGGAGGCATGTAGACCCGCAGCTGGTGGGGC CGTGCATACCCGGGGTCTTGACTTCGCCTGCGAT ATCTACATTTGGGCCCCTCTGGCTGGTACTTGCG GGGTCCTGCTGCTTTCACTCGTGATCACTCTTTAC TGTAAGCGCGGTCGGAAGAAGCTGCTGTACATCT

		TTAAGCAACCCTTCATGAGGCCTGTGCAGACTAC TCAAGAGGAGGACGGCTGTTCATGCCGGTTCCCA GAGGAGGAGGAAGGCGGCTGCGAACTGCGCGTG AAATTCAGCCGCAGCGCAGATGCTCCAGCCTACA AGCAGGGGCAGAACCAGCTCTACAACGAACTCA ATCTTGGTCGGAGAGAGGAGTACGACGTGCTGG ACAAGCGGAGAGGACGGGACCCAGAAATGGGCG GGAAGCCGCGCAGAAAGAATCCCCAAGAGGGCC TGTACAACGAGCTCCAAAAGGATAAGATGGCAG AAGCCTATAGCGAGATTGGTATGAAAGGGGAAC GCAGAAGAGGCAAAGGCCACGACGGACTGTACC AGGGACTCAGCACCGCCACCAAGGACACCTATG ACGCTCTTCACATGCAGGCCCTGCCGCCTCGG
139113		
139113- aa ScFv 結構域	372	EVQLVETGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMS WVRRAPGKGLEWVSGIVYSGSTYYAASVKGRFTIS RDNSRNTLYLQMNSLRPEDTAIYYCSAHGGESDV WGQGTTVTVSSASGGGGSGGRASGGGGSETTLTQS PATLSVSPGERATLSCRASQSVGSNLAWYQQKPGQ GPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQP EDFAVYYCQQYNDWLPVTFGQGTKVEIK
139113- nt ScFv 結構域	373	GAAGTGCAATTGGTGGAAACTGGAGGAGGACTT GTGCAACCTGGAGGATCATTGCGGCTCTCATGCG CTGTCTCCGGCTTCGCCCTGTCAAATCACGGGAT GTCGTGGGTCAGACGGGCCCCGGGAAAGGGTCT GGAATGGGTGTCGGGGATTGTGTACAGCGGCTCC ACCTACTACGCCGCTTCGGTCAAGGGCCGCTTCA CTATTTCACGGGACAACAGCCGCAACACCCTCTA TCTGCAAATGAACTCTCTCCGCCCGGAGGATACC GCCATCTACTACTGCTCCGCACACGGCGGCGAAT CCGACGTGTGGGGACAGGGAACCACTGTCACCG

		TGTCGTCCGCATCCGGTGGCGGAGGATCGGGTGG CCGGGCCTCCGGGGGCGGCGGCAGCGAGACTAC CCTGACCCAGTCCCCTGCCACTCTGTCCGTGAGC CCGGGAGAGAGAGCCACCCTTAGCTGCCGGGCC AGCCAGAGCGTGGGCTCCAACCTGGCCTGGTACC AGCAGAAGCCAGGACAGGGTCCCAGGCTGCTGA TCTACGGAGCCTCCACTCGCGCGACCGGCATCCC CGCGAGGTTCTCCGGGTCGGGTTCCGGGACCGAG TTCACCCTGACCATCTCCTCCCTCCAACCGGAGG ACTTCGCGGTGTACTACTGTCAGCAGTACAACGA TTGGCTGCCCGTGACATTTGGACAGGGGACGAAG GTGGAAATCAAA
139113- aa VH	374	EVQLVETGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMS WVRRAPGKGLEWVSGIVYSGSTYYAASVKGRFTIS RDNSRNTLYLQMNSLRPEDTAIYYCSAHGGESDV WGQGTTVTVSS
139113- aa VL	375	ETTLTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVGSNLAWY QQKPGQGPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTL TISSLQPEDFAVYYCQQYNDWLPVTFGQGTKVEIK
139113- aa 完整CAR	376	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLVETGGGLVQP GGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRAPGKGLEWV SGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQMNS LRPEDTAIYYCSAHGGESDVWGQGTTVTVSSASGG GGSGGRASGGGGSETTLTQSPATLSVSPGERATLSC RASQSVGSNLAWYQQKPGQGPRLLIYGASTRATGI PARFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFAVYYCQQYNDW LPVTFGQGTKVEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRP EACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVL LLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEED GCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQ LYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKN

		PQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHD GLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
139113- nt 完整CAR	377	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCT GGCTCTTCTGCTCCACGCCGCTCGGCCCGAAGTG CAATTGGTGGAAACTGGAGGAGGACTTGTGCAA CCTGGAGGATCATTGCGGCTCTCATGCGCTGTCT CCGGCTTCGCCCTGTCAAATCACGGGATGTCGTG GGTCAGACGGGCCCCGGGAAAGGGTCTGGAATG GGTGTCGGGGATTGTGTACAGCGGCTCCACCTAC TACGCCGCTTCGGTCAAGGGCCGCTTCACTATTT CACGGGACAACAGCCGCAACACCCTCTATCTGCA AATGAACTCTCTCCGCCCGGAGGATACCGCCATC TACTACTGCTCCGCACACGGCGGCGAATCCGACG TGTGGGGACAGGGAACCACTGTCACCGTGTCGTC CGCATCCGGTGGCGGAGGATCGGGTGGCCGGGC CTCCGGGGGCGGCGGCAGCGAGACTACCCTGAC CCAGTCCCCTGCCACTCTGTCCGTGAGCCCGGGA GAGAGAGCCACCCTTAGCTGCCGGGCCAGCCAG AGCGTGGGCTCCAACCTGGCCTGGTACCAGCAGA AGCCAGGACAGGGTCCCAGGCTGCTGATCTACG GAGCCTCCACTCGCGCGACCGGCATCCCCGCGAG GTTCTCCGGGTCGGGTTCCGGGACCGAGTTCACC CTGACCATCTCCTCCCTCCAACCGGAGGACTTCG CGGTGTACTACTGTCAGCAGTACAACGATTGGCT GCCCGTGACATTTGGACAGGGGACGAAGGTGGA AATCAAAACCACTACCCCAGCACCGAGGCCACC CACCCCGGCTCCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTG TCCCTGCGTCCGGAGGCATGTAGACCCGCAGCTG GTGGGGCCGTGCATACCCGGGGTCTTGACTTCGC CTGCGATATCTACATTTGGGCCCCTCTGGCTGGT ACTTGCGGGGTCCTGCTGCTTTCACTCGTGATCA

		CTCTTTACTGTAAGCGCGGTCGGAAGAAGCTGCT GTACATCTTTAAGCAACCCTTCATGAGGCCTGTG CAGACTACTCAAGAGGAGGACGGCTGTTCATGCC GGTTCCCAGAGGAGGAGGAAGGCGGCTGCGAAC TGCGCGTGAAATTCAGCCGCAGCGCAGATGCTCC AGCCTACAAGCAGGGGCAGAACCAGCTCTACAA CGAACTCAATCTTGGTCGGAGAGAGGAGTACGA CGTGCTGGACAAGCGGAGAGGACGGGACCCAGA AATGGGCGGGAAGCCGCGCAGAAAGAATCCCCA AGAGGGCCTGTACAACGAGCTCCAAAAGGATAA GATGGCAGAAGCCTATAGCGAGATTGGTATGAA AGGGGAACGCAGAAGAGGCAAAGGCCACGACG GACTGTACCAGGGACTCAGCACCGCCACCAAGG ACACCTATGACGCTCTTCACATGCAGGCCCTGCC GCCTCGG
139114		
139114- aa ScFv 結構域	378	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMS WVRRAPGKGLEWVSGIVYSGSTYYAASVKGRFTIS RDNSRNTLYLQMNSLRPEDTAIYYCSAHGGESDV WGQGTTVTVSSASGGGGSGGRASGGGGSEIVLTQS PGTLSLSPGERATLSCRASQSIGSSSLAWYQQKPGQ APRLLMYGASSRASGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLE PEDFAVYYCQQYAGSPPFTFGQGTKVEIK
139114- nt ScFv 結構域	379	GAAGTGCAATTGGTGGAATCTGGTGGAGGACTTG TGCAACCTGGAGGATCACTGAGACTGTCATGCGC GGTGTCCGGTTTTGCCCTGAGCAATCATGGGATG TCGTGGGTCCGGCGCGCCCCCGGAAAGGGTCTGG AATGGGTGTCGGGTATCGTCTACTCCGGGAGCAC TTACTACGCCGCGAGCGTGAAGGGCCGCTTCACC ATTTCCCGCGATAACTCCCGCAACACCCTGTACT TGCAAATGAACTCGCTCCGGCCTGAGGACACTGC

		CATCTACTACTGCTCCGCACACGGAGGAGAATCC GACGTGTGGGGCCAGGGAACTACCGTGACCGTC AGCAGCGCCTCCGGCGGCGGGGGCTCAGGCGGA CGGGCTAGCGGCGGCGGTGGCTCCGAGATCGTG CTGACCCAGTCGCCTGGCACTCTCTCGCTGAGCC CCGGGGAAAGGGCAACCCTGTCCTGTCGGGCCA GCCAGTCCATTGGATCATCCTCCCTCGCCTGGTA TCAGCAGAAACCGGGACAGGCTCCGCGGCTGCTT ATGTATGGGGCCAGCTCAAGAGCCTCCGGCATTC CCGACCGGTTCTCCGGGTCCGGTTCCGGCACCGA TTTCACCCTGACTATCTCGAGGCTGGAGCCAGAG GACTTCGCCGTGTACTACTGCCAGCAGTACGCGG GGTCCCCGCCGTTCACGTTCGGACAGGGAACCAA GGTCGAGATCAAG
139114- aa VH	380	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMS WVRRAPGKGLEWVSGIVYSGSTYYAASVKGRFTIS RDNSRNTLYLQMNSLRPEDTAIYYCSAHGGESDV WGQGTTVTVSS
139114- aa VL	381	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSIGSSSLAWY QQKPGQAPRLLMYGASSRASGIPDRFSGSGSGTDFT LTISRLEPEDFAVYYCQQYAGSPPFTFGQGTKVEIK
139114- aa 完整CAR	382	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLVESGGGLVQP GGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRAPGKGLEWV SGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQMNS LRPEDTAIYYCSAHGGESDVWGQGTTVTVSSASGG GGSGGRASGGGGSEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC RASQSIGSSSLAWYQQKPGQAPRLLMYGASSRASG IPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYAGS PPFTFGQGTKVEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRP EACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVL LLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEED

		GCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQ LYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKN PQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHD GLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
139114- nt 完整CAR	383	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCT GGCTCTTCTGCTCCACGCCGCTCGGCCCGAAGTG CAATTGGTGGAATCTGGTGGAGGACTTGTGCAAC CTGGAGGATCACTGAGACTGTCATGCGCGGTGTC CGGTTTTGCCCTGAGCAATCATGGGATGTCGTGG GTCCGGCGCGCCCCCGGAAAGGGTCTGGAATGG GTGTCGGGTATCGTCTACTCCGGGAGCACTTACT ACGCCGCGAGCGTGAAGGGCCGCTTCACCATTTC CCGCGATAACTCCCGCAACACCCTGTACTTGCAA ATGAACTCGCTCCGGCCTGAGGACACTGCCATCT ACTACTGCTCCGCACACGGAGGAGAATCCGACGT GTGGGGCCAGGGAACTACCGTGACCGTCAGCAG CGCCTCCGGCGGCGGGGGCTCAGGCGGACGGGC TAGCGGCGGCGGTGGCTCCGAGATCGTGCTGACC CAGTCGCCTGGCACTCTCTCGCTGAGCCCCGGGG AAAGGGCAACCCTGTCCTGTCGGGCCAGCCAGTC CATTGGATCATCCTCCCTCGCCTGGTATCAGCAG AAACCGGGACAGGCTCCGCGGCTGCTTATGTATG GGGCCAGCTCAAGAGCCTCCGGCATTCCCGACCG GTTCTCCGGGTCCGGTTCCGGCACCGATTTCACC CTGACTATCTCGAGGCTGGAGCCAGAGGACTTCG CCGTGTACTACTGCCAGCAGTACGCGGGGTCCCC GCCGTTCACGTTCGGACAGGGAACCAAGGTCGA GATCAAGACCACTACCCCAGCACCGAGGCCACC CACCCCGGCTCCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTG TCCCTGCGTCCGGAGGCATGTAGACCCGCAGCTG GTGGGGCCGTGCATACCCGGGGTCTTGACTTCGC

		CTGCGATATCTACATTTGGGCCCCTCTGGCTGGT ACTTGCGGGGTCCTGCTGCTTTCACTCGTGATCA CTCTTTACTGTAAGCGCGGTCGGAAGAAGCTGCT GTACATCTTTAAGCAACCCTTCATGAGGCCTGTG CAGACTACTCAAGAGGAGGACGGCTGTTCATGCC GGTTCCCAGAGGAGGAGGAAGGCGGCTGCGAAC TGCGCGTGAAATTCAGCCGCAGCGCAGATGCTCC AGCCTACAAGCAGGGGCAGAACCAGCTCTACAA CGAACTCAATCTTGGTCGGAGAGAGGAGTACGA CGTGCTGGACAAGCGGAGAGGACGGGACCCAGA AATGGGCGGGAAGCCGCGCAGAAAGAATCCCCA AGAGGGCCTGTACAACGAGCTCCAAAAGGATAA GATGGCAGAAGCCTATAGCGAGATTGGTATGAA AGGGGAACGCAGAAGAGGCAAAGGCCACGACG GACTGTACCAGGGACTCAGCACCGCCACCAAGG ACACCTATGACGCTCTTCACATGCAGGCCCTGCC GCCTCGG
149362		
149362-aa ScFv 結構域	384	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSYYYW GWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSAYYNPSLKSRVTIS VDTSKNQFSLRLSSVTAADTAVYYCARHWQEWPD AFDIWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSETTL TQSPAFMSATPGDKVIISCKASQDIDDAMNWYQQK PGEAPLFIIQSATSPVPGIPPRFSGSGFGTDFSLTINNI ESEDAAYYFCLQHDNFPLTFGQGTKLEIK
149362-nt ScFv 結構域	385	CAAGTGCAGCTTCAGGAAAGCGGACCGGGCCTG GTCAAGCCATCCGAAACTCTCTCCCTGACTTGCA CTGTGTCTGGCGGTTCCATCTCATCGTCGTACTAC TACTGGGGCTGGATTAGGCAGCCGCCCGGAAAG GGACTGGAGTGGATCGGAAGCATCTACTATTCCG GCTCGGCGTACTACAACCCTAGCCTCAAGTCGAG

		AGTGACCATCTCCGTGGATACCTCCAAGAACCAG TTTTCCCTGCGCCTGAGCTCCGTGACCGCCGCTG ACACCGCCGTGTACTACTGTGCTCGGCATTGGCA GGAATGGCCCGATGCCTTCGACATTTGGGGCCAG GGCACTATGGTCACTGTGTCATCCGGGGGTGGAG GCAGCGGGGGAGGAGGGTCCGGGGGGGGAGGTT CAGAGACAACCTTGACCCAGTCACCCGCATTCAT GTCCGCCACTCCGGGAGACAAGGTCATCATCTCG TGCAAAGCGTCCCAGGATATCGACGATGCCATGA ATTGGTACCAGCAGAAGCCTGGCGAAGCGCCGC TGTTCATTATCCAATCCGCAACCTCGCCCGTGCCT GGAATCCCACCGCGGTTCAGCGGCAGCGGTTTCG GAACCGACTTTTCCCTGACCATTAACAACATTGA GTCCGAGGACGCCGCCTACTACTTCTGCCTGCAA CACGACAACTTCCCTCTCACGTTCGGCCAGGGAA CCAAGCTGGAAATCAAG
149362-aa VH	386	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSYYYW GWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSAYYNPSLKSRVTIS VDTSKNQFSLRLSSVTAADTAVYYCARHWQEWPD AFDIWGQGTMVTVSS
149362-aa VL	387	ETTLTQSPAFMSATPGDKVIISCKASQDIDDAMNW YQQKPGEAPLFIIQSATSPVPGIPPRFSGSGFGTDFSL TINNIESEDAAYYFCLQHDNFPLTFGQGTKLEIK
149362-aa 完整CAR	388	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLQESGPGLVKP SETLSLTCTVSGGSISSSYYYWGWIRQPPGKGLEWI GSIYYSGSAYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLRLSSV TAADTAVYYCARHWQEWPDAFDIWGQGTMVTVS SGGGGSGGGGSGGGGSETTLTQSPAFMSATPGDKV IISCKASQDIDDAMNWYQQKPGEAPLFIIQSATSPVP GIPPRFSGSGFGTDFSLTINNIESEDAAYYFCLQHDN FPLTFGQGTKLEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRP

		EACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVL LLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEED GCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQ LYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKN PQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHD GLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
149362-nt 完整CAR	389	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCT GGCTCTTCTGCTCCACGCCGCTCGGCCCCAAGTG CAGCTTCAGGAAAGCGGACCGGGCCTGGTCAAG CCATCCGAAACTCTCTCCCTGACTTGCACTGTGTC TGGCGGTTCCATCTCATCGTCGTACTACTACTGG GGCTGGATTAGGCAGCCGCCCGGAAAGGGACTG GAGTGGATCGGAAGCATCTACTATTCCGGCTCGG CGTACTACAACCCTAGCCTCAAGTCGAGAGTGAC CATCTCCGTGGATACCTCCAAGAACCAGTTTTCC CTGCGCCTGAGCTCCGTGACCGCCGCTGACACCG CCGTGTACTACTGTGCTCGGCATTGGCAGGAATG GCCCGATGCCTTCGACATTTGGGGCCAGGGCACT ATGGTCACTGTGTCATCCGGGGGTGGAGGCAGCG GGGGAGGAGGGTCCGGGGGGGGAGGTTCAGAGA CAACCTTGACCCAGTCACCCGCATTCATGTCCGC CACTCCGGGAGACAAGGTCATCATCTCGTGCAAA GCGTCCCAGGATATCGACGATGCCATGAATTGGT ACCAGCAGAAGCCTGGCGAAGCGCCGCTGTTCAT TATCCAATCCGCAACCTCGCCCGTGCCTGGAATC CCACCGCGGTTCAGCGGCAGCGGTTTCGGAACCG ACTTTTCCCTGACCATTAACAACATTGAGTCCGA GGACGCCGCCTACTACTTCTGCCTGCAACACGAC AACTTCCCTCTCACGTTCGGCCAGGGAACCAAGC TGGAAATCAAGACCACTACCCCAGCACCGAGGC CACCCACCCCGGCTCCTACCATCGCCTCCCAGCC

		TCTGTCCCTGCGTCCGGAGGCATGTAGACCCGCA GCTGGTGGGGCCGTGCATACCCGGGGTCTTGACT TCGCCTGCGATATCTACATTTGGGCCCCTCTGGCT GGTACTTGCGGGGTCCTGCTGCTTTCACTCGTGA TCACTCTTTACTGTAAGCGCGGTCGGAAGAAGCT GCTGTACATCTTTAAGCAACCCTTCATGAGGCCT GTGCAGACTACTCAAGAGGAGGACGGCTGTTCAT GCCGGTTCCCAGAGGAGGAGGAAGGCGGCTGCG AACTGCGCGTGAAATTCAGCCGCAGCGCAGATG CTCCAGCCTACAAGCAGGGGCAGAACCAGCTCT ACAACGAACTCAATCTTGGTCGGAGAGAGGAGT ACGACGTGCTGGACAAGCGGAGAGGACGGGACC CAGAAATGGGCGGGAAGCCGCGCAGAAAGAATC CCCAAGAGGGCCTGTACAACGAGCTCCAAAAGG ATAAGATGGCAGAAGCCTATAGCGAGATTGGTA TGAAAGGGGAACGCAGAAGAGGCAAAGGCCACG ACGGACTGTACCAGGGACTCAGCACCGCCACCA AGGACACCTATGACGCTCTTCACATGCAGGCCCT GCCGCCTCGG
149363		
149363-aa ScFv 結構域	390	VNLRESGPALVKPTQTLTLTCTFSGFSLRTSGMCVS WIRQPPGKALEWLARIDWDEDKFYSTSLKTRLTISK DTSDNQVVLRMTNMDPADTATYYCARSGAGGTSA TAFDIWGPGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQ MTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYNNLAWFQL KPGSAPRSLMYAANKSQSGVPSRFSGSASGTDFTLT ISSLQPEDFATYYCQHYYRFPYSFGQGTKLEIK
149363-nt ScFv 結構域	391	CAAGTCAATCTGCGCGAATCCGGCCCCGCCTTGG TCAAGCCTACCCAGACCCTCACTCTGACCTGTAC TTTCTCCGGCTTCTCCCTGCGGACTTCCGGGATGT GCGTGTCCTGGATCAGACAGCCTCCGGGAAAGG

		CCCTGGAGTGGCTCGCTCGCATTGACTGGGATGA GGACAAGTTCTACTCCACCTCACTCAAGACCAGG CTGACCATCAGCAAAGATACCTCTGACAACCAAG TGGTGCTCCGCATGACCAACATGGACCCAGCCGA CACTGCCACTTACTACTGCGCGAGGAGCGGAGCG GGCGGAACCTCCGCCACCGCCTTCGATATTTGGG GCCCGGGTACCATGGTCACCGTGTCAAGCGGAG GAGGGGGGTCCGGGGGCGGCGGTTCCGGGGGAG GCGGATCGGACATTCAGATGACTCAGTCACCATC GTCCCTGAGCGCTAGCGTGGGCGACAGAGTGAC AATCACTTGCCGGGCATCCCAGGACATCTATAAC AACCTTGCGTGGTTCCAGCTGAAGCCTGGTTCCG CACCGCGGTCACTTATGTACGCCGCCAACAAGAG CCAGTCGGGAGTGCCGTCCCGGTTTTCCGGTTCG GCCTCGGGAACTGACTTCACCCTGACGATCTCCA GCCTGCAACCCGAGGATTTCGCCACCTACTACTG CCAGCACTACTACCGCTTTCCCTACTCGTTCGGA CAGGGAACCAAGCTGGAAATCAAG
149363-aa VH	392	QVNLRESGPALVKPTQTLTLTCTFSGFSLRTSGMCV SWIRQPPGKALEWLARIDWDEDKFYSTSLKTRLTIS KDTSDNQVVLRMTNMDPADTATYYCARSGAGGTS ATAFDIWGPGTMVTVSS
149363-aa VL	393	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYNNLAWF QLKPGSAPRSLMYAANKSQSGVPSRFSGSASGTDF TLTISSLQPEDFATYYCQHYYRFPYSFGQGTKLEIK
149363-aa 完整CAR	394	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVNLRESGPALVKP TQTLTLTCTFSGFSLRTSGMCVSWIRQPPGKALEWL ARIDWDEDKFYSTSLKTRLTISKDTSDNQVVLRMT NMDPADTATYYCARSGAGGTSATAFDIWGPGTMV TVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVG DRVTITCRASQDIYNNLAWFQLKPGSAPRSLMYAA

		NKSQSGVPSRFSGSASGTDFTLTISSLQPEDFATYYC QHYYRFPYSFGQGTKLEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQ PLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLA GTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQ TTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYK QGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGK PRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRR GKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
149363-nt 完整CAR	395	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCT GGCTCTTCTGCTCCACGCCGCTCGGCCCCAAGTC AATCTGCGCGAATCCGGCCCCGCCTTGGTCAAGC CTACCCAGACCCTCACTCTGACCTGTACTTTCTCC GGCTTCTCCCTGCGGACTTCCGGGATGTGCGTGT CCTGGATCAGACAGCCTCCGGGAAAGGCCCTGG AGTGGCTCGCTCGCATTGACTGGGATGAGGACAA GTTCTACTCCACCTCACTCAAGACCAGGCTGACC ATCAGCAAAGATACCTCTGACAACCAAGTGGTGC TCCGCATGACCAACATGGACCCAGCCGACACTGC CACTTACTACTGCGCGAGGAGCGGAGCGGGCGG AACCTCCGCCACCGCCTTCGATATTTGGGGCCCG GGTACCATGGTCACCGTGTCAAGCGGAGGAGGG GGGTCCGGGGGCGGCGGTTCCGGGGGAGGCGGA TCGGACATTCAGATGACTCAGTCACCATCGTCCC TGAGCGCTAGCGTGGGCGACAGAGTGACAATCA CTTGCCGGGCATCCCAGGACATCTATAACAACCT TGCGTGGTTCCAGCTGAAGCCTGGTTCCGCACCG CGGTCACTTATGTACGCCGCCAACAAGAGCCAGT CGGGAGTGCCGTCCCGGTTTTCCGGTTCGGCCTC GGGAACTGACTTCACCCTGACGATCTCCAGCCTG CAACCCGAGGATTTCGCCACCTACTACTGCCAGC ACTACTACCGCTTTCCCTACTCGTTCGGACAGGG

		AACCAAGCTGGAAATCAAGACCACTACCCCAGC ACCGAGGCCACCCACCCCGGCTCCTACCATCGCC TCCCAGCCTCTGTCCCTGCGTCCGGAGGCATGTA GACCCGCAGCTGGTGGGGCCGTGCATACCCGGG GTCTTGACTTCGCCTGCGATATCTACATTTGGGCC CCTCTGGCTGGTACTTGCGGGGTCCTGCTGCTTTC ACTCGTGATCACTCTTTACTGTAAGCGCGGTCGG AAGAAGCTGCTGTACATCTTTAAGCAACCCTTCA TGAGGCCTGTGCAGACTACTCAAGAGGAGGACG GCTGTTCATGCCGGTTCCCAGAGGAGGAGGAAG GCGGCTGCGAACTGCGCGTGAAATTCAGCCGCA GCGCAGATGCTCCAGCCTACAAGCAGGGGCAGA ACCAGCTCTACAACGAACTCAATCTTGGTCGGAG AGAGGAGTACGACGTGCTGGACAAGCGGAGAGG ACGGGACCCAGAAATGGGCGGGAAGCCGCGCAG AAAGAATCCCCAAGAGGGCCTGTACAACGAGCT CCAAAAGGATAAGATGGCAGAAGCCTATAGCGA GATTGGTATGAAAGGGGAACGCAGAAGAGGCAA AGGCCACGACGGACTGTACCAGGGACTCAGCAC CGCCACCAAGGACACCTATGACGCTCTTCACATG CAGGCCCTGCCGCCTCGG
149364		
149364-aa ScFv 結構域	396	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMN WVRQAPGKGLEWVSSISSSSSYIYYADSVKGRFTIS RDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKTIAAVYA FDIWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQ SPLSLPVTPEEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYL QKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTL KISRVEAEDVGVYYCMQALQTPYTFGQGTKLEIK
149364-nt ScFv 結構	397	GAAGTGCAGCTTGTCGAATCCGGGGGGGGACTG GTCAAGCCGGGCGGATCACTGAGACTGTCCTGCG

域		CCGCGAGCGGCTTCACGTTCTCCTCCTACTCCAT GAACTGGGTCCGCCAAGCCCCCGGGAAGGGACT GGAATGGGTGTCCTCTATCTCCTCGTCGTCGTCCT ACATCTACTACGCCGACTCCGTGAAGGGAAGATT CACCATTTCCCGCGACAACGCAAAGAACTCACTG TACTTGCAAATGAACTCACTCCGGGCCGAAGATA CTGCTGTGTACTATTGCGCCAAGACTATTGCCGC CGTCTACGCTTTCGACATCTGGGGCCAGGGAACC ACCGTGACTGTGTCGTCCGGTGGTGGTGGCTCGG GCGGAGGAGGAAGCGGCGGCGGGGGGTCCGAGA TTGTGCTGACCCAGTCGCCACTGAGCCTCCCTGT GACCCCCGAGGAACCCGCCAGCATCAGCTGCCG GTCCAGCCAGTCCCTGCTCCACTCCAACGGATAC AATTACCTCGATTGGTACCTTCAGAAGCCTGGAC AAAGCCCGCAGCTGCTCATCTACTTGGGATCAAA CCGCGCGTCAGGAGTGCCTGACCGGTTCTCCGGC TCGGGCAGCGGTACCGATTTCACCCTGAAAATCT CCAGGGTGGAGGCAGAGGACGTGGGAGTGTATT ACTGTATGCAGGCGCTGCAGACTCCGTACACATT TGGGCAGGGCACCAAGCTGGAGATCAAG
149364-aa VH	398	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMN WVRQAPGKGLEWVSSISSSSSYIYYADSVKGRFTIS RDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKTIAAVYA FDIWGQGTTVTVSS
149364-aa VL	399	EIVLTQSPLSLPVTPEEPASISCRSSQSLLHSNGYNYL DWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSG TDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQALQTPYTFGQGTK LEIK
149364-aa 完整CAR	400	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLVESGGGLVKP GGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGKGLEWV SSISSSSSYIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNS

		LRAEDTAVYYCAKTIAAVYAFDIWGQGTTVTVSSG GGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPLSLPVTPEEPASISC RSSQSLLHSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSN RASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC MQALQTPYTFGQGTKLEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQ PLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLA GTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQ TTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYK QGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGK PRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRR GKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
149364-nt 完整CAR	401	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCT GGCTCTTCTGCTCCACGCCGCTCGGCCCGAAGTG CAGCTTGTCGAATCCGGGGGGGGACTGGTCAAG CCGGGCGGATCACTGAGACTGTCCTGCGCCGCGA GCGGCTTCACGTTCTCCTCCTACTCCATGAACTG GGTCCGCCAAGCCCCCGGGAAGGGACTGGAATG GGTGTCCTCTATCTCCTCGTCGTCGTCCTACATCT ACTACGCCGACTCCGTGAAGGGAAGATTCACCAT TTCCCGCGACAACGCAAAGAACTCACTGTACTTG CAAATGAACTCACTCCGGGCCGAAGATACTGCTG TGTACTATTGCGCCAAGACTATTGCCGCCGTCTA CGCTTTCGACATCTGGGGCCAGGGAACCACCGTG ACTGTGTCGTCCGGTGGTGGTGGCTCGGGCGGAG GAGGAAGCGGCGGCGGGGGGTCCGAGATTGTGC TGACCCAGTCGCCACTGAGCCTCCCTGTGACCCC CGAGGAACCCGCCAGCATCAGCTGCCGGTCCAG CCAGTCCCTGCTCCACTCCAACGGATACAATTAC CTCGATTGGTACCTTCAGAAGCCTGGACAAAGCC CGCAGCTGCTCATCTACTTGGGATCAAACCGCGC GTCAGGAGTGCCTGACCGGTTCTCCGGCTCGGGC

		AGCGGTACCGATTTCACCCTGAAAATCTCCAGGG TGGAGGCAGAGGACGTGGGAGTGTATTACTGTAT GCAGGCGCTGCAGACTCCGTACACATTTGGGCAG GGCACCAAGCTGGAGATCAAGACCACTACCCCA GCACCGAGGCCACCCACCCCGGCTCCTACCATCG CCTCCCAGCCTCTGTCCCTGCGTCCGGAGGCATG TAGACCCGCAGCTGGTGGGGCCGTGCATACCCGG GGTCTTGACTTCGCCTGCGATATCTACATTTGGG CCCCTCTGGCTGGTACTTGCGGGGTCCTGCTGCTT TCACTCGTGATCACTCTTTACTGTAAGCGCGGTC GGAAGAAGCTGCTGTACATCTTTAAGCAACCCTT CATGAGGCCTGTGCAGACTACTCAAGAGGAGGA CGGCTGTTCATGCCGGTTCCCAGAGGAGGAGGA AGGCGGCTGCGAACTGCGCGTGAAATTCAGCCG CAGCGCAGATGCTCCAGCCTACAAGCAGGGGCA GAACCAGCTCTACAACGAACTCAATCTTGGTCGG AGAGAGGAGTACGACGTGCTGGACAAGCGGAGA GGACGGGACCCAGAAATGGGCGGGAAGCCGCGC AGAAAGAATCCCCAAGAGGGCCTGTACAACGAG CTCCAAAAGGATAAGATGGCAGAAGCCTATAGC GAGATTGGTATGAAAGGGGAACGCAGAAGAGGC AAAGGCCACGACGGACTGTACCAGGGACTCAGC ACCGCCACCAAGGACACCTATGACGCTCTTCACA TGCAGGCCCTGCCGCCTCGG
149365		
149365-aa ScFv 結構域	402	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMS WIRQAPGKGLEWVSYISSSGSTIYYADSVKGRFTIS RDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLRGAFD IWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSSYVLTQS PSVSAAPGYTATISCGGNNIGTKSVHWYQQKPGQA PLLVIRDDSVRPSKIPGRFSGSNSGNMATLTISGVQA

		GDEADFYCQVWDSDSEHVVFGGGTKLTVL
149365-nt ScFv 結構域	403	GAAGTCCAGCTCGTGGAGTCCGGCGGAGGCCTTG TGAAGCCTGGAGGTTCGCTGAGACTGTCCTGCGC CGCCTCCGGCTTCACCTTCTCCGACTACTACATGT CCTGGATCAGACAGGCCCCGGGAAAGGGCCTGG AATGGGTGTCCTACATCTCGTCATCGGGCAGCAC TATCTACTACGCGGACTCAGTGAAGGGGCGGTTC ACCATTTCCCGGGATAACGCGAAGAACTCGCTGT ATCTGCAAATGAACTCACTGAGGGCCGAGGACA CCGCCGTGTACTACTGCGCCCGCGATCTCCGCGG GGCATTTGACATCTGGGGACAGGGAACCATGGTC ACAGTGTCCAGCGGAGGGGGAGGATCGGGTGGC GGAGGTTCCGGGGGTGGAGGCTCCTCCTACGTGC TGACTCAGAGCCCAAGCGTCAGCGCTGCGCCCGG TTACACGGCAACCATCTCCTGTGGCGGAAACAAC ATTGGGACCAAGTCTGTGCACTGGTATCAGCAGA AGCCGGGCCAAGCTCCCCTGTTGGTGATCCGCGA TGACTCCGTGCGGCCTAGCAAAATTCCGGGACGG TTCTCCGGCTCCAACAGCGGCAATATGGCCACTC TCACCATCTCGGGAGTGCAGGCCGGAGATGAAG CCGACTTCTACTGCCAAGTCTGGGACTCAGACTC CGAGCATGTGGTGTTCGGGGGCGGAACCAAGCT GACTGTGCTC
149365-aa VH	404	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMS WIRQAPGKGLEWVSYISSSGSTIYYADSVKGRFTIS RDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLRGAFD IWGQGTMVTVSS
149365-aa VL	405	SYVLTQSPSVSAAPGYTATISCGGNNIGTKSVHWY QQKPGQAPLLVIRDDSVRPSKIPGRFSGSNSGNMAT LTISGVQAGDEADFYCQVWDSDSEHVVFGGGTKL TVL

149365-aa 完整CAR	406	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLVESGGGLVKP GGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVS YISSSGSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCARDLRGAFDIWGQGTMVTVSSGG GGSGGGGSGGGGSSYVLTQSPSVSAAPGYTATISC GGNNIGTKSVHWYQQKPGQAPLLVIRDDSVRPSKI PGRFSGSNSGNMATLTISGVQAGDEADFYCQVWDS DSEHVVFGGGTKLTVLTTTPAPRPPTPAPTIASQPLS LRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTC GVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQ EEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQG QNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPR RKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGK GHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
149365-nt 完整CAR	407	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCT GGCTCTTCTGCTCCACGCCGCTCGGCCCGAAGTC CAGCTCGTGGAGTCCGGCGGAGGCCTTGTGAAGC CTGGAGGTTCGCTGAGACTGTCCTGCGCCGCCTC CGGCTTCACCTTCTCCGACTACTACATGTCCTGG ATCAGACAGGCCCCGGGAAAGGGCCTGGAATGG GTGTCCTACATCTCGTCATCGGGCAGCACTATCT ACTACGCGGACTCAGTGAAGGGGCGGTTCACCAT TTCCCGGGATAACGCGAAGAACTCGCTGTATCTG CAAATGAACTCACTGAGGGCCGAGGACACCGCC GTGTACTACTGCGCCCGCGATCTCCGCGGGGCAT TTGACATCTGGGGACAGGGAACCATGGTCACAGT GTCCAGCGGAGGGGGAGGATCGGGTGGCGGAGG TTCCGGGGGTGGAGGCTCCTCCTACGTGCTGACT CAGAGCCCAAGCGTCAGCGCTGCGCCCGGTTACA CGGCAACCATCTCCTGTGGCGGAAACAACATTGG GACCAAGTCTGTGCACTGGTATCAGCAGAAGCCG

		GGCCAAGCTCCCCTGTTGGTGATCCGCGATGACT CCGTGCGGCCTAGCAAAATTCCGGGACGGTTCTC CGGCTCCAACAGCGGCAATATGGCCACTCTCACC ATCTCGGGAGTGCAGGCCGGAGATGAAGCCGAC TTCTACTGCCAAGTCTGGGACTCAGACTCCGAGC ATGTGGTGTTCGGGGGCGGAACCAAGCTGACTGT GCTCACCACTACCCCAGCACCGAGGCCACCCACC CCGGCTCCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTCCCT GCGTCCGGAGGCATGTAGACCCGCAGCTGGTGG GGCCGTGCATACCCGGGGTCTTGACTTCGCCTGC GATATCTACATTTGGGCCCCTCTGGCTGGTACTT GCGGGGTCCTGCTGCTTTCACTCGTGATCACTCTT TACTGTAAGCGCGGTCGGAAGAAGCTGCTGTACA TCTTTAAGCAACCCTTCATGAGGCCTGTGCAGAC TACTCAAGAGGAGGACGGCTGTTCATGCCGGTTC CCAGAGGAGGAGGAAGGCGGCTGCGAACTGCGC GTGAAATTCAGCCGCAGCGCAGATGCTCCAGCCT ACAAGCAGGGGCAGAACCAGCTCTACAACGAAC TCAATCTTGGTCGGAGAGAGGAGTACGACGTGCT GGACAAGCGGAGAGGACGGGACCCAGAAATGGG CGGGAAGCCGCGCAGAAAGAATCCCCAAGAGGG CCTGTACAACGAGCTCCAAAAGGATAAGATGGC AGAAGCCTATAGCGAGATTGGTATGAAAGGGGA ACGCAGAAGAGGCAAAGGCCACGACGGACTGTA CCAGGGACTCAGCACCGCCACCAAGGACACCTA TGACGCTCTTCACATGCAGGCCCTGCCGCCTCGG
149366		
149366-aa ScFv 結構域	408	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKPSGYTVTSHYIH WVRRAPGQGLEWMGMINPSGGVTAYSQTLQGRV TMTSDTSSSTVYMELSSLRSEDTAMYYCAREGSGS GWYFDFWGRGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSSY

		VLTQPPSVSVSPGQTASITCSGDGLSKKYVSWYQQ KAGQSPVVLISRDKERPSGIPDRFSGSNSADTATLTI SGTQAMDEADYYCQAWDDTTVVFGGGTKLTVL
149366-nt ScFv 結構域	409	CAAGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGGGCCGAAGTC AAGAAGCCGGGAGCCTCCGTGAAAGTGTCCTGC AAGCCTTCGGGATACACCGTGACCTCCCACTACA TTCATTGGGTCCGCCGCGCCCCCGGCCAAGGACT CGAGTGGATGGGCATGATCAACCCTAGCGGCGG AGTGACCGCGTACAGCCAGACGCTGCAGGGACG CGTGACTATGACCTCGGATACCTCCTCCTCCACC GTCTATATGGAACTGTCCAGCCTGCGGTCCGAGG ATACCGCCATGTACTACTGCGCCCGGGAAGGATC AGGCTCCGGGTGGTATTTCGACTTCTGGGGAAGA GGCACCCTCGTGACTGTGTCATCTGGGGGAGGGG GTTCCGGTGGTGGCGGATCGGGAGGAGGCGGTT CATCCTACGTGCTGACCCAGCCACCCTCCGTGTC CGTGAGCCCCGGCCAGACTGCATCGATTACATGT AGCGGCGACGGCCTCTCCAAGAAATACGTGTCGT GGTACCAGCAGAAGGCCGGACAGAGCCCGGTGG TGCTGATCTCAAGAGATAAGGAGCGGCCTAGCG GAATCCCGGACAGGTTCTCGGGTTCCAACTCCGC GGACACTGCTACTCTGACCATCTCGGGGACCCAG GCTATGGACGAAGCCGATTACTACTGCCAAGCCT GGGACGACACTACTGTCGTGTTTGGAGGGGGCAC CAAGTTGACCGTCCTT
149366-aa VH	410	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKPSGYTVTSHYIH WVRRAPGQGLEWMGMINPSGGVTAYSQTLQGRV TMTSDTSSSTVYMELSSLRSEDTAMYYCAREGSGS GWYFDFWGRGTLVTVSS
149366-aa VL	411	SYVLTQPPSVSVSPGQTASITCSGDGLSKKYVSWYQ QKAGQSPVVLISRDKERPSGIPDRFSGSNSADTATL

		TISGTQAMDEADYYCQAWDDTTVVFGGGTKLTVL
149366-aa 完整CAR	412	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLVQSGAEVKKP GASVKVSCKPSGYTVTSHYIHWVRRAPGQGLEWM GMINPSGGVTAYSQTLQGRVTMTSDTSSSTVYMEL SSLRSEDTAMYYCAREGSGSGWYFDFWGRGTLVT VSSGGGGSGGGGSGGGGSSYVLTQPPSVSVSPGQT ASITCSGDGLSKKYVSWYQQKAGQSPVVLISRDKE RPSGIPDRFSGSNSADTATLTISGTQAMDEADYYCQ AWDDTTVVFGGGTKLTVLTTTPAPRPPTPAPTIASQ PLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLA GTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQ TTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYK QGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGK PRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRR GKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
149366-nt 完整CAR	413	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCT GGCTCTTCTGCTCCACGCCGCTCGGCCCCAAGTG CAGCTGGTGCAGAGCGGGGCCGAAGTCAAGAAG CCGGGAGCCTCCGTGAAAGTGTCCTGCAAGCCTT CGGGATACACCGTGACCTCCCACTACATTCATTG GGTCCGCCGCGCCCCCGGCCAAGGACTCGAGTG GATGGGCATGATCAACCCTAGCGGCGGAGTGAC CGCGTACAGCCAGACGCTGCAGGGACGCGTGAC TATGACCTCGGATACCTCCTCCTCCACCGTCTATA TGGAACTGTCCAGCCTGCGGTCCGAGGATACCGC CATGTACTACTGCGCCCGGGAAGGATCAGGCTCC GGGTGGTATTTCGACTTCTGGGGAAGAGGCACCC TCGTGACTGTGTCATCTGGGGGAGGGGGTTCCGG TGGTGGCGGATCGGGAGGAGGCGGTTCATCCTAC GTGCTGACCCAGCCACCCTCCGTGTCCGTGAGCC CCGGCCAGACTGCATCGATTACATGTAGCGGCGA

		CGGCCTCTCCAAGAAATACGTGTCGTGGTACCAG CAGAAGGCCGGACAGAGCCCGGTGGTGCTGATC TCAAGAGATAAGGAGCGGCCTAGCGGAATCCCG GACAGGTTCTCGGGTTCCAACTCCGCGGACACTG CTACTCTGACCATCTCGGGGACCCAGGCTATGGA CGAAGCCGATTACTACTGCCAAGCCTGGGACGAC ACTACTGTCGTGTTTGGAGGGGGCACCAAGTTGA CCGTCCTTACCACTACCCCAGCACCGAGGCCACC CACCCCGGCTCCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTG TCCCTGCGTCCGGAGGCATGTAGACCCGCAGCTG GTGGGGCCGTGCATACCCGGGGTCTTGACTTCGC CTGCGATATCTACATTTGGGCCCCTCTGGCTGGT ACTTGCGGGGTCCTGCTGCTTTCACTCGTGATCA CTCTTTACTGTAAGCGCGGTCGGAAGAAGCTGCT GTACATCTTTAAGCAACCCTTCATGAGGCCTGTG CAGACTACTCAAGAGGAGGACGGCTGTTCATGCC GGTTCCCAGAGGAGGAGGAAGGCGGCTGCGAAC TGCGCGTGAAATTCAGCCGCAGCGCAGATGCTCC AGCCTACAAGCAGGGGCAGAACCAGCTCTACAA CGAACTCAATCTTGGTCGGAGAGAGGAGTACGA CGTGCTGGACAAGCGGAGAGGACGGGACCCAGA AATGGGCGGGAAGCCGCGCAGAAAGAATCCCCA AGAGGGCCTGTACAACGAGCTCCAAAAGGATAA GATGGCAGAAGCCTATAGCGAGATTGGTATGAA AGGGGAACGCAGAAGAGGCAAAGGCCACGACG GACTGTACCAGGGACTCAGCACCGCCACCAAGG ACACCTATGACGCTCTTCACATGCAGGCCCTGCC GCCTCGG
149367		
149367-aa ScFv 結構	414	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSGGYYW SWIRQHPGKGLEWIGYIYYSGSTYYNPSLKSRVTIS

域		VDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARAGIAARLR GAFDIWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIV MTQSPSSVSASVGDRVIITCRASQGIRNWLAWYQQ KPGKAPNLLIYAASNLQSGVPSRFSGSGSGADFTLTI SSLQPEDVATYYCQKYNSAPFTFGPGTKVDIK
149367-nt ScFv 結構域	415	CAAGTGCAGCTTCAGGAGAGCGGCCCGGGACTC GTGAAGCCGTCCCAGACCCTGTCCCTGACTTGCA CCGTGTCGGGAGGAAGCATCTCGAGCGGAGGCT ACTATTGGTCGTGGATTCGGCAGCACCCTGGAAA GGGCCTGGAATGGATCGGCTACATCTACTACTCC GGCTCGACCTACTACAACCCATCGCTGAAGTCCA GAGTGACAATCTCAGTGGACACGTCCAAGAATC AGTTCAGCCTGAAGCTCTCTTCCGTGACTGCGGC CGACACCGCCGTGTACTACTGCGCACGCGCTGGA ATTGCCGCCCGGCTGAGGGGTGCCTTCGACATTT GGGGACAGGGCACCATGGTCACCGTGTCCTCCGG CGGCGGAGGTTCCGGGGGTGGAGGCTCAGGAGG AGGGGGGTCCGACATCGTCATGACTCAGTCGCCC TCAAGCGTCAGCGCGTCCGTCGGGGACAGAGTG ATCATCACCTGTCGGGCGTCCCAGGGAATTCGCA ACTGGCTGGCCTGGTATCAGCAGAAGCCCGGAA AGGCCCCCAACCTGTTGATCTACGCCGCCTCAAA CCTCCAATCCGGGGTGCCGAGCCGCTTCAGCGGC TCCGGTTCGGGTGCCGATTTCACTCTGACCATCTC CTCCCTGCAACCTGAAGATGTGGCTACCTACTAC TGCCAAAAGTACAACTCCGCACCTTTTACTTTCG GACCGGGGACCAAAGTGGACATTAAG
149367-aa VH	416	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSGGYYW SWIRQHPGKGLEWIGYIYYSGSTYYNPSLKSRVTIS VDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARAGIAARLR GAFDIWGQGTMVTVSS

149367-aa VL	417	DIVMTQSPSSVSASVGDRVIITCRASQGIRNWLAWY QQKPGKAPNLLIYAASNLQSGVPSRFSGSGSGADFT LTISSLQPEDVATYYCQKYNSAPFTFGPGTKVDIK
149367-aa 完整CAR	418	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLQESGPGLVKP SQTLSLTCTVSGGSISSGGYYWSWIRQHPGKGLEWI GYIYYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSV TAADTAVYYCARAGIAARLRGAFDIWGQGTMVTV SSGGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQSPSSVSASVGDR VIITCRASQGIRNWLAWYQQKPGKAPNLLIYAASN LQSGVPSRFSGSGSGADFTLTISSLQPEDVATYYCQ KYNSAPFTFGPGTKVDIKTTTPAPRPPTPAPTIASQP LSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAG TCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQT TQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYK QGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGK PRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRR GKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
149367-nt 完整CAR	419	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCT GGCTCTTCTGCTCCACGCCGCTCGGCCCCAAGTG CAGCTTCAGGAGAGCGGCCCGGGACTCGTGAAG CCGTCCCAGACCCTGTCCCTGACTTGCACCGTGT CGGGAGGAAGCATCTCGAGCGGAGGCTACTATT GGTCGTGGATTCGGCAGCACCCTGGAAAGGGCCT GGAATGGATCGGCTACATCTACTACTCCGGCTCG ACCTACTACAACCCATCGCTGAAGTCCAGAGTGA CAATCTCAGTGGACACGTCCAAGAATCAGTTCAG CCTGAAGCTCTCTTCCGTGACTGCGGCCGACACC GCCGTGTACTACTGCGCACGCGCTGGAATTGCCG CCCGGCTGAGGGGTGCCTTCGACATTTGGGGACA GGGCACCATGGTCACCGTGTCCTCCGGCGGCGGA GGTTCCGGGGGTGGAGGCTCAGGAGGAGGGGGG

		TCCGACATCGTCATGACTCAGTCGCCCTCAAGCG TCAGCGCGTCCGTCGGGGACAGAGTGATCATCAC CTGTCGGGCGTCCCAGGGAATTCGCAACTGGCTG GCCTGGTATCAGCAGAAGCCCGGAAAGGCCCCC AACCTGTTGATCTACGCCGCCTCAAACCTCCAAT CCGGGGTGCCGAGCCGCTTCAGCGGCTCCGGTTC GGGTGCCGATTTCACTCTGACCATCTCCTCCCTGC AACCTGAAGATGTGGCTACCTACTACTGCCAAAA GTACAACTCCGCACCTTTTACTTTCGGACCGGGG ACCAAAGTGGACATTAAGACCACTACCCCAGCA CCGAGGCCACCCACCCCGGCTCCTACCATCGCCT CCCAGCCTCTGTCCCTGCGTCCGGAGGCATGTAG ACCCGCAGCTGGTGGGGCCGTGCATACCCGGGGT CTTGACTTCGCCTGCGATATCTACATTTGGGCCCC TCTGGCTGGTACTTGCGGGGTCCTGCTGCTTTCAC TCGTGATCACTCTTTACTGTAAGCGCGGTCGGAA GAAGCTGCTGTACATCTTTAAGCAACCCTTCATG AGGCCTGTGCAGACTACTCAAGAGGAGGACGGC TGTTCATGCCGGTTCCCAGAGGAGGAGGAAGGC GGCTGCGAACTGCGCGTGAAATTCAGCCGCAGC GCAGATGCTCCAGCCTACAAGCAGGGGCAGAAC CAGCTCTACAACGAACTCAATCTTGGTCGGAGAG AGGAGTACGACGTGCTGGACAAGCGGAGAGGAC GGGACCCAGAAATGGGCGGGAAGCCGCGCAGAA AGAATCCCCAAGAGGGCCTGTACAACGAGCTCC AAAAGGATAAGATGGCAGAAGCCTATAGCGAGA TTGGTATGAAAGGGGAACGCAGAAGAGGCAAAG GCCACGACGGACTGTACCAGGGACTCAGCACCG CCACCAAGGACACCTATGACGCTCTTCACATGCA GGCCCTGCCGCCTCGG
149368		

149368-aa ScFv 結構域	420	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAIS WVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTANYAQKFQGRVTI TADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARRGGYQLL RWDVGLLRSAFDIWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGS GGGGSSYVLTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIGSKS VHWYQQKPGQAPVLVLYGKNNRPSGVPDRFSGSR SGTTASLTITGAQAEDEADYYCSSRDSSGDHLRVFG TGTKVTVL
149368-nt ScFv 結構域	421	CAAGTGCAGCTGGTCCAGTCGGGCGCCGAGGTC AAGAAGCCCGGGAGCTCTGTGAAAGTGTCCTGC AAGGCCTCCGGGGGCACCTTTAGCTCCTACGCCA TCTCCTGGGTCCGCCAAGCACCGGGTCAAGGCCT GGAGTGGATGGGGGGGAATTATCCCTATCTTCGGC ACTGCCAACTACGCCCAGAAGTTCCAGGGACGC GTGACCATTACCGCGGACGAATCCACCTCCACCG CTTATATGGAGCTGTCCAGCTTGCGCTCGGAAGA TACCGCCGTGTACTACTGCGCCCGGAGGGGTGGA TACCAGCTGCTGAGATGGGACGTGGGCCTCCTGC GGTCGGCGTTCGACATCTGGGGCCAGGGCACTAT GGTCACTGTGTCCAGCGGAGGAGGCGGATCGGG AGGCGGCGGATCAGGGGGAGGCGGTTCCAGCTA CGTGCTTACTCAACCCCCTTCGGTGTCCGTGGCC CCGGGACAGACCGCCAGAATCACTTGCGGAGGA AACAACATTGGGTCCAAGAGCGTGCATTGGTACC AGCAGAAGCCAGGACAGGCCCCTGTGCTGGTGC TCTACGGGAAGAACAATCGGCCCAGCGGAGTGC CGGACAGGTTCTCGGGTTCACGCTCCGGTACAAC CGCTTCACTGACTATCACCGGGGCCCAGGCAGAG GATGAAGCGGACTACTACTGTTCCTCCCGGGATT CATCCGGCGACCACCTCCGGGTGTTCGGAACCGG AACGAAGGTCACCGTGCTG

149368-aa VH	422	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAIS WVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTANYAQKFQGRVTI TADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARRGGYQLL RWDVGLLRSAFDIWGQGTMVTVSS
149368-aa VL	423	SYVLTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIGSKSVHWY QQKPGQAPVLVLYGKNNRPSGVPDRFSGSRSGTTA SLTITGAQAEDEADYYCSSRDSSGDHLRVFGTGTK VTVL
149368-aa 完整CAR	424	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLVQSGAEVKKP GSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWM GGIIPIFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSS LRSEDTAVYYCARRGGYQLLRWDVGLLRSAFDIW GQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSSYVLTQPPS VSVAPGQTARITCGGNNIGSKSVHWYQQKPGQAPV LVLYGKNNRPSGVPDRFSGSRSGTTASLTITGAQAE DEADYYCSSRDSSGDHLRVFGTGTKVTVLTTTPAP RPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDF ACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLY IFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVK FSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDK RRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEA YSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDAL HMQALPPR
149368-nt 完整CAR	425	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCT GGCTCTTCTGCTCCACGCCGCTCGGCCCCAAGTG CAGCTGGTCCAGTCGGGCGCCGAGGTCAAGAAG CCCGGGAGCTCTGTGAAAGTGTCCTGCAAGGCCT CCGGGGGCACCTTTAGCTCCTACGCCATCTCCTG GGTCCGCCAAGCACCGGGTCAAGGCCTGGAGTG GATGGGGGGAATTATCCCTATCTTCGGCACTGCC AACTACGCCCAGAAGTTCCAGGGACGCGTGACC

		ATTACCGCGGACGAATCCACCTCCACCGCTTATA TGGAGCTGTCCAGCTTGCGCTCGGAAGATACCGC CGTGTACTACTGCGCCCGGAGGGGTGGATACCAG CTGCTGAGATGGGACGTGGGCCTCCTGCGGTCGG CGTTCGACATCTGGGGCCAGGGCACTATGGTCAC TGTGTCCAGCGGAGGAGGCGGATCGGGAGGCGG CGGATCAGGGGGAGGCGGTTCCAGCTACGTGCTT ACTCAACCCCCTTCGGTGTCCGTGGCCCCGGGAC AGACCGCCAGAATCACTTGCGGAGGAAACAACA TTGGGTCCAAGAGCGTGCATTGGTACCAGCAGAA GCCAGGACAGGCCCCTGTGCTGGTGCTCTACGGG AAGAACAATCGGCCCAGCGGAGTGCCGGACAGG TTCTCGGGTTCACGCTCCGGTACAACCGCTTCAC TGACTATCACCGGGGCCCAGGCAGAGGATGAAG CGGACTACTACTGTTCCTCCCGGGATTCATCCGG CGACCACCTCCGGGTGTTCGGAACCGGAACGAA GGTCACCGTGCTGACCACTACCCCAGCACCGAGG CCACCCACCCCGGCTCCTACCATCGCCTCCCAGC CTCTGTCCCTGCGTCCGGAGGCATGTAGACCCGC AGCTGGTGGGGCCGTGCATACCCGGGGTCTTGAC TTCGCCTGCGATATCTACATTTGGGCCCCTCTGGC TGGTACTTGCGGGGTCCTGCTGCTTTCACTCGTG ATCACTCTTTACTGTAAGCGCGGTCGGAAGAAGC TGCTGTACATCTTTAAGCAACCCTTCATGAGGCC TGTGCAGACTACTCAAGAGGAGGACGGCTGTTCA TGCCGGTTCCCAGAGGAGGAGGAAGGCGGCTGC GAACTGCGCGTGAAATTCAGCCGCAGCGCAGAT GCTCCAGCCTACAAGCAGGGGCAGAACCAGCTC TACAACGAACTCAATCTTGGTCGGAGAGAGGAG TACGACGTGCTGGACAAGCGGAGAGGACGGGAC CCAGAAATGGGCGGGAAGCCGCGCAGAAAGAAT

		CCCCAAGAGGGCCTGTACAACGAGCTCCAAAAG GATAAGATGGCAGAAGCCTATAGCGAGATTGGT ATGAAAGGGGAACGCAGAAGAGGCAAAGGCCAC GACGGACTGTACCAGGGACTCAGCACCGCCACC AAGGACACCTATGACGCTCTTCACATGCAGGCCC TGCCGCCTCGG
149369		
149369-aa ScFv 結構域	426	EVQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCAISGDSVSSNSAAW NWIRQSPSRGLEWLGRTYYRSKWYSFYAISLKSRIII NPDTSKNQFSLQLKSVTPEDTAVYYCARSSPEGLFL YWFDPWGQGTLVTVSSGGDGSGGGGSGGGGSSSE LTQDPAVSVALGQTIRITCQGDSLGNYYATWYQQK PGQAPVLVIYGTNNRPSGIPDRFSASSSGNTASLTIT GAQAEDEADYYCNSRDSSGHHLLFGTGTKVTVL
149369-nt ScFv 結構域	427	GAAGTGCAGCTCCAACAGTCAGGACCGGGGCTC GTGAAGCCATCCCAGACCCTGTCCCTGACTTGTG CCATCTCGGGAGATAGCGTGTCATCGAACTCCGC CGCCTGGAACTGGATTCGGCAGAGCCCGTCCCGC GGACTGGAGTGGCTTGGAAGGACCTACTACCGGT CCAAGTGGTACTCTTTCTACGCGATCTCGCTGAA GTCCCGCATTATCATTAACCCTGATACCTCCAAG AATCAGTTCTCCCTCCAACTGAAATCCGTCACCC CCGAGGACACAGCAGTGTATTACTGCGCACGGA GCAGCCCCGAAGGACTGTTCCTGTATTGGTTTGA CCCCTGGGGCCAGGGGACTCTTGTGACCGTGTCG AGCGGCGGAGATGGGTCCGGTGGCGGTGGTTCG GGGGGCGGCGGATCATCATCCGAACTGACCCAG GACCCGGCTGTGTCCGTGGCGCTGGGACAAACCA TCCGCATTACGTGCCAGGGAGACTCCCTGGGCAA CTACTACGCCACTTGGTACCAGCAGAAGCCGGGC CAAGCCCCTGTGTTGGTCATCTACGGGACCAACA

		ACAGACCTTCCGGCATCCCCGACCGGTTCAGCGC TTCGTCCTCCGGCAACACTGCCAGCCTGACCATC ACTGGAGCGCAGGCCGAAGATGAGGCCGACTAC TACTGCAACAGCAGAGACTCCTCGGGTCATCACC TCTTGTTCGGAACTGGAACCAAGGTCACCGTGCT G
149369-aa VH	428	EVQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCAISGDSVSSNSAAW NWIRQSPSRGLEWLGRTYYRSKWYSFYAISLKSRIII NPDTSKNQFSLQLKSVTPEDTAVYYCARSSPEGLFL YWFDPWGQGTLVTVSS
149369-aa VL	429	SSELTQDPAVSVALGQTIRITCQGDSLGNYYATWY QQKPGQAPVLVIYGTNNRPSGIPDRFSASSSGNTAS LTITGAQAEDEADYYCNSRDSSGHHLLFGTGTKVT VL
149369-aa 完整CAR	430	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLQQSGPGLVKP SQTLSLTCAISGDSVSSNSAAWNWIRQSPSRGLEWL GRTYYRSKWYSFYAISLKSRIIINPDTSKNQFSLQLK SVTPEDTAVYYCARSSPEGLFLYWFDPWGQGTLVT VSSGGDGSGGGGSGGGGSSSELTQDPAVSVALGQT IRITCQGDSLGNYYATWYQQKPGQAPVLVIYGTNN RPSGIPDRFSASSSGNTASLTITGAQAEDEADYYCN SRDSSGHHLLFGTGTKVTVLTTTPAPRPPTPAPTIAS QPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPL AGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPV QTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAY KQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGG KPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERR RGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
149369-nt 完整CAR	431	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCT GGCTCTTCTGCTCCACGCCGCTCGGCCCGAAGTG

		CAGCTCCAACAGTCAGGACCGGGGCTCGTGAAG CCATCCCAGACCCTGTCCCTGACTTGTGCCATCTC GGGAGATAGCGTGTCATCGAACTCCGCCGCCTGG AACTGGATTCGGCAGAGCCCGTCCCGCGGACTGG AGTGGCTTGGAAGGACCTACTACCGGTCCAAGTG GTACTCTTTCTACGCGATCTCGCTGAAGTCCCGC ATTATCATTAACCCTGATACCTCCAAGAATCAGT TCTCCCTCCAACTGAAATCCGTCACCCCCGAGGA CACAGCAGTGTATTACTGCGCACGGAGCAGCCCC GAAGGACTGTTCCTGTATTGGTTTGACCCCTGGG GCCAGGGGACTCTTGTGACCGTGTCGAGCGGCGG AGATGGGTCCGGTGGCGGTGGTTCGGGGGGCGG CGGATCATCATCCGAACTGACCCAGGACCCGGCT GTGTCCGTGGCGCTGGGACAAACCATCCGCATTA CGTGCCAGGGAGACTCCCTGGGCAACTACTACGC CACTTGGTACCAGCAGAAGCCGGGCCAAGCCCCT GTGTTGGTCATCTACGGGACCAACAACAGACCTT CCGGCATCCCCGACCGGTTCAGCGCTTCGTCCTC CGGCAACACTGCCAGCCTGACCATCACTGGAGCG CAGGCCGAAGATGAGGCCGACTACTACTGCAAC AGCAGAGACTCCTCGGGTCATCACCTCTTGTTCG GAACTGGAACCAAGGTCACCGTGCTGACCACTAC CCCAGCACCGAGGCCACCCACCCCGGCTCCTACC ATCGCCTCCCAGCCTCTGTCCCTGCGTCCGGAGG CATGTAGACCCGCAGCTGGTGGGGCCGTGCATAC CCGGGGTCTTGACTTCGCCTGCGATATCTACATTT GGGCCCCTCTGGCTGGTACTTGCGGGGTCCTGCT GCTTTCACTCGTGATCACTCTTTACTGTAAGCGCG GTCGGAAGAAGCTGCTGTACATCTTTAAGCAACC CTTCATGAGGCCTGTGCAGACTACTCAAGAGGAG GACGGCTGTTCATGCCGGTTCCCAGAGGAGGAG

		GAAGGCGGCTGCGAACTGCGCGTGAAATTCAGC CGCAGCGCAGATGCTCCAGCCTACAAGCAGGGG CAGAACCAGCTCTACAACGAACTCAATCTTGGTC GGAGAGAGGAGTACGACGTGCTGGACAAGCGGA GAGGACGGGACCCAGAAATGGGCGGGAAGCCGC GCAGAAAGAATCCCCAAGAGGGCCTGTACAACG AGCTCCAAAAGGATAAGATGGCAGAAGCCTATA GCGAGATTGGTATGAAAGGGGAACGCAGAAGAG GCAAAGGCCACGACGGACTGTACCAGGGACTCA GCACCGCCACCAAGGACACCTATGACGCTCTTCA CATGCAGGCCCTGCCGCCTCGG
BCMA_EBB-C1978-A4		
BCMA_ EBB-C1978- A4-aa ScFv結構 域	432	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMS WVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVEGSGS LDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVMT QSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSAYLAWYQQK PGQPPRLLISGASTRATGIPDRFGGSGSGTDFTLTISR LEPEDFAVYYCQHYGSSFNGSSLFTFGQGTRLEIK
BCMA_ EBB-C1978- A4-nt ScFv結構 域	433	GAAGTGCAGCTCGTGGAGTCAGGAGGCGGCCTG GTCCAGCCGGGAGGGTCCCTTAGACTGTCATGCG CCGCAAGCGGATTCACTTTCTCCTCCTATGCCAT GAGCTGGGTCCGCCAAGCCCCCGGAAAGGGACT GGAATGGGTGTCCGCCATCTCGGGGTCTGGAGGC TCAACTTACTACGCTGACTCCGTGAAGGGACGGT TCACCATTAGCCGCGACAACTCCAAGAACACCCT CTACCTCCAAATGAACTCCCTGCGGGCCGAGGAT ACCGCCGTCTACTACTGCGCCAAAGTGGAAGGTT CAGGATCGCTGGACTACTGGGGACAGGGTACTCT CGTGACCGTGTCATCGGGCGGAGGAGGTTCCGGC GGTGGCGGCTCCGGCGGCGGAGGGTCGGAGATC

		GTGATGACCCAGAGCCCTGGTACTCTGAGCCTTT CGCCGGGAGAAAGGGCCACCCTGTCCTGCCGCG CTTCCCAATCCGTGTCCTCCGCGTACTTGGCGTG GTACCAGCAGAAGCCGGGACAGCCCCCTCGGCT GCTGATCAGCGGGGCCAGCACCCGGGCAACCGG AATCCCAGACAGATTCGGGGGTTCCGGCAGCGG CACAGATTTCACCCTGACTATTTCGAGGTTGGAG CCCGAGGACTTTGCGGTGTATTACTGTCAGCACT ACGGGTCGTCCTTTAATGGCTCCAGCCTGTTCAC GTTCGGACAGGGGACCCGCCTGGAAATCAAG
BCMA_ EBB-C1978-A4 - aa VH	434	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMS WVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVEGSGS LDYWGQGTLVTVSS
BCMA_ EBB-C1978-A4 - aa VL	435	EIVMTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSAYLAW YQQKPGQPPRLLISGASTRATGIPDRFGGSGSGTDF TLTISRLEPEDFAVYYCQHYGSSFNGSSLFTFGQGT RLEIK
BCMA_ EBB-C1978-A4 - aa 完整 CART	436	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLVESGGGLVQP GGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWV SAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCAKVEGSGSLDYWGQGTLVTVSS GGGGSGGGGSGGGGSEIVMTQSPGTLSLSPGERAT LSCRASQSVSSAYLAWYQQKPGQPPRLLISGASTRA TGIPDRFGGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQHY GSSFNGSSLFTFGQGTRLEIKTTTPAPRPPTPAPTIAS QPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPL AGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPV QTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAY KQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGG KPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERR

		RGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
BCMA_ EBB-C1978-A4 - nt 完整 CART	437	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCT GGCTCTTCTGCTCCACGCCGCTCGGCCCGAAGTG CAGCTCGTGGAGTCAGGAGGCGGCCTGGTCCAG CCGGGAGGGTCCCTTAGACTGTCATGCGCCGCAA GCGGATTCACTTTCTCCTCCTATGCCATGAGCTG GGTCCGCCAAGCCCCCGGAAAGGGACTGGAATG GGTGTCCGCCATCTCGGGGTCTGGAGGCTCAACT TACTACGCTGACTCCGTGAAGGGACGGTTCACCA TTAGCCGCGACAACTCCAAGAACACCCTCTACCT CCAAATGAACTCCCTGCGGGCCGAGGATACCGCC GTCTACTACTGCGCCAAAGTGGAAGGTTCAGGAT CGCTGGACTACTGGGGACAGGGTACTCTCGTGAC CGTGTCATCGGGCGGAGGAGGTTCCGGCGGTGG CGGCTCCGGCGGCGGAGGGTCGGAGATCGTGAT GACCCAGAGCCCTGGTACTCTGAGCCTTTCGCCG GGAGAAAGGGCCACCCTGTCCTGCCGCGCTTCCC AATCCGTGTCCTCCGCGTACTTGGCGTGGTACCA GCAGAAGCCGGGACAGCCCCCTCGGCTGCTGATC AGCGGGGCCAGCACCCGGGCAACCGGAATCCCA GACAGATTCGGGGGTTCCGGCAGCGGCACAGAT TTCACCCTGACTATTTCGAGGTTGGAGCCCGAGG ACTTTGCGGTGTATTACTGTCAGCACTACGGGTC GTCCTTTAATGGCTCCAGCCTGTTCACGTTCGGA CAGGGGACCCGCCTGGAAATCAAGACCACTACC CCAGCACCGAGGCCACCCACCCCGGCTCCTACCA TCGCCTCCCAGCCTCTGTCCCTGCGTCCGGAGGC ATGTAGACCCGCAGCTGGTGGGGCCGTGCATACC CGGGGTCTTGACTTCGCCTGCGATATCTACATTT GGGCCCCTCTGGCTGGTACTTGCGGGGTCCTGCT GCTTTCACTCGTGATCACTCTTTACTGTAAGCGCG

		GTCGGAAGAAGCTGCTGTACATCTTTAAGCAACC CTTCATGAGGCCTGTGCAGACTACTCAAGAGGAG GACGGCTGTTCATGCCGGTTCCCAGAGGAGGAG GAAGGCGGCTGCGAACTGCGCGTGAAATTCAGC CGCAGCGCAGATGCTCCAGCCTACAAGCAGGGG CAGAACCAGCTCTACAACGAACTCAATCTTGGTC GGAGAGAGGAGTACGACGTGCTGGACAAGCGGA GAGGACGGGACCCAGAAATGGGCGGGAAGCCGC GCAGAAAGAATCCCCAAGAGGGCCTGTACAACG AGCTCCAAAAGGATAAGATGGCAGAAGCCTATA GCGAGATTGGTATGAAAGGGGAACGCAGAAGAG GCAAAGGCCACGACGGACTGTACCAGGGACTCA GCACCGCCACCAAGGACACCTATGACGCTCTTCA CATGCAGGCCCTGCCGCCTCGG
BCMA_EBB-C1978-G1		
BCMA_ EBB-C1978- G1 - aa ScFv結構 域	438	EVQLVETGGGLVQPGGSLRLSCAASGITFSRYPMS WVRQAPGKGLEWVSGISDSGVSTYYADSAKGRFTI SRDNSKNTLFLQMSSLRDEDTAVYYCVTRAGSEAS DIWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQS PATLSLSPGERATLSCRASQSVSNSLAWYQQKPGQ APRLLIYDASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEP EDFAIYYCQQFGTSSGLTFGGGTKLEIK
BCMA_ EBB-C1978- G1 - nt ScFv結構 域	439	GAAGTGCAACTGGTGGAAACCGGTGGCGGCCTG GTGCAGCCTGGAGGATCATTGAGGCTGTCATGCG CGGCCAGCGGTATTACCTTCTCCCGGTACCCCAT GTCCTGGGTCAGACAGGCCCCGGGGAAAGGGCT TGAATGGGTGTCCGGGATCTCGGACTCCGGTGTC AGCACTTACTACGCCGACTCCGCCAAGGGACGCT TCACCATTTCCCGGGACAACTCGAAGAACACCCT GTTCCTCCAAATGAGCTCCCTCCGGGACGAGGAT ACTGCAGTGTACTACTGCGTGACCCGCGCCGGGT

		CCGAGGCGTCTGACATTTGGGGACAGGGCACTAT GGTCACCGTGTCGTCCGGCGGAGGGGGCTCGGG AGGCGGTGGCAGCGGAGGAGGAGGGTCCGAGAT CGTGCTGACCCAATCCCCGGCCACCCTCTCGCTG AGCCCTGGAGAAAGGGCAACCTTGTCCTGTCGCG CGAGCCAGTCCGTGAGCAACTCCCTGGCCTGGTA CCAGCAGAAGCCCGGACAGGCTCCGAGACTTCT GATCTACGACGCTTCGAGCCGGGCCACTGGAATC CCCGACCGCTTTTCGGGGTCCGGCTCAGGAACCG ATTTCACCCTGACAATCTCACGGCTGGAGCCAGA GGATTTCGCCATCTATTACTGCCAGCAGTTCGGT ACTTCCTCCGGCCTGACTTTCGGAGGCGGCACGA AGCTCGAAATCAAG
BCMA_ EBB-C1978- G1 - aa VH	440	EVQLVETGGGLVQPGGSLRLSCAASGITFSRYPMS WVRQAPGKGLEWVSGISDSGVSTYYADSAKGRFTI SRDNSKNTLFLQMSSLRDEDTAVYYCVTRAGSEAS DIWGQGTMVTVSS
BCMA_ EBB-C1978- G1 - aa VL	441	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSNSLAWY QQKPGQAPRLLIYDASSRATGIPDRFSGSGSGTDFT LTISRLEPEDFAIYYCQQFGTSSGLTFGGGTKLEIK
BCMA_ EBB-C1978- G1 - aa 完整 CART	442	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLVETGGGLVQP GGSLRLSCAASGITFSRYPMSWVRQAPGKGLEWVS GISDSGVSTYYADSAKGRFTISRDNSKNTLFLQMSS LRDEDTAVYYCVTRAGSEASDIWGQGTMVTVSSG GGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPATLSLSPGERATLS CRASQSVSNSLAWYQQKPGQAPRLLIYDASSRATG IPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAIYYCQQFGTSS GLTFGGGTKLEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPE ACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLL LSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDG

		CSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQL YNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNP QEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDG LYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
BCMA_ EBB-C1978- G1 - nt 完整 CART	443	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCT GGCTCTTCTGCTCCACGCCGCTCGGCCCGAAGTG CAACTGGTGGAAACCGGTGGCGGCCTGGTGCAG CCTGGAGGATCATTGAGGCTGTCATGCGCGGCCA GCGGTATTACCTTCTCCCGGTACCCCATGTCCTG GGTCAGACAGGCCCCGGGGAAAGGGCTTGAATG GGTGTCCGGGATCTCGGACTCCGGTGTCAGCACT TACTACGCCGACTCCGCCAAGGGACGCTTCACCA TTTCCCGGGACAACTCGAAGAACACCCTGTTCCT CCAAATGAGCTCCCTCCGGGACGAGGATACTGCA GTGTACTACTGCGTGACCCGCGCCGGGTCCGAGG CGTCTGACATTTGGGGACAGGGCACTATGGTCAC CGTGTCGTCCGGCGGAGGGGGCTCGGGAGGCGG TGGCAGCGGAGGAGGAGGGTCCGAGATCGTGCT GACCCAATCCCCGGCCACCCTCTCGCTGAGCCCT GGAGAAAGGGCAACCTTGTCCTGTCGCGCGAGC CAGTCCGTGAGCAACTCCCTGGCCTGGTACCAGC AGAAGCCCGGACAGGCTCCGAGACTTCTGATCTA CGACGCTTCGAGCCGGGCCACTGGAATCCCCGAC CGCTTTTCGGGGTCCGGCTCAGGAACCGATTTCA CCCTGACAATCTCACGGCTGGAGCCAGAGGATTT CGCCATCTATTACTGCCAGCAGTTCGGTACTTCCT CCGGCCTGACTTTCGGAGGCGGCACGAAGCTCGA AATCAAGACCACTACCCCAGCACCGAGGCCACC CACCCCGGCTCCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTG TCCCTGCGTCCGGAGGCATGTAGACCCGCAGCTG GTGGGGCCGTGCATACCCGGGGTCTTGACTTCGC

		CTGCGATATCTACATTTGGGCCCCTCTGGCTGGT ACTTGCGGGGTCCTGCTGCTTTCACTCGTGATCA CTCTTTACTGTAAGCGCGGTCGGAAGAAGCTGCT GTACATCTTTAAGCAACCCTTCATGAGGCCTGTG CAGACTACTCAAGAGGAGGACGGCTGTTCATGCC GGTTCCCAGAGGAGGAGGAAGGCGGCTGCGAAC TGCGCGTGAAATTCAGCCGCAGCGCAGATGCTCC AGCCTACAAGCAGGGGCAGAACCAGCTCTACAA CGAACTCAATCTTGGTCGGAGAGAGGAGTACGA CGTGCTGGACAAGCGGAGAGGACGGGACCCAGA AATGGGCGGGAAGCCGCGCAGAAAGAATCCCCA AGAGGGCCTGTACAACGAGCTCCAAAAGGATAA GATGGCAGAAGCCTATAGCGAGATTGGTATGAA AGGGGAACGCAGAAGAGGCAAAGGCCACGACG GACTGTACCAGGGACTCAGCACCGCCACCAAGG ACACCTATGACGCTCTTCACATGCAGGCCCTGCC GCCTCGG
BCMA_EBB-C1979-C1		
BCMA_ EBB-C1979- C1 - aa ScFv結構 域	444	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMS WVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTI SRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAIYYCARATYKREL RYYYGMDVWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSEIVMTQSPGTVSLSPGERATLSCRASQSVSSSFLA WYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTD FTLTISRLEPEDSAVYYCQQYHSSPSWTFGQGTRLEI K
BCMA_ EBB-C1979- C1 - nt ScFv結構 域	445	CAAGTGCAGCTCGTGGAATCGGGTGGCGGACTG GTGCAGCCGGGGGGCTCACTTAGACTGTCCTGCG CGGCCAGCGGATTCACTTTCTCCTCCTACGCCAT GTCCTGGGTCAGACAGGCCCCTGGAAAGGGCCT GGAATGGGTGTCCGCAATCAGCGGCAGCGGCGG

		CTCGACCTATTACGCGGATTCAGTGAAGGGCAGA TTCACCATTTCCCGGGACAACGCCAAGAACTCCT TGTACCTTCAAATGAACTCCCTCCGCGCGGAAGA TACCGCAATCTACTACTGCGCTCGGGCCACTTAC AAGAGGGAACTGCGCTACTACTACGGGATGGAC GTCTGGGGCCAGGGAACCATGGTCACCGTGTCCA GCGGAGGAGGAGGATCGGGAGGAGGCGGTAGCG GGGGTGGAGGGTCGGAGATCGTGATGACCCAGT CCCCCGGCACTGTGTCGCTGTCCCCCGGCGAACG GGCCACCCTGTCATGTCGGGCCAGCCAGTCAGTG TCGTCAAGCTTCCTCGCCTGGTACCAGCAGAAAC CGGGACAAGCTCCCCGCCTGCTGATCTACGGAGC CAGCAGCCGGGCCACCGGTATTCCTGACCGGTTC TCCGGTTCGGGGTCCGGGACCGACTTTACTCTGA CTATCTCTCGCCTCGAGCCAGAGGACTCCGCCGT GTATTACTGCCAGCAGTACCACTCCTCCCCGTCC TGGACGTTCGGACAGGGCACAAGGCTGGAGATT AAG
BCMA_ EBB-C1979- C1 - aa VH	446	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMS WVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTI SRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAIYYCARATYKREL RYYYGMDVWGQGTMVTVSS
BCMA_ EBB-C1979- C1 - aa VL	447	EIVMTQSPGTVSLSPGERATLSCRASQSVSSSFLAW YQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDF TLTISRLEPEDSAVYYCQQYHSSPSWTFGQGTRLEI K
BCMA_ EBB-C1979- C1 - aa 完整 CART	448	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLVESGGGLVQP GGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWV SAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQM NSLRAEDTAIYYCARATYKRELRYYYGMDVWGQ GTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVMTQSPGTVS

		LSPGERATLSCRASQSVSSSFLAWYQQKPGQAPRLL IYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDSAV YYCQQYHSSPSWTFGQGTRLEIKTTTPAPRPPTPAP TIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIW APLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFM RPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADA PAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPE MGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKG ERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
BCMA_ EBB-C1979- C1 - nt 完整 CART	449	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCT GGCTCTTCTGCTCCACGCCGCTCGGCCCCAAGTG CAGCTCGTGGAATCGGGTGGCGGACTGGTGCAG CCGGGGGGCTCACTTAGACTGTCCTGCGCGGCCA GCGGATTCACTTTCTCCTCCTACGCCATGTCCTGG GTCAGACAGGCCCCTGGAAAGGGCCTGGAATGG GTGTCCGCAATCAGCGGCAGCGGCGGCTCGACCT ATTACGCGGATTCAGTGAAGGGCAGATTCACCAT TTCCCGGGACAACGCCAAGAACTCCTTGTACCTT CAAATGAACTCCCTCCGCGCGGAAGATACCGCA ATCTACTACTGCGCTCGGGCCACTTACAAGAGGG AACTGCGCTACTACTACGGGATGGACGTCTGGGG CCAGGGAACCATGGTCACCGTGTCCAGCGGAGG AGGAGGATCGGGAGGAGGCGGTAGCGGGGGTGG AGGGTCGGAGATCGTGATGACCCAGTCCCCCGGC ACTGTGTCGCTGTCCCCCGGCGAACGGGCCACCC TGTCATGTCGGGCCAGCCAGTCAGTGTCGTCAAG CTTCCTCGCCTGGTACCAGCAGAAACCGGGACAA GCTCCCCGCCTGCTGATCTACGGAGCCAGCAGCC GGGCCACCGGTATTCCTGACCGGTTCTCCGGTTC GGGGTCCGGGACCGACTTTACTCTGACTATCTCT CGCCTCGAGCCAGAGGACTCCGCCGTGTATTACT

		GCCAGCAGTACCACTCCTCCCCGTCCTGGACGTT CGGACAGGGCACAAGGCTGGAGATTAAGACCAC TACCCCAGCACCGAGGCCACCCACCCCGGCTCCT ACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTCCCTGCGTCCGG AGGCATGTAGACCCGCAGCTGGTGGGGCCGTGC ATACCCGGGGTCTTGACTTCGCCTGCGATATCTA CATTTGGGCCCCTCTGGCTGGTACTTGCGGGGTC CTGCTGCTTTCACTCGTGATCACTCTTTACTGTAA GCGCGGTCGGAAGAAGCTGCTGTACATCTTTAAG CAACCCTTCATGAGGCCTGTGCAGACTACTCAAG AGGAGGACGGCTGTTCATGCCGGTTCCCAGAGG AGGAGGAAGGCGGCTGCGAACTGCGCGTGAAAT TCAGCCGCAGCGCAGATGCTCCAGCCTACAAGCA GGGGCAGAACCAGCTCTACAACGAACTCAATCTT GGTCGGAGAGAGGAGTACGACGTGCTGGACAAG CGGAGAGGACGGGACCCAGAAATGGGCGGGAAG CCGCGCAGAAAGAATCCCCAAGAGGGCCTGTAC AACGAGCTCCAAAAGGATAAGATGGCAGAAGCC TATAGCGAGATTGGTATGAAAGGGGAACGCAGA AGAGGCAAAGGCCACGACGGACTGTACCAGGGA CTCAGCACCGCCACCAAGGACACCTATGACGCTC TTCACATGCAGGCCCTGCCGCCTCGG
BCMA_EBB-C1978-C7		
BCMA_ EBB-C1978-C7 - aa ScFv結構域	450	EVQLVETGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMS WVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNTLKAEDTAVYYCARATYKRE LRYYYGMDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSEIVLTQSPSTLSLSPGESATLSCRASQSVSTTFLA WYQQKPGQAPRLLIYGSSNRATGIPDRFSGSGSGTD FTLTIRRLEPEDFAVYYCQQYHSSPSWTFGQGTKVE IK

BCMA_EBB-C1978-C7 - nt ScFv結構域	451	GAGGTGCAGCTTGTGGAAACCGGTGGCGGACTG GTGCAGCCCGGAGGAAGCCTCAGGCTGTCCTGCG CCGCGTCCGGCTTCACCTTCTCCTCGTACGCCATG TCCTGGGTCCGCCAGGCCCCCGGAAAGGGCCTGG AATGGGTGTCCGCCATCTCTGGAAGCGGAGGTTC CACGTACTACGCGGACAGCGTCAAGGGAAGGTT CACAATCTCCCGCGATAATTCGAAGAACACTCTG TACCTTCAAATGAACACCCTGAAGGCCGAGGAC ACTGCTGTGTACTACTGCGCACGGGCCACCTACA AGAGAGAGCTCCGGTACTACTACGGAATGGACG TCTGGGGCCAGGGAACTACTGTGACCGTGTCCTC GGGAGGGGGTGGCTCCGGGGGGGGCGGCTCCGG CGGAGGCGGTTCCGAGATTGTGCTGACCCAGTCA CCTTCAACTCTGTCGCTGTCCCCGGGAGAGAGCG CTACTCTGAGCTGCCGGGCCAGCCAGTCCGTGTC CACCACCTTCCTCGCCTGGTATCAGCAGAAGCCG GGGCAGGCACCACGGCTCTTGATCTACGGGTCAA GCAACAGAGCGACCGGAATTCCTGACCGCTTCTC GGGGAGCGGTTCAGGCACCGACTTCACCCTGACT ATCCGGCGCCTGGAACCCGAAGATTTCGCCGTGT ATTACTGTCAACAGTACCACTCCTCGCCGTCCTG GACCTTTGGCCAAGGAACCAAAGTGGAAATCAA G
BCMA_EBB-C1978-C7 - aa VH	452	EVQLVETGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMS WVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNTLKAEDTAVYYCARATYKRE LRYYYGMDVWGQGTTVTVSS
BCMA_EBB-C1978-C7 - aa VL	453	EIVLTQSPSTLSLSPGESATLSCRASQSVSTTFLAWY QQKPGQAPRLLIYGSSNRATGIPDRFSGSGSGTDFT LTIRRLEPEDFAVYYCQQYHSSPSWTFGQGTKVEIK

BCMA_EBB-C1978-C7 - aa 完整 CART	454	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLVETGGGLVQP GGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWV SAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMN TLKAEDTAVYYCARATYKRELRYYYGMDVWGQG TTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPSTLSLS PGESATLSCRASQSVSTTFLAWYQQKPGQAPRLLIY GSSNRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTIRRLEPEDFAVY YCQQYHSSPSWTFGQGTKVEIKTTTPAPRPPTPAPTI ASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWA PLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMR PVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAP AYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEM GGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGE RRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
BCMA_EBB-C1978-C7 - nt 完整 CART	455	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCT GGCTCTTCTGCTCCACGCCGCTCGGCCCGAGGTG CAGCTTGTGGAAACCGGTGGCGGACTGGTGCAG CCCGGAGGAAGCCTCAGGCTGTCCTGCGCCGCGT CCGGCTTCACCTTCTCCTCGTACGCCATGTCCTGG GTCCGCCAGGCCCCCGGAAAGGGCCTGGAATGG GTGTCCGCCATCTCTGGAAGCGGAGGTTCCACGT ACTACGCGGACAGCGTCAAGGGAAGGTTCACAA TCTCCCGCGATAATTCGAAGAACACTCTGTACCT TCAAATGAACACCCTGAAGGCCGAGGACACTGC TGTGTACTACTGCGCACGGGCCACCTACAAGAGA GAGCTCCGGTACTACTACGGAATGGACGTCTGGG GCCAGGGAACTACTGTGACCGTGTCCTCGGGAGG GGGTGGCTCCGGGGGGGGCGGCTCCGGCGGAGG CGGTTCCGAGATTGTGCTGACCCAGTCACCTTCA ACTCTGTCGCTGTCCCCGGGAGAGAGCGCTACTC TGAGCTGCCGGGCCAGCCAGTCCGTGTCCACCAC

		CTTCCTCGCCTGGTATCAGCAGAAGCCGGGGCAG GCACCACGGCTCTTGATCTACGGGTCAAGCAACA GAGCGACCGGAATTCCTGACCGCTTCTCGGGGAG CGGTTCAGGCACCGACTTCACCCTGACTATCCGG CGCCTGGAACCCGAAGATTTCGCCGTGTATTACT GTCAACAGTACCACTCCTCGCCGTCCTGGACCTT TGGCCAAGGAACCAAAGTGGAAATCAAGACCAC TACCCCAGCACCGAGGCCACCCACCCCGGCTCCT ACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTCCCTGCGTCCGG AGGCATGTAGACCCGCAGCTGGTGGGGCCGTGC ATACCCGGGGTCTTGACTTCGCCTGCGATATCTA CATTTGGGCCCCTCTGGCTGGTACTTGCGGGGTC CTGCTGCTTTCACTCGTGATCACTCTTTACTGTAA GCGCGGTCGGAAGAAGCTGCTGTACATCTTTAAG CAACCCTTCATGAGGCCTGTGCAGACTACTCAAG AGGAGGACGGCTGTTCATGCCGGTTCCCAGAGG AGGAGGAAGGCGGCTGCGAACTGCGCGTGAAAT TCAGCCGCAGCGCAGATGCTCCAGCCTACAAGCA GGGGCAGAACCAGCTCTACAACGAACTCAATCTT GGTCGGAGAGAGGAGTACGACGTGCTGGACAAG CGGAGAGGACGGGACCCAGAAATGGGCGGGAAG CCGCGCAGAAAGAATCCCCAAGAGGGCCTGTAC AACGAGCTCCAAAAGGATAAGATGGCAGAAGCC TATAGCGAGATTGGTATGAAAGGGGAACGCAGA AGAGGCAAAGGCCACGACGGACTGTACCAGGGA CTCAGCACCGCCACCAAGGACACCTATGACGCTC TTCACATGCAGGCCCTGCCGCCTCGG
BCMA_EBB-C1978-D10		
BCMA_ EBB-C1978-D10 - aa	456	EVQLVETGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMH WVRQAPGKGLEWVSGISWNSGSIGYADSVKGRFTI SRDNAKNSLYLQMNSLRDEDTAVYYCARVGKAVP

ScFv 結構域		DVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQ TPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGK APKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDFATYYCQQSYSTPYSFGQGTRLEIK
BCMA_ EBB-C1978-D10-nt ScFv 結構域	457	GAAGTGCAGCTCGTGGAAACTGGAGGTGGACTC GTGCAGCCTGGACGGTCGCTGCGGCTGAGCTGCG CTGCATCCGGCTTCACCTTCGACGATTATGCCAT GCACTGGGTCAGACAGGCGCCAGGGAAGGGACT TGAGTGGGTGTCCGGTATCAGCTGGAATAGCGGC TCAATCGGATACGCGGACTCCGTGAAGGGAAGG TTCACCATTTCCCGCGACAACGCCAAGAACTCCC TGTACTTGCAAATGAACAGCCTCCGGGATGAGGA CACTGCCGTGTACTACTGCGCCCGCGTCGGAAAA GCTGTGCCCGACGTCTGGGGCCAGGGAACCACTG TGACCGTGTCCAGCGGCGGGGGTGGATCGGGCG GTGGAGGGTCCGGTGGAGGGGGCTCAGATATTG TGATGACCCAGACCCCCTCGTCCCTGTCCGCCTC GGTCGGCGACCGCGTGACTATCACATGTAGAGCC TCGCAGAGCATCTCCAGCTACCTGAACTGGTATC AGCAGAAGCCGGGGAAGGCCCCGAAGCTCCTGA TCTACGCGGCATCATCACTGCAATCGGGAGTGCC GAGCCGGTTTTCCGGGTCCGGCTCCGGCACCGAC TTCACGCTGACCATTTCTTCCCTGCAACCCGAGG ACTTCGCCACTTACTACTGCCAGCAGTCCTACTC CACCCCTTACTCCTTCGGCCAAGGAACCAGGCTG GAAATCAAG
BCMA_ EBB-C1978-D10-aa VH	458	EVQLVETGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMH WVRQAPGKGLEWVSGISWNSGSIGYADSVKGRFTI SRDNAKNSLYLQMNSLRDEDTAVYYCARVGKAVP DVWGQGTTVTVSS
BCMA_	459	DIVMTQTPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWY

EBB-C1978-D10-aa VL		QQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPYSFGQGTRLEIK
BCMA_ EBB-C1978-D10-aa 完整 CART	460	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLVETGGGLVQP GRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWV SGISWNSGSIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQM NSLRDEDTAVYYCARVGKAVPDVWGQGTTVTVSS GGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQTPSSLSASVGDRVT ITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQS GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYS TPYSFGQGTRLEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRP EACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVL LLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEED GCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQ LYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKN PQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHD GLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
BCMA_ EBB-C1978-D10-nt 完整 CART	461	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCT GGCTCTTCTGCTCCACGCCGCTCGGCCCGAAGTG CAGCTCGTGGAAACTGGAGGTGGACTCGTGCAG CCTGGACGGTCGCTGCGGCTGAGCTGCGCTGCAT CCGGCTTCACCTTCGACGATTATGCCATGCACTG GGTCAGACAGGCGCCAGGGAAGGGACTTGAGTG GGTGTCCGGTATCAGCTGGAATAGCGGCTCAATC GGATACGCGGACTCCGTGAAGGGAAGGTTCACC ATTTCCCGCGACAACGCCAAGAACTCCCTGTACT TGCAAATGAACAGCCTCCGGGATGAGGACACTG CCGTGTACTACTGCGCCCGCGTCGGAAAAGCTGT GCCCGACGTCTGGGGCCAGGGAACCACTGTGAC CGTGTCCAGCGGCGGGGGTGGATCGGGCGGTGG AGGGTCCGGTGGAGGGGGCTCAGATATTGTGAT

		GACCCAGACCCCCTCGTCCCTGTCCGCCTCGGTC GGCGACCGCGTGACTATCACATGTAGAGCCTCGC AGAGCATCTCCAGCTACCTGAACTGGTATCAGCA GAAGCCGGGGAAGGCCCCGAAGCTCCTGATCTA CGCGGCATCATCACTGCAATCGGGAGTGCCGAGC CGGTTTTCCGGGTCCGGCTCCGGCACCGACTTCA CGCTGACCATTTCTTCCCTGCAACCCGAGGACTT CGCCACTTACTACTGCCAGCAGTCCTACTCCACC CCTTACTCCTTCGGCCAAGGAACCAGGCTGGAAA TCAAGACCACTACCCCAGCACCGAGGCCACCCAC CCCGGCTCCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTCCC TGCGTCCGGAGGCATGTAGACCCGCAGCTGGTGG GGCCGTGCATACCCGGGGTCTTGACTTCGCCTGC GATATCTACATTTGGGCCCCTCTGGCTGGTACTT GCGGGGTCCTGCTGCTTTCACTCGTGATCACTCTT TACTGTAAGCGCGGTCGGAAGAAGCTGCTGTACA TCTTTAAGCAACCCTTCATGAGGCCTGTGCAGAC TACTCAAGAGGAGGACGGCTGTTCATGCCGGTTC CCAGAGGAGGAGGAAGGCGGCTGCGAACTGCGC GTGAAATTCAGCCGCAGCGCAGATGCTCCAGCCT ACAAGCAGGGGCAGAACCAGCTCTACAACGAAC TCAATCTTGGTCGGAGAGAGGAGTACGACGTGCT GGACAAGCGGAGAGGACGGGACCCAGAAATGGG CGGGAAGCCGCGCAGAAAGAATCCCCAAGAGGG CCTGTACAACGAGCTCCAAAAGGATAAGATGGC AGAAGCCTATAGCGAGATTGGTATGAAAGGGGA ACGCAGAAGAGGCAAAGGCCACGACGGACTGTA CCAGGGACTCAGCACCGCCACCAAGGACACCTA TGACGCTCTTCACATGCAGGCCCTGCCGCCTCGG
BCMA_EBB-C1979-C12		
BCMA_	462	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCTASGFTFDDYAMH

EBB-C1979-C12-aa ScFv結構域		WVRQRPGKGLEWVASINWKGNSLAYGDSVKGRF AISRDNAKNTVFLQMNSLRTEDTAVYYCASHQGV AYYNYAMDVWGRGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRATQSIGSSFLA WYQQRPGQAPRLLIYGASQRATGIPDRFSGRGSGT DFTLTISRVEPEDSAVYYCQHYESSPSWTFGQGTKV EIK
BCMA_ EBB-C1979-C12-nt ScFv結構域	463	GAAGTGCAGCTCGTGGAGAGCGGGGGAGGATTG GTGCAGCCCGGAAGGTCCCTGCGGCTCTCCTGCA CTGCGTCTGGCTTCACCTTCGACGACTACGCGAT GCACTGGGTCAGACAGCGCCCGGGAAAGGGCCT GGAATGGGTCGCCTCAATCAACTGGAAGGGAAA CTCCCTGGCCTATGGCGACAGCGTGAAGGGCCGC TTCGCCATTTCGCGCGACAACGCCAAGAACACCG TGTTTCTGCAAATGAATTCCCTGCGGACCGAGGA TACCGCTGTGTACTACTGCGCCAGCCACCAGGGC GTGGCATACTATAACTACGCCATGGACGTGTGGG GAAGAGGGACGCTCGTCACCGTGTCCTCCGGGG GCGGTGGATCGGGTGGAGGAGGAAGCGGTGGCG GGGGCAGCGAAATCGTGCTGACTCAGAGCCCGG GAACTCTTTCACTGTCCCCGGGAGAACGGGCCAC TCTCTCGTGCCGGGCCACCCAGTCCATCGGCTCC TCCTTCCTTGCCTGGTACCAGCAGAGGCCAGGAC AGGCGCCCCGCCTGCTGATCTACGGTGCTTCCCA ACGCGCCACTGGCATTCCTGACCGGTTCAGCGGC AGAGGGTCGGGAACCGATTTCACACTGACCATTT CCCGGGTGGAGCCCGAAGATTCGGCAGTCTACTA CTGTCAGCATTACGAGTCCTCCCCTTCATGGACC TTCGGTCAAGGGACCAAAGTGGAGATCAAG
BCMA_ EBB-C1979-	464	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCTASGFTFDDYAMH WVRQRPGKGLEWVASINWKGNSLAYGDSVKGRF

C12-aa VH		AISRDNAKNTVFLQMNSLRTEDTAVYYCASHQGV AYYNYAMDVWGRGTLVTVSS
BCMA_ EBB-C1979-C12-aa VL	465	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRATQSIGSSFLAWY QQRPGQAPRLLIYGASQRATGIPDRFSGRGSGTDFT LTISRVEPEDSAVYYCQHYESSPSWTFGQGTKVEIK
BCMA_ EBB-C1979-C12-aa 完整 CART	466	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLVESGGGLVQP GRSLRLSCTASGFTFDDYAMHWVRQRPGKGLEWV ASINWKGNSLAYGDSVKGRFAISRDNAKNTVFLQ MNSLRTEDTAVYYCASHQGVAYYNYAMDVWGR GTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSL SPGERATLSCRATQSIGSSFLAWYQQRPGQAPRLLI YGASQRATGIPDRFSGRGSGTDFTLTISRVEPEDSA VYYCQHYESSPSWTFGQGTKVEIKTTTPAPRPPTPA PTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYI WAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPF MRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSA DAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRD PEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGM KGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALP PR
BCMA_ EBB-C1979-C12-nt 完整 CART	467	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCT GGCTCTTCTGCTCCACGCCGCTCGGCCCGAAGTG CAGCTCGTGGAGAGCGGGGGAGGATTGGTGCAG CCCGGAAGGTCCCTGCGGCTCTCCTGCACTGCGT CTGGCTTCACCTTCGACGACTACGCGATGCACTG GGTCAGACAGCGCCCGGGAAAGGGCCTGGAATG GGTCGCCTCAATCAACTGGAAGGGAAACTCCCTG GCCTATGGCGACAGCGTGAAGGGCCGCTTCGCCA TTTCGCGCGACAACGCCAAGAACACCGTGTTTCT GCAAATGAATTCCCTGCGGACCGAGGATACCGCT

		GTGTACTACTGCGCCAGCCACCAGGGCGTGGCAT ACTATAACTACGCCATGGACGTGTGGGGAAGAG GGACGCTCGTCACCGTGTCCTCCGGGGGCGGTGG ATCGGGTGGAGGAGGAAGCGGTGGCGGGGGCAG CGAAATCGTGCTGACTCAGAGCCCGGGAACTCTT TCACTGTCCCCGGGAGAACGGGCCACTCTCTCGT GCCGGGCCACCCAGTCCATCGGCTCCTCCTTCCT TGCCTGGTACCAGCAGAGGCCAGGACAGGCGCC CCGCCTGCTGATCTACGGTGCTTCCCAACGCGCC ACTGGCATTCCTGACCGGTTCAGCGGCAGAGGGT CGGGAACCGATTTCACACTGACCATTTCCCGGGT GGAGCCCGAAGATTCGGCAGTCTACTACTGTCAG CATTACGAGTCCTCCCCTTCATGGACCTTCGGTC AAGGGACCAAAGTGGAGATCAAGACCACTACCC CAGCACCGAGGCCACCCACCCCGGCTCCTACCAT CGCCTCCCAGCCTCTGTCCCTGCGTCCGGAGGCA TGTAGACCCGCAGCTGGTGGGGCCGTGCATACCC GGGGTCTTGACTTCGCCTGCGATATCTACATTTG GGCCCCTCTGGCTGGTACTTGCGGGGTCCTGCTG CTTTCACTCGTGATCACTCTTTACTGTAAGCGCGG TCGGAAGAAGCTGCTGTACATCTTTAAGCAACCC TTCATGAGGCCTGTGCAGACTACTCAAGAGGAGG ACGGCTGTTCATGCCGGTTCCCAGAGGAGGAGG AAGGCGGCTGCGAACTGCGCGTGAAATTCAGCC GCAGCGCAGATGCTCCAGCCTACAAGCAGGGGC AGAACCAGCTCTACAACGAACTCAATCTTGGTCG GAGAGAGGAGTACGACGTGCTGGACAAGCGGAG AGGACGGGACCCAGAAATGGGCGGGAAGCCGCG CAGAAAGAATCCCCAAGAGGGCCTGTACAACGA GCTCCAAAAGGATAAGATGGCAGAAGCCTATAG CGAGATTGGTATGAAAGGGGAACGCAGAAGAGG

		CAAAGGCCACGACGGACTGTACCAGGGACTCAG CACCGCCACCAAGGACACCTATGACGCTCTTCAC ATGCAGGCCCTGCCGCCTCGG
BCMA_EBB-C1980-G4		
BCMA_ EBB- C1980-G4- aa ScFv結構 域	468	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMS WVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVVRDG MDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLT QSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKP GQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGNGSGTDFTLTISR LEPEDFAVYYCQQYGSPPRFTFGPGTKVDIK
BCMA_ EBB- C1980-G4- nt ScFv結構 域	469	GAGGTGCAGTTGGTCGAAAGCGGGGGCGGGCTT GTGCAGCCTGGCGGATCACTGCGGCTGTCCTGCG CGGCATCAGGCTTCACGTTTTCTTCCTACGCCATG TCCTGGGTGCGCCAGGCCCCTGGAAAGGGACTG GAATGGGTGTCCGCGATTTCGGGGTCCGGCGGGA GCACCTACTACGCCGATTCCGTGAAGGGCCGCTT CACTATCTCGCGGGACAACTCCAAGAACACCCTC TACCTCCAAATGAATAGCCTGCGGGCCGAGGATA CCGCCGTCTACTATTGCGCTAAGGTCGTGCGCGA CGGAATGGACGTGTGGGGACAGGGTACCACCGT GACAGTGTCCTCGGGGGGAGGCGGTAGCGGCGG AGGAGGAAGCGGTGGTGGAGGTTCCGAGATTGT GCTGACTCAATCACCCGCGACCCTGAGCCTGTCC CCCGGCGAAAGGGCCACTCTGTCCTGTCGGGCCA GCCAATCAGTCTCCTCCTCGTACCTGGCCTGGTA CCAGCAGAAGCCAGGACAGGCTCCGAGACTCCT TATCTATGGCGCATCCTCCCGCGCCACCGGAATC CCGGATAGGTTCTCGGGAAACGGATCGGGGACC GACTTCACTCTCACCATCTCCCGGCTGGAACCGG AGGACTTCGCCGTGTACTACTGCCAGCAGTACGG

		CAGCCCGCCTAGATTCACTTTCGGCCCCGGCACC AAAGTGGACATCAAG
BCMA_ EBB- C1980-G4- aa VH	470	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMS WVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVVRDG MDVWGQGTTVTVSS
BCMA_ EBB- C1980-G4- aa VL	471	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAW YQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGNGSGTDF TLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSPPRFTFGPGTKVDIK
BCMA_ EBB- C1980-G4- aa 完整 CART	472	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLVESGGGLVQP GGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWV SAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCAKVVRDGMDVWGQGTTVTVSS GGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPATLSLSPGERATL SCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRA TGIPDRFSGNGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQY GSPPRFTFGPGTKVDIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLS LRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTC GVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQ EEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQG QNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPR RKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGK GHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
BCMA_ EBB- C1980-G4- nt	473	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCT GGCTCTTCTGCTCCACGCCGCTCGGCCCGAGGTG CAGTTGGTCGAAAGCGGGGGCGGGCTTGTGCAG CCTGGCGGATCACTGCGGCTGTCCTGCGCGGCAT

完整 **CART**		CAGGCTTCACGTTTTCTTCCTACGCCATGTCCTGG GTGCGCCAGGCCCCTGGAAAGGGACTGGAATGG GTGTCCGCGATTTCGGGGTCCGGCGGGAGCACCT ACTACGCCGATTCCGTGAAGGGCCGCTTCACTAT CTCGCGGGACAACTCCAAGAACACCCTCTACCTC CAAATGAATAGCCTGCGGGCCGAGGATACCGCC GTCTACTATTGCGCTAAGGTCGTGCGCGACGGAA TGGACGTGTGGGGACAGGGTACCACCGTGACAG TGTCCTCGGGGGGAGGCGGTAGCGGCGGAGGAG GAAGCGGTGGTGGAGGTTCCGAGATTGTGCTGAC TCAATCACCCGCGACCCTGAGCCTGTCCCCCGGC GAAAGGGCCACTCTGTCCTGTCGGGCCAGCCAAT CAGTCTCCTCCTCGTACCTGGCCTGGTACCAGCA GAAGCCAGGACAGGCTCCGAGACTCCTTATCTAT GGCGCATCCTCCCGCGCCACCGGAATCCCGGATA GGTTCTCGGGAAACGGATCGGGGACCGACTTCAC TCTCACCATCTCCCGGCTGGAACCGGAGGACTTC GCCGTGTACTACTGCCAGCAGTACGGCAGCCCGC CTAGATTCACTTTCGGCCCCGGCACCAAAGTGGA CATCAAGACCACTACCCCAGCACCGAGGCCACCC ACCCCGGCTCCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTGT CCCTGCGTCCGGAGGCATGTAGACCCGCAGCTGG TGGGGCCGTGCATACCCGGGGTCTTGACTTCGCC TGCGATATCTACATTTGGGCCCCTCTGGCTGGTA CTTGCGGGGTCCTGCTGCTTTCACTCGTGATCACT CTTTACTGTAAGCGCGGTCGGAAGAAGCTGCTGT ACATCTTTAAGCAACCCTTCATGAGGCCTGTGCA GACTACTCAAGAGGAGGACGGCTGTTCATGCCG GTTCCCAGAGGAGGAGGAAGGCGGCTGCGAACT GCGCGTGAAATTCAGCCGCAGCGCAGATGCTCCA GCCTACAAGCAGGGGCAGAACCAGCTCTACAAC

		GAACTCAATCTTGGTCGGAGAGAGGAGTACGAC GTGCTGGACAAGCGGAGAGGACGGGACCCAGAA ATGGGCGGGAAGCCGCGCAGAAAGAATCCCCAA GAGGGCCTGTACAACGAGCTCCAAAAGGATAAG ATGGCAGAAGCCTATAGCGAGATTGGTATGAAA GGGGAACGCAGAAGAGGCAAAGGCCACGACGG ACTGTACCAGGGACTCAGCACCGCCACCAAGGA CACCTATGACGCTCTTCACATGCAGGCCCTGCCG CCTCGG
BCMA_EBB-C1980-D2		
BCMA_ EBB- C1980-D2- aa ScFv結構 域	474	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMS WVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKIPQTGTF DYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQ SPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQRPG QAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLE PEDFAVYYCQHYGSSPSWTFGQGTRLEIK
BCMA_ EBB- C1980-D2- nt ScFv結構 域	475	GAAGTGCAGCTGCTGGAGTCCGGCGGTGGATTG GTGCAACCGGGGGGATCGCTCAGACTGTCCTGTG CGGCGTCAGGCTTCACCTTCTCGAGCTACGCCAT GTCATGGGTCAGACAGGCCCCTGGAAAGGGTCT GGAATGGGTGTCCGCCATTTCCGGGAGCGGGGG ATCTACATACTACGCCGATAGCGTGAAGGGCCGC TTCACCATTTCCCGGGACAACTCCAAGAACACTC TCTATCTGCAAATGAACTCCCTCCGCGCTGAGGA CACTGCCGTGTACTACTGCGCCAAAATCCCTCAG ACCGGCACCTTCGACTACTGGGGACAGGGGACTC TGGTCACCGTCAGCAGCGGTGGCGGAGGTTCGG GGGGAGGAGGAAGCGGCGGCGGAGGGTCCGAG ATTGTGCTGACCCAGTCACCCGGCACTTTGTCCC TGTCGCCTGGAGAAAGGGCCACCCTTTCCTGCCG

		GGCATCCCAATCCGTGTCCTCCTCGTACCTGGCC TGGTACCAGCAGAGGCCCGGACAGGCCCCACGG CTTCTGATCTACGGAGCAAGCAGCCGCGCGACCG GTATCCCGGACCGGTTTTCGGGCTCGGGCTCAGG AACTGACTTCACCCTCACCATCTCCCGCCTGGAA CCCGAAGATTTCGCTGTGTATTACTGCCAGCACT ACGGCAGCTCCCCGTCCTGGACGTTCGGCCAGGG AACTCGGCTGGAGATCAAG
BCMA_ EBB- C1980-D2- aa VH	476	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMS WVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKIPQTGTF DYWGQGTLVTVSS
BCMA_ EBB- C1980-D2- aa VL	477	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAW YQQRPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDF TLTISRLEPEDFAVYYCQHYGSSPSWTFGQGTRLEI K
BCMA_ EBB- C1980-D2- aa 完整 CART	478	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLLESGGGLVQP GGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWV SAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCAKIPQTGTFDYWGQGTLVTVSSG GGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSLSPGERATLS CRASQSVSSSYLAWYQQRPGQAPRLLIYGASSRAT GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQHYGS SPSWTFGQGTRLEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLR PEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGV LLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEE DGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQN QLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRK NPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGH

		DGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
BCMA_EBB-C1980-D2-nt 完整 CART	479	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCT GGCTCTTCTGCTCCACGCCGCTCGGCCCGAAGTG CAGCTGCTGGAGTCCGGCGGTGGATTGGTGCAAC CGGGGGGATCGCTCAGACTGTCCTGTGCGGCGTC AGGCTTCACCTTCTCGAGCTACGCCATGTCATGG GTCAGACAGGCCCCTGGAAAGGGTCTGGAATGG GTGTCCGCCATTTCCGGGAGCGGGGGATCTACAT ACTACGCCGATAGCGTGAAGGGCCGCTTCACCAT TTCCCGGGACAACTCCAAGAACACTCTCTATCTG CAAATGAACTCCCTCCGCGCTGAGGACACTGCCG TGTACTACTGCGCCAAAATCCCTCAGACCGGCAC CTTCGACTACTGGGGACAGGGGACTCTGGTCACC GTCAGCAGCGGTGGCGGAGGTTCGGGGGGAGGA GGAAGCGGCGGCGGAGGGTCCGAGATTGTGCTG ACCCAGTCACCCGGCACTTTGTCCCTGTCGCCTG GAGAAAGGGCCACCCTTTCCTGCCGGGCATCCCA ATCCGTGTCCTCCTCGTACCTGGCCTGGTACCAG CAGAGGCCCGGACAGGCCCCACGGCTTCTGATCT ACGGAGCAAGCAGCCGCGCGACCGGTATCCCGG ACCGGTTTTCGGGCTCGGGCTCAGGAACTGACTT CACCCTCACCATCTCCCGCCTGGAACCCGAAGAT TTCGCTGTGTATTACTGCCAGCACTACGGCAGCT CCCCGTCCTGGACGTTCGGCCAGGGAACTCGGCT GGAGATCAAGACCACTACCCCAGCACCGAGGCC ACCCACCCCGGCTCCTACCATCGCCTCCCAGCCT CTGTCCCTGCGTCCGGAGGCATGTAGACCCGCAG CTGGTGGGGCCGTGCATACCCGGGGTCTTGACTT CGCCTGCGATATCTACATTTGGGCCCCTCTGGCT GGTACTTGCGGGGTCCTGCTGCTTTCACTCGTGA TCACTCTTTACTGTAAGCGCGGTCGGAAGAAGCT

		GCTGTACATCTTTAAGCAACCCTTCATGAGGCCT GTGCAGACTACTCAAGAGGAGGACGGCTGTTCAT GCCGGTTCCCAGAGGAGGAGGAAGGCGGCTGCG AACTGCGCGTGAAATTCAGCCGCAGCGCAGATG CTCCAGCCTACAAGCAGGGGCAGAACCAGCTCT ACAACGAACTCAATCTTGGTCGGAGAGAGGAGT ACGACGTGCTGGACAAGCGGAGAGGACGGGACC CAGAAATGGGCGGGAAGCCGCGCAGAAAGAATC CCCAAGAGGGCCTGTACAACGAGCTCCAAAAGG ATAAGATGGCAGAAGCCTATAGCGAGATTGGTA TGAAAGGGGAACGCAGAAGAGGCAAAGGCCACG ACGGACTGTACCAGGGACTCAGCACCGCCACCA AGGACACCTATGACGCTCTTCACATGCAGGCCCT GCCGCCTCGG
BCMA_EBB-C1978-A10		
BCMA_EBB-C1978-A10- aa ScFv 結構域	480	EVQLVETGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMS WVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFT MSRENDKNSVFLQMNSLRVEDTGVYYCARANYKR ELRYYYGMDVWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGG GGSEIVMTQSPGTLSLSPGESATLSCRASQRVASNY LAWYQHKPGQAPSLLISGASSRATGVPDRFSGSGS GTDFTLAISRLEPEDSAVYYCQHYDSSPSWTFGQGT KVEIK
BCMA_EBB-C1978-A10- nt ScFv 結構域	481	GAAGTGCAACTGGTGGAAACCGGTGGAGGACTC GTGCAGCCTGGCGGCAGCCTCCGGCTGAGCTGCG CCGCTTCGGGATTCACCTTTTCCTCCTACGCGATG TCTTGGGTCAGACAGGCCCCCGGAAAGGGGCTG GAATGGGTGTCAGCCATCTCCGGCTCCGGCGGAT CAACGTACTACGCCGACTCCGTGAAAGGCCGGTT CACCATGTCGCGCGAGAATGACAAGAACTCCGT GTTCCTGCAAATGAACTCCCTGAGGGTGGAGGAC

		ACCGGAGTGTACTATTGTGCGCGCCAACTACA AGAGAGAGCTGCGGTACTACTACGGAATGGACG TCTGGGGACAGGGAACTATGGTGACCGTGTCATC CGGTGGAGGGGGAAGCGGCGGTGGAGGCAGCGG GGGCGGGGGTTCAGAAATTGTCATGACCCAGTCC CCGGGAACTCTTTCCCTCTCCCCCGGGGAATCCG CGACTTTGTCCTGCCGGGCCAGCCAGCGCGTGGC CTCGAACTACCTCGCATGGTACCAGCATAAGCCA GGCCAAGCCCCTTCCCTGCTGATTTCCGGGGCTA GCAGCCGCGCCACTGGCGTGCCGGATAGGTTCTC GGGAAGCGGCTCGGGTACCGATTTCACCCTGGCA ATCTCGCGGCTGGAACCGGAGGATTCGGCCGTGT ACTACTGCCAGCACTATGACTCATCCCCCTCCTG GACATTCGGACAGGGCACCAAGGTCGAGATCAA G
BCMA_EBB-C1978-A10- aa VH	482	EVQLVETGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMS WVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFT MSRENDKNSVFLQMNSLRVEDTGVYYCARANYKR ELRYYYGMDVWGQGTMVTVSS
BCMA_EBB-C1978-A10- aa VL	483	EIVMTQSPGTLSLSPGESATLSCRASQRVASNYLAW YQHKPGQAPSLLISGASSRATGVPDRFSGSGSGTDF TLAISRLEPEDSAVYYCQHYDSSPSWTFGQGTKVEI K
BCMA_EBB-C1978-A10- aa 完整 CART	484	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLVETGGGLVQP GGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWV SAISGSGGSTYYADSVKGRFTMSRENDKNSVFLQM NSLRVEDTGVYYCARANYKRELRYYYGMDVWGQ GTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVMTQSPGTLS LSPGESATLSCRASQRVASNYLAWYQHKPGQAPSL

		LISGASSRATGVPDRFSGSGSGTDFTLAISRLEPEDS AVYYCQHYDSSPSWTFGQGTKVEIKTTTPAPRPPTP APTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIY IWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQP FMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSA DAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRD PEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGM KGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALP PR
BCMA_EBB-C1978-A10- nt 完整 CART	485	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCT GGCTCTTCTGCTCCACGCCGCTCGGCCCGAAGTG CAACTGGTGGAAACCGGTGGAGGACTCGTGCAG CCTGGCGGCAGCCTCCGGCTGAGCTGCGCCGCTT CGGGATTCACCTTTTCCTCCTACGCGATGTCTTGG GTCAGACAGGCCCCCGGAAAGGGGCTGGAATGG GTGTCAGCCATCTCCGGCTCCGGCGGATCAACGT ACTACGCCGACTCCGTGAAAGGCCGGTTCACCAT GTCGCGCGAGAATGACAAGAACTCCGTGTTCCTG CAAATGAACTCCCTGAGGGTGGAGGACACCGGA GTGTACTATTGTGCGCGCGCCAACTACAAGAGAG AGCTGCGGTACTACTACGGAATGGACGTCTGGGG ACAGGGAACTATGGTGACCGTGTCATCCGGTGGA GGGGGAAGCGGCGGTGGAGGCAGCGGGGGCGG GGGTTCAGAAATTGTCATGACCCAGTCCCCGGGA ACTCTTTCCCTCTCCCCCGGGGAATCCGCGACTTT GTCCTGCCGGGCCAGCCAGCGCGTGGCCTCGAAC TACCTCGCATGGTACCAGCATAAGCCAGGCCAAG CCCCTTCCCTGCTGATTTCCGGGGCTAGCAGCCG CGCCACTGGCGTGCCGGATAGGTTCTCGGGAAGC GGCTCGGGTACCGATTTCACCCTGGCAATCTCGC GGCTGGAACCGGAGGATTCGGCCGTGTACTACTG

		CCAGCACTATGACTCATCCCCCTCCTGGACATTC GGACAGGGCACCAAGGTCGAGATCAAGACCACT ACCCCAGCACCGAGGCCACCCACCCCGGCTCCTA CCATCGCCTCCCAGCCTCTGTCCCTGCGTCCGGA GGCATGTAGACCCGCAGCTGGTGGGGCCGTGCAT ACCCGGGGTCTTGACTTCGCCTGCGATATCTACA TTTGGGCCCCTCTGGCTGGTACTTGCGGGGTCCT GCTGCTTTCACTCGTGATCACTCTTTACTGTAAGC GCGGTCGGAAGAAGCTGCTGTACATCTTTAAGCA ACCCTTCATGAGGCCTGTGCAGACTACTCAAGAG GAGGACGGCTGTTCATGCCGGTTCCCAGAGGAG GAGGAAGGCGGCTGCGAACTGCGCGTGAAATTC AGCCGCAGCGCAGATGCTCCAGCCTACAAGCAG GGGCAGAACCAGCTCTACAACGAACTCAATCTTG GTCGGAGAGAGGAGTACGACGTGCTGGACAAGC GGAGAGGACGGGACCCAGAAATGGGCGGGAAGC CGCGCAGAAAGAATCCCCAAGAGGGCCTGTACA ACGAGCTCCAAAAGGATAAGATGGCAGAAGCCT ATAGCGAGATTGGTATGAAAGGGGAACGCAGAA GAGGCAAAGGCCACGACGGACTGTACCAGGGAC TCAGCACCGCCACCAAGGACACCTATGACGCTCT TCACATGCAGGCCCTGCCGCCTCGG
BCMA_EBB-C1978-D4		
BCMA_ EBB-C1978-D4-aa ScFv 結構域	486	EVQLLETGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSFSSYAMS WVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKALVGAT GAFDIWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVL TQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSLSSNFLAWYQQK PGQAPGLLIYGASNWATGTPDRFSGSGSGTDFTLTI TRLEPEDFAVYYCQYYGTSPMYTFGQGTKVEIK
BCMA_	487	GAAGTGCAGCTGCTCGAAACCGGTGGAGGGCTG

EBB-C1978-D4-nt ScFv 結構域		GTGCAGCCAGGGGGCTCCCTGAGGCTTTCATGCG CCGCTAGCGGATTCTCCTTCTCCTCTTACGCCATG TCGTGGGTCCGCCAAGCCCCTGGAAAAGGCCTGG AATGGGTGTCCGCGATTTCCGGGAGCGGAGGTTC GACCTATTACGCCGACTCCGTGAAGGGCCGCTTT ACCATCTCCCGGGATAACTCCAAGAACACTCTGT ACCTCCAAATGAACTCGCTGAGAGCCGAGGACA CCGCCGTGTATTACTGCGCGAAGGCGCTGGTCGG CGCGACTGGGGCATTCGACATCTGGGGACAGGG AACTCTTGTGACCGTGTCGAGCGGAGGCGGCGGC TCCGGCGGAGGAGGGAGCGGGGGCGGTGGTTCC GAAATCGTGTTGACTCAGTCCCCGGGAACCCTGA GCTTGTCACCCGGGGAGCGGGCCACTCTCTCCTG TCGCGCCTCCCAATCGCTCTCATCCAATTTCCTGG CCTGGTACCAGCAGAAGCCCGGACAGGCCCCGG GCCTGCTCATCTACGGCGCTTCAAACTGGGCAAC GGGAACCCCTGATCGGTTCAGCGGAAGCGGATC GGGTACTGACTTTACCCTGACCATCACCAGACTG GAACCGGAGGACTTCGCCGTGTACTACTGCCAGT ACTACGGCACCTCCCCCATGTACACATTCGGACA GGGTACCAAGGTCGAGATTAAG
BCMA_EBB-C1978-D4-aa VH	488	EVQLLETGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSFSSYAMS WVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKALVGAT GAFDIWGQGTLVTVSS
BCMA_EBB-C1978-D4-aa VL	489	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSLSSNFLAWY QQKPGQAPGLLIYGASNWATGTPDRFSGSGSGTDF TLTITRLEPEDFAVYYCQYYGTSPMYTFGQGTKVEI K

BCMA_EBB-C1978-D4-aa 完整 CART	490	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLLETGGGLVQP GGSLRLSCAASGFSFSSYAMSWVRQAPGKGLEWV SAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCAKALVGATGAFDIWGQGTLVTV SSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSLSPGERA TLSCRASQSLSSNFLAWYQQKPGQAPGLLIYGASN WATGTPDRFSGSGSGTDFTLTITRLEPEDFAVYYCQ YYGTSPMYTFGQGTKVEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQ PLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLA GTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQ TTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYK QGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGK PRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRR GKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
BCMA_EBB-C1978-D4-nt 完整 CART	491	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCT GGCTCTTCTGCTCCACGCCGCTCGGCCCGAAGTG CAGCTGCTCGAAACCGGTGGAGGGCTGGTGCAG CCAGGGGGCTCCCTGAGGCTTTCATGCGCCGCTA GCGGATTCTCCTTCTCCTCTTACGCCATGTCGTGG GTCCGCCAAGCCCCTGGAAAAGGCCTGGAATGG GTGTCCGCGATTTCCGGGAGCGGAGGTTCGACCT ATTACGCCGACTCCGTGAAGGGCCGCTTTACCAT CTCCCGGGATAACTCCAAGAACACTCTGTACCTC CAAATGAACTCGCTGAGAGCCGAGGACACCGCC GTGTATTACTGCGCGAAGGCGCTGGTCGGCGCGA CTGGGGCATTCGACATCTGGGGACAGGGAACTCT TGTGACCGTGTCGAGCGGAGGCGGCGGCTCCGG CGGAGGAGGGAGCGGGGGCGGTGGTTCCGAAAT CGTGTTGACTCAGTCCCCGGGAACCCTGAGCTTG TCACCCGGGGAGCGGGCCACTCTCTCCTGTCGCG CCTCCCAATCGCTCTCATCCAATTTCCTGGCCTGG

		TACCAGCAGAAGCCCGGACAGGCCCCGGGCCTG CTCATCTACGGCGCTTCAAACTGGGCAACGGGAA CCCCTGATCGGTTCAGCGGAAGCGGATCGGGTAC TGACTTTACCCTGACCATCACCAGACTGGAACCG GAGGACTTCGCCGTGTACTACTGCCAGTACTACG GCACCTCCCCCATGTACACATTCGGACAGGGTAC CAAGGTCGAGATTAAGACCACTACCCCAGCACC GAGGCCACCCACCCCGGCTCCTACCATCGCCTCC CAGCCTCTGTCCCTGCGTCCGGAGGCATGTAGAC CCGCAGCTGGTGGGGCCGTGCATACCCGGGGTCT TGACTTCGCCTGCGATATCTACATTTGGGCCCCTC TGGCTGGTACTTGCGGGGTCCTGCTGCTTTCACTC GTGATCACTCTTTACTGTAAGCGCGGTCGGAAGA AGCTGCTGTACATCTTTAAGCAACCCTTCATGAG GCCTGTGCAGACTACTCAAGAGGAGGACGGCTG TTCATGCCGGTTCCCAGAGGAGGAGGAAGGCGG CTGCGAACTGCGCGTGAAATTCAGCCGCAGCGCA GATGCTCCAGCCTACAAGCAGGGGCAGAACCAG CTCTACAACGAACTCAATCTTGGTCGGAGAGAGG AGTACGACGTGCTGGACAAGCGGAGAGGACGGG ACCCAGAAATGGGCGGGAAGCCGCGCAGAAAGA ATCCCCAAGAGGGCCTGTACAACGAGCTCCAAA AGGATAAGATGGCAGAAGCCTATAGCGAGATTG GTATGAAAGGGGAACGCAGAAGAGGCAAAGGCC ACGACGGACTGTACCAGGGACTCAGCACCGCCA CCAAGGACACCTATGACGCTCTTCACATGCAGGC CCTGCCGCCTCGG
BCMA_EBB-C1980-A2		
BCMA_ EBB- C1980-A2-	492	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMS WVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVLWFGEGF

aa ScFv結構域		DPWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVLTQS PLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQ KPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKI SRVEAEDVGVYYCMQALQTPLTFGGGTKVDIK
BCMA_ EBB-C1980-A2-nt ScFv結構域	493	GAAGTGCAGCTGCTTGAGAGCGGTGGAGGTCTG GTGCAGCCCGGGGGATCACTGCGCCTGTCCTGTG CCGCGTCCGGTTTCACTTTCTCCTCGTACGCCATG TCGTGGGTCAGACAGGCACCGGGAAAGGGACTG GAATGGGTGTCAGCCATTTCGGGTTCGGGGGGCA GCACCTACTACGCTGACTCCGTGAAGGGCCGGTT CACCATTTCCCGCGACAACTCCAAGAACACCTTG TACCTCCAAATGAACTCCCTGCGGGCCGAAGATA CCGCCGTGTATTACTGCGTGCTGTGGTTCGGAGA GGGATTCGACCCGTGGGGACAAGGAACACTCGT GACTGTGTCATCCGGCGGAGGCGGCAGCGGTGG CGGCGGTTCCGGCGGCGGCGGATCTGACATCGTG TTGACCCAGTCCCCTCTGAGCCTGCCGGTCACTC CTGGCGAACCAGCCAGCATCTCCTGCCGGTCGAG CCAGTCCCTCCTGCACTCCAATGGGTACAACTAC CTCGATTGGTATCTGCAAAAGCCGGGCCAGAGCC CCCAGCTGCTGATCTACCTTGGGTCAAACCGCGC TTCCGGGGTGCCTGATAGATTCTCCGGGTCCGGG AGCGGAACCGACTTTACCCTGAAAATCTCGAGGG TGGAGGCCGAGGACGTCGGAGTGTACTACTGCAT GCAGGCGCTCCAGACTCCCCTGACCTTCGGAGGA GGAACGAAGGTCGACATCAAGA
BCMA_ EBB-C1980-A2-aa VH	494	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMS WVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVLWFGEGF DPWGQGTLVTVSS

BCMA_EBB-C1980-A2-aa VL	495	DIVLTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNY LDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGS GTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQALQTPLTFGGGT KVDIK
BCMA_EBB-C1980-A2-aa 完整 CART	496	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLLESGGGLVQP GGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWV SAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCVLWFGEGFDPWGQGTLVTVSSG GGGSGGGGSGGGGSDIVLTQSPLSLPVTPGEPASISC RSSQSLLHSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSN RASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC MQALQTPLTFGGGTKVDIKTTTPAPRPPTPAPTIAS QPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPL AGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPV QTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAY KQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGG KPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERR RGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
BCMA_EBB-C1980-A2-nt 完整 CART	497	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCT GGCTCTTCTGCTCCACGCCGCTCGGCCCGAAGTG CAGCTGCTTGAGAGCGGTGGAGGTCTGGTGCAGC CCGGGGGATCACTGCGCCTGTCCTGTGCCGCGTC CGGTTTCACTTTCTCCTCGTACGCCATGTCGTGGG TCAGACAGGCACCGGGAAAGGGACTGGAATGGG TGTCAGCCATTTCGGGTTCGGGGGGCAGCACCTA CTACGCTGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATT TCCCGCGACAACTCCAAGAACACCTTGTACCTCC AAATGAACTCCCTGCGGGCCGAAGATACCGCCGT GTATTACTGCGTGCTGTGGTTCGGAGAGGGATTC GACCCGTGGGGACAAGGAACACTCGTGACTGTG

		TCATCCGGCGGAGGCGGCAGCGGTGGCGGCGGT TCCGGCGGCGGCGGATCTGACATCGTGTTGACCC AGTCCCCTCTGAGCCTGCCGGTCACTCCTGGCGA ACCAGCCAGCATCTCCTGCCGGTCGAGCCAGTCC CTCCTGCACTCCAATGGGTACAACTACCTCGATT GGTATCTGCAAAAGCCGGGCCAGAGCCCCCAGC TGCTGATCTACCTTGGGTCAAACCGCGCTTCCGG GGTGCCTGATAGATTCTCCGGGTCCGGGAGCGGA ACCGACTTTACCCTGAAAATCTCGAGGGTGGAGG CCGAGGACGTCGGAGTGTACTACTGCATGCAGGC GCTCCAGACTCCCCTGACCTTCGGAGGAGGAACG AAGGTCGACATCAAGACCACTACCCCAGCACCG AGGCCACCCACCCCGGCTCCTACCATCGCCTCCC AGCCTCTGTCCCTGCGTCCGGAGGCATGTAGACC CGCAGCTGGTGGGGCCGTGCATACCCGGGGTCTT GACTTCGCCTGCGATATCTACATTTGGGCCCCTCT GGCTGGTACTTGCGGGGTCCTGCTGCTTTCACTC GTGATCACTCTTTACTGTAAGCGCGGTCGGAAGA AGCTGCTGTACATCTTTAAGCAACCCTTCATGAG GCCTGTGCAGACTACTCAAGAGGAGGACGGCTG TTCATGCCGGTTCCCAGAGGAGGAGGAAGGCGG CTGCGAACTGCGCGTGAAATTCAGCCGCAGCGCA GATGCTCCAGCCTACAAGCAGGGGCAGAACCAG CTCTACAACGAACTCAATCTTGGTCGGAGAGAGG AGTACGACGTGCTGGACAAGCGGAGAGGACGGG ACCCAGAAATGGGCGGGAAGCCGCGCAGAAAGA ATCCCCAAGAGGGCCTGTACAACGAGCTCCAAA AGGATAAGATGGCAGAAGCCTATAGCGAGATTG GTATGAAAGGGGAACGCAGAAGAGGCAAAGGCC ACGACGGACTGTACCAGGGACTCAGCACCGCCA CCAAGGACACCTATGACGCTCTTCACATGCAGGC

		CCTGCCGCCTCGG
BCMA_EBB-C1981-C3		
BCMA_EBB-C1981-C3-aa ScFv結構域	498	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMS WVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVGYDSS GYYRDYYGMDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSG GGGSEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSY LAWYQQKPGQAPRLLIYGTSSRATGISDRFSGSGSG TDFTLTISRLEPEDFAVYYCQHYGNSPPKFTFGPGT KLEIK
BCMA_EBB-C1981-C3-nt ScFv結構域	499	CAAGTGCAGCTCGTGGAGTCAGGCGGAGGACTG GTGCAGCCCGGGGGCTCCCTGAGACTTTCCTGCG CGGCATCGGGTTTTACCTTCTCCTCCTATGCTATG TCCTGGGTGCGCCAGGCCCCGGGAAAGGGACTG GAATGGGTGTCCGCAATCAGCGGTAGCGGGGGC TCAACATACTACGCCGACTCCGTCAAGGGTCGCT TCACTATTTCCCGGGACAACTCCAAGAATACCCT GTACCTCCAAATGAACAGCCTCAGGGCCGAGGA TACTGCCGTGTACTACTGCGCCAAAGTCGGATAC GATAGCTCCGGTTACTACCGGGACTACTACGGAA TGGACGTGTGGGGACAGGGCACCACCGTGACCG TGTCAAGCGGCGGAGGCGGTTCAGGAGGGGGAG GCTCCGGCGGTGGAGGGTCCGAAATCGTCCTGAC TCAGTCGCCTGGCACTCTGTCGTTGTCCCCGGGG GAGCGCGCTACCCTGTCGTGTCGGGCGTCGCAGT CCGTGTCGAGCTCCTACCTCGCGTGGTACCAGCA GAAGCCCGGACAGGCCCCTAGACTTCTGATCTAC GGCACTTCTTCACGCGCCACCGGGATCAGCGACA GGTTCAGCGGCTCCGGCTCCGGGACCGACTTCAC CCTGACCATTAGCCGGCTGGAGCCTGAAGATTTC GCCGTGTATTACTGCCAACACTACGGAAACTCGC

		CGCCAAAGTTCACGTTCGGACCCGGAACCAAGCT GGAAATCAAG
BCMA_ EBB- C1981-C3- aa VH	500	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMS WVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVGYDSS GYYRDYYGMDVWGQGTTVTVSS
BCMA_ EBB- C1981-C3- aa VL	501	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAW YQQKPGQAPRLLIYGTSSRATGISDRFSGSGSGTDF TLTISRLEPEDFAVYYCQHYGNSPPKFTFGPGTKLEI K
BCMA_ EBB- C1981-C3- aa 完整 CART	502	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLVESGGGLVQP GGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWV SAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCAKVGYDSSGYYRDYYGMDVWG QGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLS LSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRL LIYGTSSRATGISDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFA VYYCQHYGNSPPKFTFGPGTKLEIKTTTPAPRPPTP APTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIY IWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQP FMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSA DAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRD PEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGM KGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALP PR
BCMA_ EBB- C1981-C3-	503	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCT GGCTCTTCTGCTCCACGCCGCTCGGCCCCAAGTG CAGCTCGTGGAGTCAGGCGGAGGACTGGTGCAG

nt 完整 CART		CCCGGGGGCTCCCTGAGACTTTCCTGCGCGGCAT CGGGTTTTACCTTCTCCTCCTATGCTATGTCCTGG GTGCGCCAGGCCCCGGGAAAGGGACTGGAATGG GTGTCCGCAATCAGCGGTAGCGGGGGCTCAACAT ACTACGCCGACTCCGTCAAGGGTCGCTTCACTAT TTCCCGGGACAACTCCAAGAATACCCTGTACCTC CAAATGAACAGCCTCAGGGCCGAGGATACTGCC GTGTACTACTGCGCCAAAGTCGGATACGATAGCT CCGGTTACTACCGGGACTACTACGGAATGGACGT GTGGGGACAGGGCACCACCGTGACCGTGTCAAG CGGCGGAGGCGGTTCAGGAGGGGGAGGCTCCGG CGGTGGAGGGTCCGAAATCGTCCTGACTCAGTCG CCTGGCACTCTGTCGTTGTCCCCGGGGGAGCGCG CTACCCTGTCGTGTCGGGCGTCGCAGTCCGTGTC GAGCTCCTACCTCGCGTGGTACCAGCAGAAGCCC GGACAGGCCCCTAGACTTCTGATCTACGGCACTT CTTCACGCGCCACCGGGATCAGCGACAGGTTCAG CGGCTCCGGCTCCGGGACCGACTTCACCCTGACC ATTAGCCGGCTGGAGCCTGAAGATTTCGCCGTGT ATTACTGCCAACACTACGGAAACTCGCCGCCAAA GTTCACGTTCGGACCCGGAACCAAGCTGGAAATC AAGACCACTACCCCAGCACCGAGGCCACCCACC CCGGCTCCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTCCCT GCGTCCGGAGGCATGTAGACCCGCAGCTGGTGG GGCCGTGCATACCCGGGGTCTTGACTTCGCCTGC GATATCTACATTTGGGCCCCTCTGGCTGGTACTT GCGGGGTCCTGCTGCTTTCACTCGTGATCACTCTT TACTGTAAGCGCGGTCGGAAGAAGCTGCTGTACA TCTTTAAGCAACCCTTCATGAGGCCTGTGCAGAC TACTCAAGAGGAGGACGGCTGTTCATGCCGGTTC CCAGAGGAGGAGGAAGGCGGCTGCGAACTGCGC

		GTGAAATTCAGCCGCAGCGCAGATGCTCCAGCCT ACAAGCAGGGGCAGAACCAGCTCTACAACGAAC TCAATCTTGGTCGGAGAGAGGAGTACGACGTGCT GGACAAGCGGAGAGGACGGGACCCAGAAATGGG CGGGAAGCCGCGCAGAAAGAATCCCCAAGAGGG CCTGTACAACGAGCTCCAAAAGGATAAGATGGC AGAAGCCTATAGCGAGATTGGTATGAAAGGGGA ACGCAGAAGAGGCAAAGGCCACGACGGACTGTA CCAGGGACTCAGCACCGCCACCAAGGACACCTA TGACGCTCTTCACATGCAGGCCCTGCCGCCTCGG
BCMA_EBB-C1978-G4		
BCMA_ EBB- C1978-G4- aa ScFv結構 域	504	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMS WVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKMGWSS GYLGAFDIWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVASSFLAW YQQKPGQAPRLLIYGASGRATGIPDRFSGSGSGTDF TLTISRLEPEDFAVYYCQHYGGSPRLTFGGGTKVDI K
BCMA_ EBB- C1978-G4- nt ScFv結構 域	505	GAAGTCCAACTGGTGGAGTCCGGGGGAGGGCTC GTGCAGCCCGGAGGCAGCCTTCGGCTGTCGTGCG CCGCCTCCGGGTTCACGTTCTCATCCTACGCGAT GTCGTGGGTCAGACAGGCACCAGGAAAGGGACT GGAATGGGTGTCCGCCATTAGCGGCTCCGGCGGT AGCACCTACTATGCCGACTCAGTGAAGGGAAGG TTCACTATCTCCCGCGACAACAGCAAGAACACCC TGTACCTCCAAATGAACTCTCTGCGGGCCGAGGA TACCGCGGTGTACTATTGCGCCAAGATGGGTTGG TCCAGCGGATACTTGGGAGCCTTCGACATTTGGG GACAGGGCACTACTGTGACCGTGTCCTCCGGGGG TGGCGGATCGGGAGGCGGCGGCTCGGGTGGAGG

		GGGTTCCGAAATCGTGTTGACCCAGTCACCGGGA ACCCTCTCGCTGTCCCCGGGAGAACGGGCTACAC TGTCATGTAGAGCGTCCCAGTCCGTGGCTTCCTC GTTCCTGGCCTGGTACCAGCAGAAGCCGGGACA GGCACCCCGCCTGCTCATCTACGGAGCCAGCGGC CGGGCGACCGGCATCCCTGACCGCTTCTCCGGTT CCGGCTCGGGCACCGACTTTACTCTGACCATTAG CAGGCTTGAGCCCGAGGATTTTGCCGTGTACTAC TGCCAACACTACGGGGGGAGCCCTCGCCTGACCT TCGGAGGCGGAACTAAGGTCGATATCAAAA
BCMA_ EBB- C1978-G4- aa VH	506	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMS WVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKMGWSS GYLGAFDIWGQGTTVTVSS
BCMA_ EBB- C1978-G4- aa VL	507	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVASSFLAW YQQKPGQAPRLLIYGASGRATGIPDRFSGSGSGTDF TLTISRLEPEDFAVYYCQHYGGSPRLTFGGGTKVDI K
BCMA_ EBB- C1978-G4- aa 完整 CART	508	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLVESGGGLVQP GGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWV SAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCAKMGWSSGYLGAFDIWGQGTTV TVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSLSPGE RATLSCRASQSVASSFLAWYQQKPGQAPRLLIYGA SGRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC QHYGGSPRLTFGGGTKVDIKTTTPAPRPPTPAPTIAS QPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPL AGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPV QTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAY

		KQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGG KPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERR RGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
BCMA_ EBB- C1978-G4- nt 完整 CART	509	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCT GGCTCTTCTGCTCCACGCCGCTCGGCCCGAAGTC CAACTGGTGGAGTCCGGGGGAGGGCTCGTGCAG CCCGGAGGCAGCCTTCGGCTGTCGTGCGCCGCCT CCGGGTTCACGTTCTCATCCTACGCGATGTCGTG GGTCAGACAGGCACCAGGAAAGGGACTGGAATG GGTGTCCGCCATTAGCGGCTCCGGCGGTAGCACC TACTATGCCGACTCAGTGAAGGGAAGGTTCACTA TCTCCCGCGACAACAGCAAGAACACCCTGTACCT CCAAATGAACTCTCTGCGGGCCGAGGATACCGCG GTGTACTATTGCGCCAAGATGGGTTGGTCCAGCG GATACTTGGGAGCCTTCGACATTTGGGGACAGGG CACTACTGTGACCGTGTCCTCCGGGGGTGGCGGA TCGGGAGGCGGCGGCTCGGGTGGAGGGGGTTCC GAAATCGTGTTGACCCAGTCACCGGGAACCCTCT CGCTGTCCCCGGGAGAACGGGCTACACTGTCATG TAGAGCGTCCCAGTCCGTGGCTTCCTCGTTCCTG GCCTGGTACCAGCAGAAGCCGGGACAGGCACCC CGCCTGCTCATCTACGGAGCCAGCGGCCGGGCGA CCGGCATCCCTGACCGCTTCTCCGGTTCCGGCTC GGGCACCGACTTTACTCTGACCATTAGCAGGCTT GAGCCCGAGGATTTTGCCGTGTACTACTGCCAAC ACTACGGGGGGAGCCCTCGCCTGACCTTCGGAGG CGGAACTAAGGTCGATATCAAAACCACTACCCCA GCACCGAGGCCACCCACCCCGGCTCCTACCATCG CCTCCCAGCCTCTGTCCCTGCGTCCGGAGGCATG TAGACCCGCAGCTGGTGGGGCCGTGCATACCCGG GGTCTTGACTTCGCCTGCGATATCTACATTTGGG

		CCCCTCTGGCTGGTACTTGCGGGGTCCTGCTGCTT TCACTCGTGATCACTCTTTACTGTAAGCGCGGTC GGAAGAAGCTGCTGTACATCTTTAAGCAACCCTT CATGAGGCCTGTGCAGACTACTCAAGAGGAGGA CGGCTGTTCATGCCGGTTCCCAGAGGAGGAGGA AGGCGGCTGCGAACTGCGCGTGAAATTCAGCCG CAGCGCAGATGCTCCAGCCTACAAGCAGGGGCA GAACCAGCTCTACAACGAACTCAATCTTGGTCGG AGAGAGGAGTACGACGTGCTGGACAAGCGGAGA GGACGGGACCCAGAAATGGGCGGGAAGCCGCGC AGAAAGAATCCCCAAGAGGGCCTGTACAACGAG CTCCAAAAGGATAAGATGGCAGAAGCCTATAGC GAGATTGGTATGAAAGGGGAACGCAGAAGAGGC AAAGGCCACGACGGACTGTACCAGGGACTCAGC ACCGCCACCAAGGACACCTATGACGCTCTTCACA TGCAGGCCCTGCCGCCTCGG

表8. 其他實例性BCMA CAR序列

名稱	序列	SEQ ID NO:
A7D12.2 VH	QIQLVQSGPDLKKPGETVKLSCKASGYTFTNFGMN WVKQAPGKGFKWMAWINTYTGESYFADDFKGRFA FSVETSATTAYLQINNLKTEDTATYFCARGEIYYGY DGGFAYWGQGTLVTVSA	510
A7D12.2 VL	DVVMTQSHRFMSTSVGDRVSITCRASQDVNTAVSW YQQKPGQSPKLLIFSASYRYTGVPDRFTGSGSGADFT LTISSVQAEDLAVYYCQQHYSTPWTFGGGTKLDIK	511
A7D12.2 scFv結構域	QIQLVQSGPDLKKPGETVKLSCKASGYTFTNFGMN WVKQAPGKGFKWMAWINTYTGESYFADDFKGRFA FSVETSATTAYLQINNLKTEDTATYFCARGEIYYGY DGGFAYWGQGTLVTVSAGGGGSGGGGSGGGGSDV	512

	VMTQSHRFMSTSVGDRVSITCRASQDVNTAVSWYQ QKPGQSPKLLIFSASYRYTGVPDRFTGSGSGADFTLT ISSVQAEDLAVYYCQQHYSTPWTFGGGTKLDIK	
A7D12.2 完整 CART	QIQLVQSGPDLKKPGETVKLSCKASGYTFTNFGMN WVKQAPGKGFKWMAWINTYTGESYFADDFKGRFA FSVETSATTAYLQINNLKTEDTATYFCARGEIYYGY DGGFAYWGQGTLVTVSAGGGGSGGGGSGGGGSDV VMTQSHRFMSTSVGDRVSITCRASQDVNTAVSWYQ QKPGQSPKLLIFSASYRYTGVPDRFTGSGSGADFTLT ISSVQAEDLAVYYCQQHYSTPWTFGGGTKLDIKTTT PAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGL DFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLL YIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVK FSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKR RGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYS EIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHM QALPPR	513
C11D5.3 VH	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFTDYSINWV KRAPGKGLKWMGWINTETREPAYAYDFRGRFAFSL ETSASTAYLQINNLKYEDTATYFCALDYSYAMDYW GQGTSVTVSS	514
C11D5.3 VL	DIVLTQSPASLAMSLGKRATISCRASESVSVIGAHLIH WYQQKPGQPPKLLIYLASNLETGVPARFSGSGSGTD FTLTIDPVEEDDVAIYSCLQSRIFPRTFGGGTKLEIK	515
C11D5.3 scFv結構域	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFTDYSINWV KRAPGKGLKWMGWINTETREPAYAYDFRGRFAFSL ETSASTAYLQINNLKYEDTATYFCALDYSYAMDYW GQGTSVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQIQLVQSGPEL KKPGETVKISCKASGYTFTDYSINWVKRAPGKGLK WMGWINTETREPAYAYDFRGRFAFSLETSASTAYLQ	516

	INNLKYEDTATYFCALDYSYAMDYWGQGTSVTVSS	
C11D5.3 完整 CART	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFTDYSINWV KRAPGKGLKWMGWINTETREPAYAYDFRGRFAFSL ETSASTAYLQINNLKYEDTATYFCALDYSYAMDYW GQGTSVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQIQLVQSGPEL KKPGETVKISCKASGYTFTDYSINWVKRAPGKGLK WMGWINTETREPAYAYDFRGRFAFSLETSASTAYLQ INNLKYEDTATYFCALDYSYAMDYWGQGTSVTVSS TTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHT RGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGR KKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCE LRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDV LDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMA EAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDA LHMQALPPR	517
C12A3.2 VH	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFRHYSMNW VKQAPGKGLKWMGRINTESGVPIYADDFKGRFAFS VETSASTAYLVINNLKDEDTASYFCSNDYLYSLDFW GQGTALTVSS	518
C12A3.2 VL	DIVLTQSPPSLAMSLGKRATISCRASESVTILGSHLIY WYQQKPGQPPTLLIQLASNVQTGVPARFSGSGSRTD FTLTIDPVEEDDVAVYYCLQSRTIPRTFGGGTKLEIK	519
C12A3.2 scFv 結構域	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFRHYSMNW VKQAPGKGLKWMGRINTESGVPIYADDFKGRFAFS VETSASTAYLVINNLKDEDTASYFCSNDYLYSLDFW GQGTALTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVLTQSPPSL AMSLGKRATISCRASESVTILGSHLIYWYQQKPGQPP TLLIQLASNVQTGVPARFSGSGSRTDFTLTIDPVEED DVAVYYCLQSRTIPRTFGGGTKLEIK	520
C12A3.2	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFRHYSMNW	521

完整CART	VKQAPGKGLKWMGRINTESGVPIYADDFKGRFAFS VETSASTAYLVINNLKDEDTASYFCSNDYLYSLDFW GQGTALTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVLTQSPPSL AMSLGKRATISCRASESVTILGSHLIYWYQQKPGQPP TLLIQLASNVQTGVPARFSGSGSRTDFTLTIDPVEED DVAVYYCLQSRTIPRTFGGGTKLEIKTTTPAPRPPTP APTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYI WAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPF MRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSAD APAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPE MGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKG ERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	
C13F12.1 VH	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFTHYSMNW VKQAPGKGLKWMGRINTETGEPLYADDFKGRFAFS LETSASTAYLVINNLKNEDTATFFCSNDYLYSCDYW GQGTTLTVSS	522
C13F12.1 VL	DIVLTQSPPSLAMSLGKRATISCRASESVTILGSHLIY WYQQKPGQPPTLLIQLASNVQTGVPARFSGSGSRTD FTLTIDPVEEDDVAVYYCLQSRTIPRTFGGGTKLEIK	523
C13F12.1 scFv結構域	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFTHYSMNW VKQAPGKGLKWMGRINTETGEPLYADDFKGRFAFS LETSASTAYLVINNLKNEDTATFFCSNDYLYSCDYW GQGTTLTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVLTQSPPSL AMSLGKRATISCRASESVTILGSHLIYWYQQKPGQPP TLLIQLASNVQTGVPARFSGSGSRTDFTLTIDPVEED DVAVYYCLQSRTIPRTFGGGTKLEIK	524
C13F12.1 完整CART	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFTHYSMNW VKQAPGKGLKWMGRINTETGEPLYADDFKGRFAFS LETSASTAYLVINNLKNEDTATFFCSNDYLYSCDYW GQGTTLTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVLTQSPPSL	525

	AMSLGKRATISCRASESVTILGSHLIYWYQQKPGQPP TLLIQLASNVQTGVPARFSGSGSRTDFTLTIDPVEED DVAVYYCLQSRTIPRTFGGGTKLEIKTTTPAPRPPTP APTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYI WAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPF MRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSAD APAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPE MGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKG ERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	

雙特異性CAR

在實施例中，多特異性抗體分子係雙特異性抗體分子。雙特異性抗體具有針對不大於兩種抗原之特異性。雙特異性抗體分子之特徵在於具有針對第一表位之結合特異性之第一免疫球蛋白可變結構域序列及具有針對第二表位之結合特異性的第二免疫球蛋白可變結構域序列。在實施例中，第一及第二表位處在相同抗原(例如相同蛋白質(或多聚體蛋白之亞單位))上。在實施例中，第一與第二表位重疊。在實施例中，第一與第二表位不重疊。在實施例中，第一及第二表位處在不同抗原(例如不同蛋白質(或多聚體蛋白之不同亞單位))上。在實施例中，雙特異性抗體分子包含具有針對第一表位之結合特異性之重鏈可變結構域序列及輕鏈可變結構域序列，及具有針對第二表位之結合特異性之重鏈可變結構域序列及輕鏈可變結構域序列。在實施例中，雙特異性抗體分子包含具有針對第一表位之結合特異性之半抗體，及具有針對第二表位之結合特異性的半抗體。在實施例中，雙特異性抗體分子包含具有針對第一表位之結合特異性之半抗體或其片段，及具有針對第二表位之結合特異性的半抗體或其片段。在實施例中，雙特異性抗體分子包含具有針對第一表位之結合特異性之scFv或其片

段，及具有針對第二表位之結合特異性的scFv或其片段。

在某些實施例中，抗體分子係多特異性(例如雙特異性或三特異性)抗體分子。用於產生雙特異性或異二聚體抗體分子之方案為業內已知；包括(但不限於)例如「隆凸於孔洞中」方式，例如US 5731168中所述；靜電牽引Fc配對，如例如WO 09/089004、WO 06/106905及WO 2010/129304中所述；鏈交換改造之結構域(SEED)異二聚體形成，如例如WO 07/110205中所述；Fab臂交換，如例如WO 08/119353、WO 2011/131746及WO 2013/060867中所述；雙抗體偶聯，例如其係使用具有胺反應性基團及硫氫基反應性基團之異雙功能試劑藉由抗體交聯來實施以產生雙特異性結構，如例如US 4433059中所述；雙特異性抗體決定子，其係藉由還原及氧化兩條重鏈之間之二硫鍵的循環重組來自不同抗體之半抗體(重鏈-輕鏈對或Fab)產生，如例如US 4444878中所述；三功能抗體，例如經由硫氫基反應性基團交聯之三個Fab'片段，如例如US5273743中所述；生物合成結合蛋白，例如經由C末端尾、較佳經由二硫鍵或胺反應性化學交聯交聯之scFv對，如例如US5534254中所述；雙功能抗體，例如經由已替代恆定結構域之白胺酸拉鍊(例如c-fos及c-jun)二聚化且具有不同結合特異性之Fab片段，如例如US5582996中所述；雙特異性及低特異性單價及低價受體，例如兩種抗體(兩個Fab片段)之經由一種抗體之CH1區與通常締合有輕鏈之另一抗體之VH區之間的多肽間隔體連接之VH-CH1區，如例如US5591828中所述；雙特異性DNA-抗體偶聯物，例如經由雙鏈DNA片段交聯抗體或Fab片段，如例如US5635602中所述；雙特異性融合蛋白，例如含有兩個scFv (在其與完整恆定區之間具有親水螺旋肽連接體)之表現構築體，如例如US5637481中所述；多價及多特異性結合蛋白，例如多肽之

二聚體，其具有具Ig重鏈可變區之結合區域之第一結構域及具Ig輕鏈可變區之結合區域的第二結構域，通常稱為雙價抗體(亦涵蓋高次結構以產生雙特異性、三特異性或四特異性分子，如例如US5837242中所述；微小抗體構築體，其連接的VL與VH鏈藉助肽間隔體進一步連結至抗體鉸鏈區及CH3區，其可二聚化形成雙特異性/多價分子，如例如US5837821中所述；使用短肽連接體(例如5個或10個胺基酸)或根本不使用連接體以任一取向連接之VH及VL結構域，此可形成二聚體以形成雙特異性雙價抗體；三聚體及四聚體，如例如US5844094中所述；藉由肽鍵聯與C末端之可交聯基團連接之VH結構域(或家族成員之VL結構域)串進一步與VL結構域締合以形成一系列FV (或scFv)，如例如US5864019中所述；及經由肽連接體連接之具有VH及VL結構域二者之單鏈結合多肽經由非共價或化學交聯組合成多價結構，以形成例如使用scFV或雙價抗體型格式二者的同二價、異二價、三價及四價結構，如例如US5869620中所述。其他實例性多特異性及雙特異性分子及其製備方法參見例如US5910573、US5932448、US5959083、US5989830、US6005079、US6239259、US6294353、US6333396、US6476198、US6511663、US6670453、US6743896、US6809185、US6833441、US7129330、US7183076、US7521056、US7527787、US7534866、US7612181、US2002004587A1、US2002076406A1、US2002103345A1、US2003207346A1、US2003211078A1、US2004219643A1、US2004220388A1、US2004242847A1、US2005003403A1、US2005004352A1、US2005069552A1、US2005079170A1、US2005100543A1、US2005136049A1、US2005136051A1、US2005163782A1、

US2005266425A1、US2006083747A1、US2006120960A1、US2006204493A1、US2006263367A1、US2007004909A1、US2007087381A1、US2007128150A1、US2007141049A1、US2007154901A1、US2007274985A1、US2008050370A1、US2008069820A1、US2008152645A1、US2008171855A1、US2008241884A1、US2008254512A1、US2008260738A1、US2009130106A1、US2009148905A1、US2009155275A1、US2009162359A1、US2009162360A1、US2009175851A1、US2009175867A1、US2009232811A1、US2009234105A1、US2009263392A1、US2009274649A1、EP346087A2、WO0006605A2、WO02072635A2、WO04081051A1、WO06020258A2、WO2007044887A2、WO2007095338A2、WO2007137760A2、WO2008119353A1、WO2009021754A2、WO2009068630A1、WO9103493A1、WO9323537A1、WO9409131A1、WO9412625A2、WO9509917A1、WO9637621A2、WO9964460A1。上文所提及申請案之內容係全文以引用方式併入本文中。

在雙特異性抗體分子之每一抗體或抗體片段(例如scFv)內，VH可在VL之上游或下游。在一些實施例中，上游抗體或抗體片段(例如scFv)將其VH (VH_1)配置在其VL (VL_1)上游，且下游抗體或抗體片段(例如scFv)將其VL (VL_2)配置在其VH (VH_2)上游，使得整體雙特異性抗體分子具有配置VH_1-VL_1-VL_2-VH_2。在其他實施例中，上游抗體或抗體片段(例如scFv)將其VL (VL_1)配置在其VH (VH_1)上游，且下游抗體或抗體片段(例

如scFv)將其VH (VH_2)配置在其VL (VL_2)上游，使得整體雙特異性抗體分子具有配置VL_1-VH_1-VH_2-VL_2。視情況，將連接體佈置於兩個抗體或抗體片段(例如scFv)之間，例如VL_1與VL_2之間(若構築體配置為VH_1-VL_1-VL_2-VH_2)或VH_1與VH_2之間(若構築體配置為VL_1-VH_1-VH_2-VL_2)。連接體可為如本文所述之連接體，例如$(Gly_4$-Ser)n連接體，其中n係1、2、3、4、5或6、較佳4 (SEQ ID NO: 26)。一般而言，介於兩個scFv之間之連接體應足夠長以避免兩個scFv之結構域之間的錯配。視情況，將連接體佈置於第一scFv之VL與VH之間。視情況，將連接體佈置於第二scFv之VL與VH之間。在具有多個連接體之構築體中，任兩個或更多個連接體可相同或不同。因此，在一些實施例中，雙特異性CAR包含VL、VH及視情況一或多個呈如本文所述配置之連接體。

在某些實施例中，抗體分子係具有針對第一B細胞表位之第一結合特異性及針對另一B細胞抗原之第二結合特異性的雙特異性抗體分子。例如，在一些實施例中，雙特異性抗體分子具有針對CD19之第一結合特異性及針對CD10、CD20、CD22、CD34、CD123、FLT-3、ROR1、CD79b、CD179b或CD79a中之一或多者的第二結合特異性。在一些實施例中，雙特異性抗體分子具有針對CD19之第一結合特異性及針對CD22之第二結合特異性。

嵌合TCR

在一態樣中，可將本發明之CD19抗體及抗體片段(例如表2或3中所揭示之彼等)移植至T細胞受體(「TCR」)鏈(例如TCR α或TCR β鏈)之一或多個恆定結構域，以產生特異性結合至CD19之嵌合TCR。不受限於理論，人們認為，嵌合TCR在抗原結合時將經由TCR複合體進行信號傳導。

舉例而言，可將如本文所揭示之CD19 scFv移植至TCR鏈(例如TCR α鏈及/或TCR β鏈)之恆定結構域(例如細胞外恆定結構域之至少一部分)、跨膜結構域及細胞質結構域。作為另一實例，可將CD19抗體片段(例如如本文所述之VL結構域)移植至TCR α鏈之恆定結構域，且可將CD19抗體片段(例如如本文所述之VH結構域)移植至TCR β鏈之恆定結構域(或者，可將VL結構域移植至TCR β鏈之恆定結構域，且可將VH結構域移植至TCR α鏈)。作為另一實例，可將CD19抗體或抗體片段之CDR (例如如表4或5中所述之CD19抗體或抗體片段之CDR)移植至TCR α及/或β鏈中以產生特異性結合至CD19之嵌合TCR。舉例而言，可將本文所揭示之LCDR移植至TCR α鏈之可變結構域中，且可將本文所揭示之及HCDR移植至TCR β鏈之可變結構域中，或反之亦然。該等嵌合TCR可藉由業內已知之方法產生(舉例而言，Willemsen RA等人，Gene Therapy 2000; 7: 1369-1377；Zhang T等人，Cancer Gene Ther 2004; 11: 487-496；Aggen等人，Gene Ther. 2012年4月;19(4):365-74)。

跨膜結構域

關於跨膜結構域，在多個實施例中，CAR可經設計以包含附接至CAR之細胞外結構域之跨膜結構域。跨膜結構域可包括毗鄰跨膜區之一或多個其他胺基酸，例如與衍生出跨膜蛋白之蛋白質之細胞外區域締合之一或多個胺基酸(例如細胞外區域之1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個直至15個胺基酸)及/或與衍生出跨膜蛋白之蛋白質之細胞內區域締合之一或多個其他胺基酸(例如細胞內區域之1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個直至15個胺基酸)。在一態樣中，跨膜結構域係與CAR之其他結構域中之一者締合之結構域，例如在一個實

施例中，跨膜結構域可來自衍生出信號傳導結構域、共刺激結構域或鉸鏈結構域之相同蛋白質。在另一態樣中，跨膜結構域並非源自衍生出CAR之任何其他結構域之相同蛋白質。在一些情況下，跨膜結構域可藉由胺基酸取代選擇或修飾以避免該等結構域與相同或不同表面膜蛋白之跨膜結構域結合，例如以最小化與受體複合體之其他成員的相互作用。在一態樣中，跨膜結構域能夠與CAR表現細胞之細胞表面上之另一CAR同二聚化。在不同態樣中，跨膜結構域之胺基酸序列可經修飾或取代以最小化與存在於同一CAR表現細胞中之天然結合伴侶之結合結構域的相互作用。

跨膜結構域可源自天然或重組來源。當來源為天然時，該結構域可源自任何膜結合蛋白或跨膜蛋白。在一態樣中，每當CAR已結合至靶，跨膜結構域即能夠信號傳導至細胞內結構域。尤其用於本發明中之跨膜結構域可包括至少例如以下各項之跨膜結構域：T細胞受體之α、β或ζ鏈、CD28、CD3ε、CD45、CD4、CD5、CD8 (例如CD8α、CD8β)、CD9、CD16、CD22、CD33、CD37、CD64、CD80、CD86、CD134、CD137、CD154。在一些實施例中，跨膜結構域可包括至少例如以下各項之跨膜區：KIRDS2、OX40、CD2、CD27、LFA-1 (CD11a、CD18)、ICOS (CD278)、4-1BB (CD137)、GITR、CD40、BAFFR、HVEM (LIGHTR)、SLAMF7、NKp80 (KLRF1)、NKp44、NKp30、NKp46、CD160、CD19、IL2Rβ、IL2Rγ、IL7Rα、ITGA1、VLA1、CD49a、ITGA4、IA4、CD49D、ITGA6、VLA-6、CD49f、ITGAD、CD11d、ITGAE、CD103、ITGAL、CD11a、LFA-1、ITGAM、CD11b、ITGAX、CD11c、ITGB1、CD29、ITGB2、CD18、LFA-1、ITGB7、TNFR2、DNAM1 (CD226)、SLAMF4 (CD244、2B4)、CD84、CD96

(Tactile)、CEACAM1、CRTAM、Ly9 (CD229)、CD160 (BY55)、PSGL1、CD100 (SEMA4D)、SLAMF6 (NTB-A、Ly108)、SLAM (SLAMF1、CD150、IPO-3)、BLAME (SLAMF8)、SELPLG (CD162)、LTBR、PAG/Cbp、NKG2D及NKG2C。

在一些情況下，跨膜結構域可經由鉸鏈(例如來自人類蛋白質之鉸鏈)附接至CAR之細胞外區域，例如CAR之抗原結合結構域。舉例而言，在一個實施例中，鉸鏈可為人類Ig (免疫球蛋白)鉸鏈(例如IgG4鉸鏈、IgD鉸鏈)、GS連接體(例如本文所述之GS連接體)、KIR2DS2鉸鏈或CD8a鉸鏈。在一個實施例中，鉸鏈或間隔體包含SEQ ID NO: 2之胺基酸序列(例如由其組成)。在一態樣中，跨膜結構域包含SEQ ID NO: 6之跨膜結構域(例如由其組成)。

在一態樣中，鉸鏈或間隔體包含IgG4鉸鏈。舉例而言，在一個實施例中，鉸鏈或間隔體包含胺基酸序列SEQ ID NO: 3之鉸鏈。

在一些實施例中，鉸鏈或間隔體包含由核苷酸序列SEQ ID NO: 14編碼之鉸鏈。

在一態樣中，鉸鏈或間隔體包含IgD鉸鏈。舉例而言，在一個實施例中，鉸鏈或間隔體包含胺基酸序列SEQ ID NO: 4之鉸鏈。

在一些實施例中，鉸鏈或間隔體包含由SEQ ID NO: 15之核苷酸序列編碼之鉸鏈。

在一態樣中，跨膜結構域可為重組結構域，在該情形下其將主要包含疏水殘基，例如白胺酸及纈胺酸。在一態樣中，可發現苯丙胺酸、色胺酸及纈胺酸之三聯體位於重組跨膜結構域之每一端。

視情況，長度介於2個與10個胺基酸之間之短寡肽或多肽連接體可在

CAR之跨膜結構域與細胞質信號傳導區域之間形成鍵聯。甘胺酸-絲胺酸雙聯體提供尤其適宜之連接體。舉例而言，在一態樣中，連接體包含GGGGSGGGGS之胺基酸序列(SEQ ID NO: 5)。在一些實施例中，連接體係由GGTGGCGGAGGTTCTGGAGGTGGAGGTTCC之核苷酸序列(SEQ ID NO: 16)編碼。

在一態樣中，鉸鏈或間隔體包含KIR2DS2鉸鏈或其部分。

細胞質結構域

CAR之細胞質結構域或區域包括細胞內信號傳導結構域。細胞內信號傳導結構域通常負責活化其中已引入CAR之免疫細胞之至少一種正常效應物功能。術語「效應物功能」係指細胞之特殊功能。T細胞之效應物功能例如可為細胞溶解活性或輔助活性，包括分泌細胞介素。因此，術語「細胞內信號傳導結構域」係指轉導效應物功能信號且定向細胞以實施特殊功能之蛋白質部分。儘管通常可採用整個細胞內信號傳導結構域，但在許多情形下不必使用整條鏈。就使用細胞內信號傳導結構域之截短部分而言，可使用該截短部分來替代完整鏈，只要其轉導效應物功能信號即可。因此，術語細胞內信號傳導結構域意欲包括細胞內信號傳導結構域之足以轉導效應物功能信號之任何截短部分。

用於本發明CAR中之細胞內信號傳導結構域之實例包括在抗原受體接合後協同起起始信號轉導作用之T細胞受體(TCR)及共受體的細胞質序列，以及該等序列之任何衍生物或變體及具有相同功能能力之任何重組序列。

已知僅經由TCR產生之信號不足以完全活化T細胞，且亦需要二級或共刺激信號。因此，可認為T細胞活化係藉由兩類不同的細胞質信號傳導

序列來調介：經由TCR (初級細胞內信號傳導結構域)起始抗原依賴性初級活化之彼等，及以非抗原依賴性方式起提供二級或共刺激信號(二級細胞質結構域，例如共刺激結構域)作用之彼等。

初級信號傳導結構域以刺激方式或以抑制方式調控TCR複合體之初次活化。以刺激方式起作用之初級細胞內信號傳導結構域可含有信號傳導基序，稱為基於免疫受體酪胺酸之活化基序或ITAM。

尤其用於本發明中之含有初級細胞內信號傳導結構域之ITAM之實例包括CD3ζ、共有FcRγ (FCER1G)、FcγRIIa、FcRβ (FcεR1b)、CD3γ、CD3δ、CD3ε、CD5、CD22、CD79a、CD79b、CD278 (亦稱為「ICOS」)、FcεRI、CD66d、DAP10及DAP12之彼等。在一個實施例中，本發明CAR包含細胞內信號傳導結構域，例如CD3-ζ (例如本文所述之CD3-ζ序列)之初級信號傳導結構域。

在一個實施例中，初級信號傳導結構域包含經修飾之ITAM結構域，例如與天然ITAM結構域相比具有改變(例如增加或降低)的活性之突變ITAM結構域。在一個實施例中，初級信號傳導結構域包含經修飾含有ITAM之初級細胞內信號傳導結構域，例如最佳化及/或截短的含有ITAM之初級細胞內信號傳導結構域。在實施例中，初級信號傳導結構域包含一個、兩個、三個、四個或更多個ITAM基序。

尤其用於本發明中之含有初級細胞內信號傳導結構域之分子之其他實例包括DAP10、DAP12及CD32之彼等。

CAR之細胞內結構域可包含CD3-ζ信號傳導結構域本身，或其可與可在本發明CAR背景下使用之任何其他期望細胞內信號傳導結構域組合。舉例而言，CAR之細胞內信號傳導結構域可包含CD3ζ鏈部分及共刺激信

號傳導結構域。共刺激信號傳導結構域係指包含共刺激分子之細胞內結構域之CAR部分。共刺激分子係淋巴球有效因應抗原所需之除抗原受體或其配體外之細胞表面分子。該等分子之實例包括CD27、CD28、4-1BB (CD137)、OX40、CD30、CD40、PD-1 (亦稱為PD1)、ICOS、淋巴球功能相關抗原-1 (LFA-1)、CD2、CD7、LIGHT、NKG2C、B7-H3及與CD83特異性結合之配體及諸如此類。舉例而言，已展示，CD27共刺激增強活體外人類CART細胞之擴增、效應物功能及存活，且增加活體內人類T細胞持久性及抗腫瘤活性(Song等人，Blood. 2012; 119(3):696-706)。該等共刺激分子之其他實例包括I類MHC分子、TNF受體蛋白、免疫球蛋白樣蛋白、細胞介素受體、整聯蛋白、信號傳導淋巴球活化分子(SLAM蛋白)、活化NK細胞受體、BTLA、鐸配體受體、OX40、CD2、CD7、CD27、CD28、CD30、CD40、CDS、ICAM-1、LFA-1 (CD11a/CD18)、4-1BB (CD137)、B7-H3、CDS、ICAM-1、ICOS (CD278)、GITR、BAFFR、LIGHT、HVEM (LIGHTR)、KIRDS2、SLAMF7、NKp80 (KLRF1)、NKp44、NKp30、NKp46、CD19、CD4、CD8α、CD8β、IL2Rβ、IL2Rγ、IL7Rα、ITGA4、VLA1、CD49a、ITGA4、IA4、CD49D、ITGA6、VLA-6、CD49f、ITGAD、CD11d、ITGAE、CD103、ITGAL、CD11a、LFA-1、ITGAM、CD11b、ITGAX、CD11c、ITGB1、CD29、ITGB2、CD18、LFA-1、ITGB7、NKG2D、NKG2C、TNFR2、TRANCE/RANKL、DNAM1 (CD226)、SLAMF4 (CD244、2B4)、CD84、CD96 (Tactile)、CEACAM1、CRTAM、Ly9 (CD229)、CD160 (BY55)、PSGL1、CD100 (SEMA4D)、CD69、SLAMF6 (NTB-A、Ly108)、SLAM (SLAMF1、

CD150、IPO-3)、BLAME (SLAMF8)、SELPLG (CD162)、LTBR、LAT、GADS、SLP-76、PAG/Cbp、CD19a及與CD83特異性結合之配體。舉例而言，已展示，CD27共刺激增強活體外人類CART細胞之擴增、效應物功能及存活，且增加活體內人類T細胞持久性及抗腫瘤活性(Song等人，Blood. 2012; 119(3):696-706)。

本發明CAR之細胞質部分內之細胞內信號傳導結構域可以隨機或指定順序彼此連接。視情況，例如長度介於2個與10個胺基酸之間(例如2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個或10個胺基酸)之短寡肽或多肽連接體可在細胞內信號傳導結構域之間形成鍵聯。在一個實施例中，可使用甘胺酸-絲胺酸雙聯體作為適宜連接體。在一個實施例中，可使用單一胺基酸(例如丙胺酸、甘胺酸)作為適宜連接體。

在一態樣中，細胞內信號傳導結構域經設計以包含兩個或更多個(例如2個、3個、4個、5個或更多個)共刺激信號傳導結構域。在實施例中，兩個或更多個(例如2個、3個、4個、5個或更多個)共刺激信號傳導結構域藉由連接體分子(例如本文所述之連接體分子)分開。在一個實施例中，細胞內信號傳導結構域包含兩個共刺激信號傳導結構域。在一些實施例中，連接體分子係甘胺酸殘基。在一些實施例中，連接體係丙胺酸殘基。

在一態樣中，細胞內信號傳導結構域經設計以包含CD3-ζ之信號傳導結構域及CD28之信號傳導結構域。在一態樣中，細胞內信號傳導結構域經設計以包含CD3-ζ之信號傳導結構域及4-1BB之信號傳導結構域。在一態樣中，4-1BB之信號傳導結構域係SEQ ID NO: 7之信號傳導結構域。在一態樣中，CD3-ζ之信號傳導結構域係SEQ ID NO: 9 (突變體CD3-ζ)或SEQ ID NO: 10 (野生型人類CD3-ζ)之信號傳導結構域。

在一態樣中，細胞內信號傳導結構域經設計以包含CD3-ζ之信號傳導結構域及4-1BB之信號傳導結構域。在一態樣中，4-1BB之信號傳導結構域包含SEQ ID NO: 7之胺基酸序列。在一態樣中，4-1BB之信號傳導結構域係由SEQ ID NO: 18之核酸序列編碼。

在一態樣中，細胞內信號傳導結構域經設計以包含CD3-ζ之信號傳導結構域及CD27之信號傳導結構域。在一態樣中，CD27之信號傳導結構域包含SEQ ID NO: 8之胺基酸序列。在一態樣中，CD27之信號傳導結構域係由SEQ ID NO: 19之核酸序列編碼。

在一態樣中，細胞內信號傳導結構域經設計以包含CD3-ζ之信號傳導結構域及CD28之信號傳導結構域。在一態樣中，CD28之信號傳導結構域包含SEQ ID NO: 36之胺基酸序列。在一態樣中，CD28之信號傳導結構域係由SEQ ID NO: 37之核酸序列編碼。

在一態樣中，細胞內信號傳導結構域經設計以包含CD3-ζ之信號傳導結構域及ICOS之信號傳導結構域。在一態樣中，ICOS之信號傳導結構域包含SEQ ID NO: 38或43之胺基酸序列。在一態樣中，ICOS之信號傳導結構域係由SEQ ID NO: 44之核酸序列編碼。

天然殺手細胞受體(NKR) CAR

在實施例中，本文所述之CAR分子包含天然殺手細胞受體(NKR)之一或多種組分，由此形成NKR-CAR。NKR組分可為來自以下天然殺手細胞受體中之任一者之跨膜結構域、鉸鏈結構域或細胞質結構域：殺手細胞免疫球蛋白樣受體(KIR)，例如KIR2DL1、KIR2DL2/L3、KIR2DL4、KIR2DL5A、KIR2DL5B、KIR2DS1、KIR2DS2、KIR2DS3、KIR2DS4、DIR2DS5、KIR3DL1/S1、KIR3DL2、KIR3DL3、KIR2DP1

及KIR3DP1；天然細胞毒性受體(NCR)，例如NKp30、NKp44、NKp46；免疫細胞受體之信號傳導淋巴球活化分子(SLAM)家族，例如CD48、CD229、2B4、CD84、NTB-A、CRACC、BLAME及CD2F-10；Fc受體(FcR)，例如CD16及CD64；及Ly49受體，例如LY49A、LY49C。本文所述之NKR-CAR分子可與銜接分子或細胞內信號傳導結構域(例如DAP12)相互作用。包含NKR組分之CAR分子之實例性構形及序列闡述於國際公開案第WO2014/145252號中，該公開案之內容以引用方式併入本文中。

分流CAR

在一些實施例中，本文所述之CAR表現細胞利用分流CAR。分流CAR方法更詳細闡述於公開案WO2014/055442及WO2014/055657中，該等公開案以引用方式併入本文中。簡言之，分流CAR系統包含表現具有第一抗原結合結構域及共刺激結構域(例如4-1BB)之第一CAR之細胞，且該細胞亦表現具有第二抗原結合結構域及細胞內信號傳導結構域(例如CD3ζ)之第二CAR。當該細胞遇到第一抗原時，共刺激結構域被活化，且該細胞增殖。當該細胞遇到第二抗原時，細胞內信號傳導結構域被活化且起始細胞殺死活性。因此，CAR表現細胞僅在兩種抗原存在下完全活化。在實施例中，第一抗原結合結構域識別本文所述之腫瘤抗原或B細胞抗原，例如包含本文所述之抗原結合結構域，且第二抗原結合結構域識別第二抗原，例如本文所述之第二腫瘤抗原或第二B細胞抗原。

CAR與其他分子或藥劑之共同表現

第二CAR之共同表現

在一態樣中，本文所述之CAR表現細胞可進一步包含第二CAR，例

如包括例如針對相同靶(CD19)或不同靶(例如除CD19外之靶，例如除CD19外之B細胞抗原，例如CD10、CD20、CD22、CD34、CD123、FLT-3、ROR1、CD79b、CD179b或CD79a)之不同抗原結合結構域之第二CAR。在一個實施例中，CAR表現細胞包含第一CAR，其靶向第一抗原且包括具有共刺激信號傳導結構域，但不具初級信號傳導結構域之細胞內信號傳導結構域；及第二CAR，其靶向第二不同抗原且包括具有初級信號傳導結構域，但不具共刺激信號傳導結構域之細胞內信號傳導結構域。將共刺激信號傳導結構域(例如4-1BB、CD28、CD27、OX-40或ICOS)置於第一CAR上且將初級信號傳導結構域(例如CD3ζ)置於第二CAR上可將CAR活性限於其中表現兩個靶之細胞。在一個實施例中，CAR表現細胞包含第一CD19 CAR，其包括CD19結合結構域、跨膜結構域及共刺激結構域；及第二CAR，其靶向除CD19外之抗原(例如除CD19外之靶，例如除CD19外之B細胞抗原，例如CD10、CD20、CD22、CD34、CD123、FLT-3、ROR1、CD79b、CD179b或CD79a)且包括抗原結合結構域、跨膜結構域及初級信號傳導結構域。在另一實施例中，CAR表現細胞包含第一CD19 CAR，其包括CD19結合結構域、跨膜結構域及初級信號傳導結構域；及第二CAR，其靶向除CD19外之抗原(例如除CD19外之靶，例如除CD19外之B細胞抗原，例如CD10、CD20、CD22、CD34、CD123、FLT-3、ROR1、CD79b、CD179b或CD79a)且包括針對該抗原之抗原結合結構域、跨膜結構域及共刺激信號傳導結構域。

在一個實施例中，CAR表現細胞包含本文所述之CD19 CAR及抑制性CAR。在一個實施例中，抑制性CAR包含結合在正常細胞而非癌細胞(例如亦表現CD19之正常細胞)上發現之抗原之抗原結合結構域。在一個

實施例中，抑制性CAR包含抑制性分子之抗原結合結構域、跨膜結構域及細胞內結構域。舉例而言，抑制性CAR之細胞內結構域可為PD1、PD-L1、CTLA4、TIM3、LAG3、VISTA、BTLA、TIGIT、LAIR1、CD160、2B4、CD80、CD86、B7-H3 (CD276)、B7-H4 (VTCN1)、HVEM (TNFRSF14或CD270)、KIR、A2aR、I類MHC、II類MHC、GAL9、腺苷或TGF β之細胞內結構域。

在一個實施例中，當CAR表現細胞包含兩個或更多個不同CAR時，不同CAR之抗原結合結構域可使得抗原結合結構域不彼此相互作用。舉例而言，表現第一及第二CAR之細胞可具有不與第二CAR之抗原結合結構域形成締合之第一CAR之抗原結合結構域(例如呈片段形式，例如scFv)，例如第二CAR之抗原結合結構域為VHH。

在一些實施例中，抗原結合結構域包含單一結構域抗原結合(SDAB)分子，包括互補決定區為單一結構域多肽之一部分之分子。實例包括(但不限於)重鏈可變結構域、通常不含輕鏈之結合分子、源自習用4鏈抗體之單一結構域、經改造結構域及除源自抗體之彼等外之單一結構域支架。SDAB分子可為現有技術中之任一者或任一將來單一結構域分子。SDAB分子可源自任何物種，包括(但不限於)小鼠、人類、駱駝、美洲駝、魚、鯊魚、山羊、兔及牛。此術語亦包括來自除駱駝科(Camelidae)及鯊魚外之物種之天然單一結構域抗體分子。

在一態樣中，SDAB分子可源自在魚中發現之免疫球蛋白之可變區，例如其源自在鯊魚血清中發現之稱為新穎抗原受體(NAR)之免疫球蛋白同型。產生源自NAR可變區之單一結構域分子(「IgNAR」)之方法闡述於WO 03/014161及Streltsov (2005) Protein Sci. 14:2901-2909中。

根據另一態樣，SDAB分子係天然單一結構域抗原結合分子，稱為不含輕鏈之重鏈。該等單一結構域分子揭示於例如WO 9404678及Hamers-Casterman, C.等人(1993) Nature 363:446-448中。為簡潔起見，源自通常不含輕鏈之重鏈分子之此可變結構域在本文中稱為VHH或奈米抗體，以區分其與四鏈免疫球蛋白之習用VH。該VHH分子可源自駱駝科物種，例如駱駝、美洲駝、單峰駱駝、羊駝及原駝。除駱駝科外之其他物種亦可產生通常不含輕鏈之重鏈分子；該等VHH在本發明之範圍內。

SDAB分子可為重組、CDR移植、人類化、駱駝化、去免疫化及/或活體外產生的(例如藉由噬菌體展示選擇)。

亦已發現，具有包含在受體之抗原結合結構域之間相互作用之抗原結合結構域的複數個嵌合膜包埋受體之細胞可不合意，例如此乃因其抑制一或多個抗原結合結構域結合其同源抗原之能力。因此，本文揭示具有包含最小化該等相互作用之抗原結合結構域之第一及第二非天然嵌合膜包埋受體之細胞。本文亦揭示編碼包含最小化該等相互作用之抗原結合結構域之第一及第二非天然嵌合膜包埋受體之核酸、以及製備及使用該等細胞及核酸之方法。在實施例中，第一及第二非天然嵌合膜包埋受體中之一者之抗原結合結構域包含scFv，且另一者包含單一VH結構域，例如駱駝科動物、鯊魚或七鰓鰻單一VH結構域或源自人類或小鼠序列之單一VH結構域。

在一些實施例中，所主張本發明包含第一及第二CAR，其中第一及第二CAR中之一者之抗原結合結構域不包含可變輕鏈結構域及可變重鏈結構域。在一些實施例中，第一及第二CAR中之一者之抗原結合結構域為scFv，且另一者不為scFv。在一些實施例中，第一及第二CAR中之一者

之抗原結合結構域包含單一VH結構域，例如駱駝科動物、鯊魚或七鰓鰻單一VH結構域或源自人類或小鼠序列之單一VH結構域。在一些實施例中，第一及第二CAR中之一者之抗原結合結構域包含奈米抗體。在一些實施例中，第一及第二CAR中之一者之抗原結合結構域包含駱駝科動物VHH結構域。

在一些實施例中，第一及第二CAR中之一者之抗原結合結構域包含scFv，且另一者包含單一VH結構域，例如駱駝科動物、鯊魚或七鰓鰻單一VH結構域或源自人類或小鼠序列之單一VH結構域。在一些實施例中，第一及第二CAR中之一者之抗原結合結構域包含scFv，且另一者包含奈米抗體。在一些實施例中，第一及第二CAR中之一者之抗原結合結構域包含scFv，且另一者包含駱駝科動物VHH結構域。

在一些實施例中，當存在於細胞表面上時，第一CAR之抗原結合結構域與其同源抗原之結合實質上不因存在第二CAR而減少。在一些實施例中，在第二CAR存在下第一CAR之抗原結合結構域與其同源抗原之結合為在第二CAR不存在下第一CAR之抗原結合結構域與其同源抗原之結合的85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%。

在一些實施例中，當存在於細胞表面上時，第一及第二CAR之抗原結合結構域彼此之締合小於二者皆為scFv抗原結合結構域時。在一些實施例中，第一及第二CAR之抗原結合結構域彼此之締合比二者皆為scFv抗原結合結構域時小85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%。

增強CAR活性之藥劑之共同表現

在另一態樣中，本文所述之CAR表現細胞可進一步表現另一藥劑，例如增強CAR表現細胞之活性或適合度之藥劑。

舉例而言，在一個實施例中，藥劑可為抑制調節或調控(例如抑制) T細胞功能之分子之藥劑。在一些實施例中，調節或調控T細胞功能之分子係抑制性分子。在一些實施例中，抑制性分子(例如PD-1)可降低CAR表現細胞引起免疫效應物反應之能力。抑制性分子之實例包括PD-1、PD-L1、CTLA4、TIM3、LAG3、VISTA、BTLA、TIGIT、LAIR1、CD160、2B4、CD80、CD86、B7-H3 (CD276)、B7-H4 (VTCN1)、HVEM (TNFRSF14或CD270)、KIR、A2aR、I類MHC、II類MHC、GAL9、腺苷或TGF β。

在實施例中，可使用藥劑(例如抑制性核酸，例如dsRNA，例如siRNA或shRNA；或例如抑制性蛋白或系統，例如成簇規律間隔之短迴文重複(CRISPR)、轉錄活化劑樣效應物核酸酶(TALEN)或鋅指內核酸酶(ZFN)，例如如本文所述)來抑制調節或調控(例如抑制) T細胞功能之分子在CAR表現細胞中之表現。在實施例中，藥劑係shRNA，例如本文所述之shRNA。在實施例中，調節或調控(例如抑制) T細胞功能之藥劑在CAR表現細胞內被抑制。舉例而言，將抑制調節或調控(例如抑制) T細胞功能之分子之表現的dsRNA分子連接至編碼CAR組分(例如所有組分)之核酸。

在一個實施例中，抑制抑制性分子之藥劑包含例如抑制性分子之與向細胞(例如本文所述之細胞內信號傳導結構域)提供正信號之第二多肽締合之第一多肽。在一個實施例中，藥劑包含諸如以下等抑制性分子之第一多肽：PD-1、PD-L1、CTLA4、TIM3、LAG3、VISTA、BTLA、TIGIT、LAIR1、CD160、2B4、CD80、CD86、B7-H3 (CD276)、B7-H4 (VTCN1)、HVEM (TNFRSF14或CD270)、KIR、A2aR、I類MHC、II類MHC、GAL9、腺苷或TGF β，或該等分子中任一者之片段(例如該等

分子中任一者之細胞外結構域之至少一部分)；及第二多肽，其係本文所述之細胞內信號傳導結構域(例如包含共刺激結構域(例如4-1BB、CD27或CD28，例如如本文所述)及/或初級信號傳導結構域(例如本文所述之CD3ζ信號傳導結構域)。在一個實施例中，藥劑包含PD-1或其片段(例如PD-1細胞外結構域之至少一部分)的第一多肽，及本文所述細胞內信號傳導結構域(例如本文所述之CD28信號傳導結構域及/或本文所述之CD3ζ信號傳導結構域)之第二多肽。PD-1係CD28受體家族之抑制性成員，該家族亦包括CD28、CTLA-4、ICOS及BTLA。PD-1係在活化B細胞、T細胞及骨髓細胞上表現(Agata等人，1996 Int. Immunol 8:765-75)。已展示，PD-1之兩個配體PD-L1及PD-L2在結合至PD-1時下調T細胞活化(Freeman等人，2000 J Exp Med 192:1027-34；Latchman等人，2001 Nat Immunol 2:261-8；Carter等人，2002 Eur J Immunol 32:634-43)。PD-L1在人類癌症中較為豐富(Dong等人，2003 J Mol Med 81:281-7；Blank等人，2005 Cancer Immunol. Immunother 54:307-314；Konishi等人，2004 Clin Cancer Res 10:5094)。免疫阻抑可藉由抑制PD-1與PD-L1之局部相互作用來逆轉。

在一個實施例中，包含抑制性分子(例如程式化死亡1 (PD-1))之細胞外結構域(ECD)之藥劑可融合至跨膜結構域及細胞內信號傳導結構域(例如4-1BB及CD3ζ) (在本文中亦稱為PD1 CAR)。在一個實施例中，PD1 CAR在與本文所述之CD19 CAR組合使用時會改良T細胞之持久性。在一個實施例中，CAR係包含如在SEQ ID NO: 24中加下劃線所指示之PD-1細胞外結構域及SEQ ID NO: 24之胺基酸1-21之信號序列的PD1 CAR。在一個實施例中，PD1 CAR包含SEQ ID NO: 24之胺基酸序列。

在一個實施例中，不含N末端信號序列之PD1 CAR包含SEQ ID NO: 22中所提供之胺基酸序列。

在一個實施例中，藥劑包含編碼含有N末端信號序列之PD1 CAR (例如本文所述之PD1 CAR)之核酸序列。在一個實施例中，針對PD1 CAR之核酸序列展示於表1中，且SEQ ID NO: 23中加下劃線處為PD1 ECD。

在另一實例中，在一個實施例中，增強CAR表現細胞之活性之藥劑可為共刺激分子或共刺激分子配體。共刺激分子之實例包括I類MHC分子、BTLA及鐸配體受體以及OX40、CD27、CD28、CDS、ICAM-1、LFA-1 (CD11a/CD18)、ICOS (CD278)及4-1BB (CD137)。該等共刺激分子之其他實例包括CDS、ICAM-1、GITR、BAFFR、HVEM (LIGHTR)、SLAMF7、NKp80 (KLRF1)、NKp44、NKp30、NKp46、CD160、CD19、CD4、CD8α、CD8β、IL2Rβ、IL2Rγ、IL7Rα、ITGA4、VLA1、CD49a、ITGA4、IA4、CD49D、ITGA6、VLA-6、CD49f、ITGAD、CD11d、ITGAE、CD103、ITGAL、CD11a、LFA-1、ITGAM、CD11b、ITGAX、CD11c、ITGB1、CD29、ITGB2、CD18、LFA-1、ITGB7、NKG2D、NKG2C、TNFR2、TRANCE/RANKL、DNAM1 (CD226)、SLAMF4 (CD244、2B4)、CD84、CD96 (Tactile)、CEACAM1、CRTAM、Ly9 (CD229)、CD160 (BY55)、PSGL1、CD100 (SEMA4D)、CD69、SLAMF6 (NTB-A、Ly108)、SLAM (SLAMF1、CD150、IPO-3)、BLAME (SLAMF8)、SELPLG (CD162)、LTBR、LAT、GADS、SLP-76、PAG/Cbp、CD19a及與CD83特異性結合之配體，例如如本文所述。共刺激分子配體之實例包括CD80、CD86、CD40L、ICOSL、CD70、OX40L、4-1BBL、

GITRL及LIGHT。在實施例中，共刺激分子配體係不同於CAR之共刺激分子結構域之共刺激分子的配體。在實施例中，共刺激分子配體係與CAR之共刺激分子結構域相同之共刺激分子的配體。在實施例中，共刺激分子配體係4-1BBL。在實施例中，共刺激配體係CD80或CD86。在實施例中，共刺激分子配體係CD70。在實施例中，本文所述之CAR表現免疫效應細胞可進一步經改造以表現一或多種其他共刺激分子或共刺激分子配體。

CAR與趨化介素受體之共同表現

在實施例中，本文所述之CAR表現細胞(例如CD19 CAR表現細胞)進一步包含趨化介素受體分子。趨化介素受體CCR2b或CXCR2在T細胞中之轉基因表現增強輸送至CCL2-或CXCL1分泌性實體腫瘤，包括黑色素瘤及神經胚細胞瘤(Craddock等人，*J Immunother*. 2010年10月; 33(8):780-8及Kershaw等人，*Hum Gene Ther*. 2002年11月1日; 13(16):1971-80)。因此，不期望受限於理論，人們認為，由腫瘤(例如實體腫瘤)分泌之趨化介素識別之在CAR表現細胞中表現之趨化介素受體可改良CAR表現細胞歸巢至腫瘤，促進CAR表現細胞浸潤至腫瘤，且增強CAR表現細胞之抗腫瘤效能。趨化介素受體分子可包含天然或重組趨化介素受體或其趨化介素結合片段。適於在本文所述之CAR表現細胞中表現之趨化介素受體分子(例如CAR-Tx)包括CXC趨化介素受體(例如CXCR1、CXCR2、CXCR3、CXCR4、CXCR5、CXCR6或CXCR7)、CC趨化介素受體(例如CCR1、CCR2、CCR3、CCR4、CCR5、CCR6、CCR7、CCR8、CCR9、CCR10或CCR11)、CX3C趨化介素受體(例如CX3CR1)、XC趨化介素受體(例如XCR1)或其趨化介素結合片段。在一個實施例中，欲與本文所述之CAR

一起表現之趨化介素受體分子係基於藉由腫瘤分泌之趨化介素來選擇。在一個實施例中，本文所述之CAR表現細胞進一步包含(例如表現) CCR2b受體或CXCR2受體。在實施例中，本文所述之CAR及趨化介素受體分子處於同一載體上或處於兩個不同載體上。在本文所述之CAR及趨化介素受體分子處於同一載體上之實施例中，CAR及趨化介素受體分子各自處於兩個不同啟動子之控制下或處於同一啟動子之控制下。

編碼CAR之核酸構築體

本發明提供CAR轉基因，其包含編碼本發明之一或多種CAR構築體之核酸序列。在一態樣中，CAR轉基因係以信使RNA轉錄本形式提供。在一態樣中，CAR轉基因係以DNA構築體形式提供。

因此，在一態樣中，本發明係關於編碼嵌合抗原受體(CAR)之經分離核酸分子，其中CAR包含抗CD19結合結構域(例如鼠類抗CD19結合結構域或人類化抗CD19結合結構域)、跨膜結構域及包含刺激結構域之細胞內信號傳導結構域。在一個實施例中，抗CD19結合結構域係本文所述之抗CD19結合結構域，例如包含選自由SEQ ID NO: 45-56、69-80、106、109、110、112或115組成之群之序列或與其具有95%-99%一致性之序列的抗CD19結合結構域。在一個實施例中，經分離核酸分子進一步包含編碼共刺激結構域之序列。在一個實施例中，跨膜結構域係選自由以下組成之群之蛋白質之跨膜結構域：T細胞受體之α、β或ζ鏈、CD28、CD3ε、CD45、CD4、CD5、CD8、CD9、CD16、CD22、CD33、CD37、CD64、CD80、CD86、CD134、CD137及CD154。在一個實施例中，跨膜結構域包含SEQ ID NO: 6之序列或與其具有95%-99%一致性之序列。在一個實施例中，抗CD19結合結構域藉由鉸鏈區(例如本文所述之鉸鏈

區)連接至跨膜結構域。在一個實施例中，鉸鏈區包含SEQ ID NO: 2、SEQ ID NO: 3、SEQ ID NO: 4、SEQ ID NO: 5、SEQ ID NO: 16或SEQ ID NO: 39或與其具有95%-99%一致性之序列。在一個實施例中，經分離核酸分子進一步包含編碼共刺激結構域之序列。在一個實施例中，共刺激結構域係選自由以下組成之群之蛋白質之功能性信號傳導結構域：OX40、CD27、CD28、CDS、ICAM-1、LFA-1 (CD11a/CD18)、ICOS (CD278)及4-1BB (CD137)。該等共刺激分子之其他實例包括CDS、ICAM-1、GITR、BAFFR、HVEM (LIGHTR)、SLAMF7、NKp80 (KLRF1)、NKp44、NKp30、NKp46、CD160、CD19、CD4、CD8α、CD8β、IL2Rβ、IL2Rγ、IL7Rα、ITGA4、VLA1、CD49a、ITGA4、IA4、CD49D、ITGA6、VLA-6、CD49f、ITGAD、CD11d、ITGAE、CD103、ITGAL、CD11a、LFA-1、ITGAM、CD11b、ITGAX、CD11c、ITGB1、CD29、ITGB2、CD18、LFA-1、ITGB7、NKG2D、NKG2C、TNFR2、TRANCE/RANKL、DNAM1 (CD226)、SLAMF4 (CD244、2B4)、CD84、CD96 (Tactile)、CEACAM1、CRTAM、Ly9 (CD229)、CD160 (BY55)、PSGL1、CD100 (SEMA4D)、CD69、SLAMF6 (NTB-A、Ly108)、SLAM (SLAMF1、CD150、IPO-3)、BLAME (SLAMF8)、SELPLG (CD162)、LTBR、LAT、GADS、SLP-76及PAG/Cbp。在一個實施例中，共刺激結構域包含SEQ ID NO: 7之序列或與其具有95%-99%一致性之序列。在一個實施例中，細胞內信號傳導結構域包含4-1BB之功能性信號傳導結構域及CD3ζ之功能性信號傳導結構域。在一個實施例中，細胞內信號傳導結構域包含SEQ ID NO: 7或SEQ ID NO: 8之序列或與其具有95%-99%一致性之序列，及SEQ ID NO:

9或SEQ ID NO: 10之序列或與其具有95%-99%一致性之序列，其中包含細胞內信號傳導結構域之序列係在同一框架中且以單一多肽鏈表現。在另一態樣中，本發明係關於編碼CAR構築體之經分離核酸分子，該CAR構築體包含SEQ ID NO: 1之前導序列；具有選自由以下組成之群之序列之scFv結構域：SEQ ID NO: 45、SEQ ID NO: 46、SEQ ID NO: 47、SEQ ID NO: 48、SEQ ID NO: 49、SEQ ID NO: 50、SEQ ID NO: 51、SEQ ID NO: 52、SEQ ID NO: 53、SEQ ID NO: 54、SEQ ID NO: 55、SEQ ID NO: 56、SEQ ID NO: 69、SEQ ID NO: 70、SEQ ID NO: 71、SEQ ID NO: 72、SEQ ID NO: 73、SEQ ID NO: 74、SEQ ID NO: 75、SEQ ID NO: 76、SEQ ID NO: 77、SEQ ID NO: 78、SEQ ID NO: 79、SEQ ID NO: 80、SEQ ID NO: 106、SEQ ID NO: 109、SEQ ID NO: 110、SEQ ID NO: 112及SEQ ID NO: 115 (或與其具有95%-99%一致性之序列)；SEQ ID NO: 2、SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:5、SEQ ID NO: 16或SEQ ID NO: 39 (或與其具有95%-99%一致性之序列)之鉸鏈區；具有SEQ ID NO: 6之序列(或與其具有95%-99%一致性之序列)之跨膜結構域；具有SEQ ID NO: 7之序列(或與其具有95%-99%一致性之序列)之4-1BB共刺激結構域或具有SEQ ID NO: 8之序列(或與其具有95%-99%一致性之序列)之CD27共刺激結構域及具有SEQ ID NO: 9或SEQ ID NO: 10之序列(或與其具有95%-99%一致性之序列)之CD3ζ刺激結構域。

在另一態樣中，本發明係關於由核酸分子編碼之經分離多肽分子。在一個實施例中，經分離多肽分子包含選自由以下組成之群之序列：SEQ ID NO: 93、SEQ ID NO: 94、SEQ ID NO: 95、SEQ ID NO: 96、SEQ

ID NO: 97、SEQ ID NO: 98、SEQ ID NO: 99、SEQ ID NO: 100、SEQ ID NO: 101、SEQ ID NO: 102、SEQ ID NO: 103、SEQ ID NO: 104、SEQ ID NO: 108、SEQ ID NO: 111、SEQ ID NO: 113、SEQ ID NO: 114及SEQ ID NO: 116或與其具有95%-99%一致性之序列。

在另一態樣中，本發明係關於編碼嵌合抗原受體(CAR)分子之經分離核酸分子，該嵌合抗原受體包含抗CD19結合結構域、跨膜結構域及細胞內信號傳導結構域包含刺激結構域，且其中編碼抗CD19結合結構域之核酸包含選自由以下組成之群之序列：SEQ ID NO: 57、SEQ ID NO: 58、SEQ ID NO: 59、SEQ ID NO: 60、SEQ ID NO: 61、SEQ ID NO: 62、SEQ ID NO: 63、SEQ ID NO: 64、SEQ ID NO: 65、SEQ ID NO: 66、SEQ ID NO: 67、SEQ ID NO: 68及SEQ ID NO: 105或與其具有95%-99%一致性之序列。

在一個實施例中，經編碼CAR分子進一步包含編碼共刺激結構域之序列。在一個實施例中，共刺激結構域係選自由以下組成之群之蛋白質之功能性信號傳導結構域：OX40、CD27、CD28、CDS、ICAM-1、LFA-1(CD11a/CD18)及4-1BB (CD137)。在一個實施例中，共刺激結構域包含SEQ ID NO: 7之序列。在一個實施例中，跨膜結構域係選自由以下組成之群之蛋白質之跨膜結構域：T細胞受體之α、β或ζ鏈、CD28、CD3ε、CD45、CD4、CD5、CD8、CD9、CD16、CD22、CD33、CD37、CD64、CD80、CD86、CD134、CD137及CD154。在一個實施例中，跨膜結構域包含SEQ ID NO: 6之序列。在一個實施例中，細胞內信號傳導結構域包含4-1BB之功能性信號傳導結構域及ζ之功能性信號傳導結構域。在一個實施例中，細胞內信號傳導結構域包含SEQ ID NO: 7之序列

及SEQ ID NO: 9之序列，其中包含細胞內信號傳導結構域之序列係在同一框架中且以單一多肽鏈表現。在一個實施例中，抗CD19結合結構域藉由鉸鏈區連接至跨膜結構域。在一個實施例中，鉸鏈區包含SEQ ID NO: 2。在一個實施例中，鉸鏈區包含SEQ ID NO: 3、SEQ ID NO: 4、SEQ ID NO: 5、SEQ ID NO: 16或SEQ ID NO: 39。

在另一態樣中，本發明係關於經分離CAR分子，其包含SEQ ID NO: 1之前導序列；具有選自由以下組成之群之序列之scFv結構域：SEQ ID NO: 45-56、109、110、112及115或與其具有95%-99%一致性之序列；SEQ ID NO:2、SEQ ID NO: 3、SEQ ID NO: 4、SEQ ID NO: 5、SEQ ID NO: 16或SEQ ID NO: 39之鉸鏈區；具有SEQ ID NO: 6之序列之跨膜結構域；具有SEQ ID NO: 7之序列之4-1BB共刺激結構域或具有SEQ ID NO: 8之序列之CD27共刺激結構域；及具有SEQ ID NO: 9或SEQ ID NO: 10之序列之CD3ζ刺激結構域。在一個實施例中，經編碼CAR分子包含選自由以下組成之群之序列：SEQ ID NO: 93-104、108、111、114、116或與其具有95%-99%一致性之序列。

本發明進一步提供包含CAR轉基因之載體。在一態樣中，CAR載體可直接轉導至細胞(例如T細胞或NK細胞)中。在一態樣中，載體係選殖或表現載體，例如包括(但不限於)以下各項之載體：一或多種質體(例如表現質體、選殖載體、微環、微載體、雙微染色體)、反轉錄病毒及慢病毒載體構築體。在一態樣中，載體能夠在哺乳動物T細胞或NK細胞中表現CAR構築體。在一態樣中，哺乳動物T細胞係人類T細胞或人類NK細胞。

本發明亦包括可直接轉染至細胞(例如T細胞或NK細胞)中CAR編碼RNA構築體。產生用於轉染之mRNA之方法涉及使用特殊設計之引子在

活體外轉錄(IVT)模板，然後添加聚A，以產生長度通常為50-2000個鹼基之含有以下各項之構築體(SEQ ID NO: 35)：3'及5'非轉譯序列(「UTR」)、5'帽及/或內部核糖體進入位點(IRES)、欲表現之核酸及聚A尾。由此產生之RNA可有效地轉染不同種類之細胞。在一態樣中，模板包括針對CAR之序列。

在一態樣中，CAR (例如CD19 CAR)轉基因係由信使RNA (mRNA)編碼。在一態樣中，將編碼CAR轉基因之mRNA引入T細胞中以產生CART細胞或NK細胞。

載體

本發明亦提供其中插入本發明DNA之載體。源自反轉錄病毒(例如慢病毒)之載體係適於達成長期基因轉移之工具，此乃因其容許轉基因長期穩定整合及其在子細胞中繁殖。慢病毒載體比源自致癌反轉錄病毒(例如鼠類白血病病毒)之載體的額外優點在於，其可轉導非增殖細胞(例如肝細胞)。其亦具有低免疫原性之額外優點。

在一個實施例中，包含編碼本發明期望CAR之核酸之載體係DNA、RNA、質體、腺病毒載體、慢病毒載體或反轉錄病毒載體。反轉錄病毒載體亦可為例如γ反轉錄病毒載體。γ反轉錄病毒載體可包括例如啟動子、封裝信號(ψ)、引子結合位點(PBS)、一或多個(例如兩個)長末端重複序列(LTR)及所關注轉基因(例如編碼CAR之基因)。γ反轉錄病毒載體可能缺少病毒結構基因，例如gag、pol及env。實例性γ反轉錄病毒載體包括鼠類白血病病毒(MLV)、脾病灶形成病毒(SFFV)及骨髓增生性肉瘤病毒(MPSV)及源自其之載體。其他γ反轉錄病毒載體闡述於例如Tobias Maetzig等人，「Gammaretroviral Vectors: Biology, Technology and

Application」 Viruses. 2011年6月; 3(6): 677-713。

在另一實施例中，包含編碼本發明期望CAR之核酸之載體係腺病毒載體(A5/35)。在另一實施例中，編碼CAR之核酸之表現可利用轉位子(例如睡美人、CRISPR、CAS9及鋅指核酸酶)來實現。參見例如June等人，2009 *Nature Reviews Immunology* 9.10: 704-716，其係全文以引用方式併入本文中。

在簡述中，編碼CAR之天然或合成核酸之表現通常係藉由將編碼CAR多肽或其部分之核酸可操作地連接至啟動子並將構築體納入表現載體中來達成。載體可適於在真核生物中複製及整合。典型選殖載體含有轉錄及轉譯終止子、起始序列及可用於調控期望核酸序列表現之啟動子。

本發明之表現構築體亦可利用標準基因遞送方案用於核酸免疫及基因療法。用於基因遞送之方法為業內已知。參見例如美國專利第5,399,346號、第5,580,859號、第5,589,466號，其係全文以引用方式併入本文中。在另一實施例中，本發明提供基因療法載體。

核酸可選殖至多種類型之載體中。舉例而言，核酸可選殖至包括(但不限於)以下各項之載體中：質體、噬菌粒、噬菌體衍生物、動物病毒及黏粒。尤其受關注之載體包括表現載體、複製載體、探針產生載體及測序載體。

此外，可向細胞提供呈病毒載體形式之表現載體。病毒載體技術為業內所熟知且闡述於例如Sambrook等人，2012, MOLECULAR CLONING: A LABORATORY MANUAL，第1-4卷，Cold Spring Harbor Press, NY)及其他病毒學及分子生物學手冊中。可用作載體之病毒包括(但不限於)反轉錄病毒、腺病毒、腺相關病毒、皰疹病毒及慢病毒。

一般而言，適宜載體含有在至少一種生物體中發揮功能之複製起點、啟動子序列、方便的限制性核酸內切酶位點及一或多個可選擇標記物(例如WO 01/96584；WO 01/29058；及美國專利第6,326,193號)。

已研發出多種基於病毒之系統用於將基因轉移至哺乳動物細胞中。舉例而言，反轉錄病毒為基因遞送系統提供方便的平臺。可利用業內已知技術將所選基因插入載體中且封裝在反轉錄病毒粒子中。然後可以活體內或離體方式將重組病毒分離並遞送至個體之細胞。多種反轉錄病毒系統為業內已知。在一些實施例中，使用腺病毒載體。多種腺病毒載體為業內已知。在一個實施例中，使用慢病毒載體。

其他啟動子元件(例如增強子)調控轉錄起始之頻率。通常，該等元件位於起始位點上游之30-110 bp區域中，但已展示多種啟動子亦含有位於起始位點下游之功能元件。啟動子元件之間之間距通常較靈活，以使得元件在相對於彼此插入或移動時保留啟動子功能。在胸苷激酶(tk)啟動子中，啟動子元件之間之間距可在活性開始下降之前增加至50 bp。端視啟動子，似乎個別元件可協同或獨立地發揮活化轉錄之功能。實例性啟動子包括CMV IE基因、EF-1α、泛素C或磷酸甘油激酶(PGK)啟動子。

能夠在哺乳動物T細胞中表現CAR轉基因之啟動子之實例係EF1α啟動子(EF1a或EF1α)。天然EF1a啟動子驅動負責將胺基醯基tRNA酶促遞送至核糖體之延伸因子-1複合體之α亞單位的表現。EF1a啟動子已廣泛地用於哺乳動物表現質體中，且已展示可有效地驅動來自選殖至慢病毒載體中之轉基因之CAR表現。參見例如Milone等人，Mol. Ther. 17(8): 1453-1464 (2009)。在一態樣中，EF1a啟動子包含以SEQ ID NO:11提供之序列。

啟動子之另一實例係立即早期巨細胞病毒(CMV)啟動子序列。此啟動子序列係能夠驅動與其可操作地連接之任何多核苷酸序列之高表現量的強組成型啟動子序列。然而，亦可使用其他組成型啟動子序列，包括(但不限於)猿猴病毒40 (SV40)早期啟動子、小鼠乳房腫瘤病毒(MMTV)、人類免疫缺失病毒(HIV)長末端重複序列(LTR)啟動子、MoMuLV啟動子、禽類白血病病毒啟動子、艾司坦-巴爾病毒(Epstein-Barr virus)立即早期啟動子、勞斯肉瘤病毒(Rous sarcoma virus)啟動子以及人類基因啟動子，例如(但不限於)肌動蛋白啟動子、肌凝蛋白啟動子、延伸因子-1α啟動子、血紅素啟動子及肌酸激酶啟動子。此外，本發明應不限於使用組成型啟動子。亦涵蓋誘導型啟動子作為本發明之一部分。使用誘導型啟動子提供能夠在期望該表現時啟動可操作地連接之多核苷酸序列的表現或在不期望該表現時關閉表現之分子開關。誘導型啟動子之實例包括(但不限於)金屬硫蛋白啟動子、醣皮質素啟動子、孕酮啟動子及四環素啟動子。

啟動子之另一實例係磷酸甘油酸激酶(PGK)啟動子。在實施例中，可期望截短PGK啟動子(例如與野生型PGK啟動子序列相比，具有一或多個，例如1個、2個、5個、10個、100個、200個、300個或400個核苷酸缺失之PGK啟動子)。實例性PGK啟動子之核苷酸序列係以下列形式提供：SEQ ID NO: 126中之野生型PGK啟動子形式，或PGK啟動子之截短形式，例如如以SEQ ID NO: 127提供之PGK100、如以SEQ ID NO: 128提供之PGK200、如以SEQ ID NO: 129提供之PGK300及如以SEQ ID NO: 130提供之PGK400。

載體亦可包括例如促進分泌之信號序列、多腺苷酸化信號及轉錄終止子(例如來自牛生長激素(BGH)基因)、容許進行附加型複製及在原核生

物中複製之元件(例如SV40起源及ColE1或其他業內已知者)及/或容許進行選擇之元件(例如胺苄青黴素(ampicillin)抗性基因及/或吉歐黴素(zeocin)標記物)。

為評價CAR多肽或其部分之表現，欲引入細胞中之表現載體亦可含有可選擇標記物基因或報導基因或二者，以幫助自欲經由病毒載體轉染或感染所尋求之細胞群體鑑別及選擇表現細胞。在其他態樣中，可選擇標記物可攜載於DNA之單獨片段上且用於共轉染程序中。可選擇標記物及報導基因二者可側接有適宜調控序列以使得能夠在宿主細胞中表現。有用可選擇標記物包括例如抗生素抗性基因，例如neo及諸如此類。

報導基因係用於鑑別潛在轉染之細胞及用於評估調控序列之功能。一般而言，報導基因係不存在於接受者生物體或組織中或不由其表現且編碼其表現係由一些可容易檢測之性質(例如酶促活性)呈現之多肽的基因。報導基因之表現係在將DNA引入接受者細胞中後在適宜時間下分析。適宜報導基因可包括編碼螢光素酶、β-半乳糖苷酶、氯黴素乙醯基轉移酶、分泌性鹼性磷酸酶之基因或綠色螢光蛋白基因(例如Ui-Tei等人，2000 FEBS Letters 479: 79-82)。適宜表現系統為業內所熟知且可利用已知技術製備或以商業方式獲得。一般而言，將展示報導基因之最高表現量之具有最小5'側接區之構築體鑑別為啟動子。可將該等啟動子區域連接至報導基因且用於評估藥劑調節啟動子驅動之轉錄之能力。

在一個實施例中，載體可進一步包含編碼第二CAR之核酸。在一個實施例中，第二CAR包括針對例如除CD19外之靶(例如除CD19外之B細胞抗原，例如CD10、CD20、CD22、CD34、CD123、FLT-3、ROR1、CD79b、CD179b或CD79a)之抗原結合結構域。在一個實施例中，載體包

含編碼第一CAR之核酸序列，該第一CAR靶向第一抗原且包括具有共刺激信號傳導結構域，但不具初級信號傳導結構域之細胞內信號傳導結構域；及編碼第二CAR之核酸，該第二CAR靶向第二種不同抗原且包括具有初級信號傳導結構域，但不具共刺激信號傳導結構域之細胞內信號傳導結構域。在一個實施例中，載體包含編碼第一CD19 CAR之核酸，該第一CD19 CAR包括CD19結合結構域、跨膜結構域及共刺激結構域；及編碼第二CAR之核酸，該第二CAR靶向除CD19外之抗原(例如除CD19外之B細胞抗原，例如CD10、CD20、CD22、CD34、CD123、FLT-3、ROR1、CD79b、CD179b或CD79a)且包括抗原結合結構域、跨膜結構域及初級信號傳導結構域。在另一實施例中，載體包含編碼第一CD19 CAR之核酸，該第一CD19 CAR包括CD19結合結構域、跨膜結構域及初級信號傳導結構域；及編碼第二CAR之核酸，該第二CAR靶向除CD19外之抗原(例如除CD19外之B細胞抗原，例如CD10、CD20、CD22、CD34、CD123、FLT-3、ROR1、CD79b、CD179b或CD79a)且包括針對該抗原之抗原結合結構域、跨膜結構域及共刺激信號傳導結構域。

在一個實施例中，載體包含編碼本文所述CAR (例如CD19 CAR)之核酸及編碼抑制性CAR之核酸。在一個實施例中，抑制性CAR包含結合在正常細胞而非癌細胞(例如亦表現CD19之正常細胞)上發現之抗原之抗原結合結構域。在一個實施例中，抑制性CAR包含抑制性分子之抗原結合結構域、跨膜結構域及細胞內結構域。舉例而言，抑制性CAR之細胞內結構域可為PD1、PD-L1、CTLA4、TIM3、CEACAM (例如CEACAM-1、CEACAM-3及/或CEACAM-5)、LAG3、VISTA、BTLA、TIGIT、LAIR1、CD160、2B4及/或TGF β之細胞內結構域。

在實施例中，載體可包含兩個或更多個核酸序列，其中一個核酸序列編碼本文所述之CAR，例如本文所述之CD19 CAR。在一個實施例中，另一核酸可編碼第二CAR (例如抑制性CAR)，或特異性結合至除CD19外之抗原(例如除CD19外之B細胞抗原，例如CD10、CD20、CD22、CD34、CD123、FLT-3、ROR1、CD79b、CD179b或CD79a)或可調控本文所述CAR (例如CD19 CAR)活性之多肽。在該等實施例中，兩個或更多個例如編碼本文所述之CAR (例如CD19 CAR)及第二CAR或其他多肽之核酸序列係由在同一框架中且呈單一多肽鏈之單一核酸分子編碼。在一個實施例中，兩個或更多個多肽可由一或多個肽裂解位點(例如自裂解位點或細胞內蛋白酶之受質)分開。肽裂解位點之實例包括以下各項，其中GSG殘基係可選：如以SEQ ID NO: 131提供之T2A、如以SEQ ID NO: 132提供之P2A、如以SEQ ID NO: 133提供之E2A及如以SEQ ID NO: 134提供之F2A。

將基因引入並表現至細胞中之方法為業內已知。在表現載體之背景下，載體可藉由業內且闡述於2016年4月8日提出申請的國際申請案WO 2016/164731之第208-210頁中之任一方法容易地引入宿主細胞(例如哺乳動物、細菌、酵母或昆蟲細胞)中，該申請案係全文以引用方式併入本文中。

本發明進一步提供包含CAR編碼核酸分子之載體。在一態樣中，CAR載體可直接轉導至細胞(例如T細胞或NK細胞)中。在一態樣中，載體係選殖或表現載體，例如包括(但不限於)以下各項之載體：一或多種質體(例如表現質體、選殖載體、微環、微載體、雙微染色體)、反轉錄病毒及慢病毒載體構築體。在一態樣中，載體能夠在哺乳動物T細胞中表現CAR

構築體。在一態樣中，哺乳動物T細胞係人類T細胞。在一態樣中，哺乳動物細胞係人類NK細胞。

RNA轉染

本文揭示用於產生活體外轉錄RNA CAR之方法。本發明亦包括可直接轉染至細胞中之CAR編碼RNA構築體。產生用於轉染中之mRNA之方法可涉及使用特殊設計之引子在活體外轉錄(IVT)模板，然後添加聚A，以產生長度通常為50-2000個鹼基之含有以下各項之構築體(SEQ ID NO:35)：3'及5'非轉譯序列(「UTR」)、5'帽及/或內部核糖體進入位點(IRES)、欲表現之核酸及聚A尾。由此產生之RNA可有效地轉染不同種類之細胞。在一態樣中，模板包括針對CAR之序列。

在一態樣中，CAR (例如CD19 CAR)係由信使RNA (mRNA)編碼。在一態樣中，將編碼CAR之mRNA引入免疫效應細胞(例如T細胞或NK細胞)中，用於產生CAR表現細胞，例如CART細胞或CAR NK細胞。RNA轉染之其他方法闡述於2016年4月8日提出申請之國際申請案WO 2016/164731之第192-196頁中，該申請案係全文以引用方式併入本文中。

非病毒遞送方法

在一些態樣中，可利用非病毒方法將編碼本文所述CAR之核酸遞送至細胞或組織或個體中。在一些實施例中，非病毒方法包括利用轉位子(亦稱為可轉位元件)。在一些實施例中，轉位子係可插入自身基因體中之位置處之DNA片段，例如能夠自我複製且將其拷貝插入基因體中之DNA片段，或可自較長核酸剪接出且插入基因體中之另一位置中之DNA片段。其他及實例性轉位子及非病毒遞送方法闡述於2016年4月8日提出申

請之國際申請案WO 2016/164731之第196-198頁中，該申請案係全文以引用方式併入本文中。

細胞之來源

在擴增及遺傳修飾例如以表現本文所述之CAR之前，可自個體獲得細胞(例如T細胞或NK細胞)來源。術語「個體」意欲包括其中可引發免疫反應之活生物體(例如哺乳動物)。個體之實例包括人類、狗、貓、小鼠、大鼠及其轉基因物種。

在實施例中，免疫效應細胞(例如免疫效應細胞群體) (例如T細胞)係源自幹細胞(例如胚胎幹細胞或多潛能幹細胞，例如誘導性多潛能幹細胞(iPSC)) (例如自其分化)。在實施例中，細胞為自體或同種異體的。在其中細胞為同種異體之實施例中，例如源自幹細胞(例如iPSC)之細胞經修飾以降低同種異體反應性。舉例而言，細胞可例如藉由修飾(例如破壞)其T細胞受體經修飾以降低同種異體反應性。在實施例中，可例如在T細胞分化後使用位點特異性核酸酶來破壞T細胞受體。在其他實例中，細胞(例如源自iPSC之T細胞)可自病毒特異性T細胞產生，該等細胞因其識別病原體源抗原而不太可能引起移植物抗宿主病。在其他實例中，可藉由自共同HLA單倍型產生iPSC、使得其與匹配的不相關接受者個體組織相容來降低(例如減小)同種異體反應性。在其他實例中，可經由遺傳修飾抑制HLA表現來降低(例如減小)同種異體反應性。舉例而言，可如例如Themeli等人，*Nat. Biotechnol.* 31.10(2013):928-35中所述處理源自iPSC之T細胞，該文獻以引用方式併入本文中。在一些實例中，可使用WO2014/165707中所述之方法處理/產生源自幹細胞之免疫效應細胞(例如T細胞)，該專利以引用方式併入本文中。關於同種異體細胞之其他實施例闡述於本文中，

例如本文之「同種異體CAR免疫效應細胞」部分中。

T細胞可自多種來源獲得，該等來源包括末梢血單核細胞、骨髓、淋巴結組織、臍帶血、胸腺組織、來自感染位點之組織、腹水、胸膜滲出液、脾組織及腫瘤。在本發明之某些態樣中，可使用任一數目之業內可獲得之T細胞系。在本發明之某些態樣中，T細胞可自利用任一數目之熟習此項技術者已知之技術(例如Ficoll™分離)自個體收集之一單位血液獲得。在一較佳態樣中，來自個體循環血液之細胞係藉由血球分離獲得。血球分離產物通常含有淋巴球(包括T細胞)、單核球、顆粒球、B細胞、其他有核白血球、紅血球及血小板。在一態樣中，藉由血球分離收集之細胞可經洗滌以移除血漿部分，且使細胞置於適宜緩衝液或培養基中用於後續處理步驟。在本發明之一態樣中，用磷酸鹽緩衝鹽水(PBS)洗滌細胞。在替代態樣中，洗滌溶液缺少鈣且可缺少鎂或可缺少許多但非所有二價陽離子。在鈣不存在下之初始活化步驟可使得活化放大。如熟習此項技術者將容易地瞭解，洗滌步驟可藉由熟習此項技術者已知之方法完成，例如根據製造商之說明書藉由利用半自動「無逆流」離心機(例如Cobe 2991細胞處理器、Baxter CytoMate或Haemonetics Cell Saver 5)來完成。洗滌後，可將細胞重懸浮於多種生物相容性緩衝液中，例如不含Ca之PBS、不含Mg之PBS、PlasmaLyte A或其他含或不含緩衝液之鹽水溶液。或者，可移除血球分離樣品之不期望組分且將細胞直接重懸浮於培養基中。

業內意識到，本申請案之方法可使用包含5%或更少，例如2%人類AB血清之培養基條件，且採用已知培養基條件及組合物，例如Smith等人，「Ex vivo expansion of human T cells for adoptive immunotherapy using the novel Xeno-free CTS Immune Cell Serum Replacement」

Clinical & Translational Immunology (2015) 4, e31; doi:10.1038/cti.2014.31中所述之彼等。

在一態樣中，藉由溶解紅血球且清除單核球自末梢血淋巴球分離T細胞，例如藉由PERCOLL™梯度離心或藉由逆流離心淘析來分離。可藉由正向或負向選擇技術進一步分離T細胞之特定亞群，例如CD3+、CD28+、CD4+、CD8+、CD45RA+及CD45RO+T細胞。舉例而言，在一態樣中，T細胞係藉由與抗CD3/抗CD28 (例如3×28)偶聯之珠粒(例如DYNABEADS® M-450 CD3/CD28 T)一起培育足以對期望T細胞進行陽性選擇之時間段來分離。在一態樣中，時間段為約30分鐘。在另一態樣中，時間段介於30分鐘至36小時或更長及其間之所有整數值範圍內。在另一態樣中，時間段為至少1小時、2小時、3小時、4小時、5小時或6小時。在另一較佳態樣中，時間段為10至24小時。在一態樣中，培育時間段為24小時。在與其他細胞類型相比T細胞極少之任何情況下(例如在自腫瘤組織或自免疫受損個體分離腫瘤浸潤淋巴球(TIL)中)，可利用較長培育時間來分離T細胞。此外，利用較長培育時間可增加捕獲CD8+ T細胞之效率。因此，藉由簡單地縮短或延長時間可使T細胞結合至CD3/CD28珠粒，及/或藉由增加或減小珠粒對T細胞之比率(如本文進一步所述)，可在培養起始時或該過程期間之其他時間點優先選擇或不選擇T細胞亞群。另外，藉由增加或減小珠粒或其他表面上之抗CD3及/或抗CD28抗體之比率，可在培養起始時或其他期望時間點優先選擇或不選擇T細胞亞群。熟習此項技術者將意識到在本發明背景下亦可使用多個選擇週期。在某些態樣中，可期望在活化及擴增過程中實施選擇程序並使用「未經選擇」之細胞。亦可使「未經選擇」之細胞經受其他選擇週期。

可藉由負向選擇與例如針對為負向選擇細胞所獨有之表面標記物之抗體的組合完成T細胞群體之富集。一種方法係經由負磁免疫黏附或流式細胞術使用針對存在於負向選擇細胞上之細胞表面標記物之單株抗體的混合物之細胞分選及/或選擇。舉例而言，為藉由負向選擇富集CD4+細胞，單株抗體混合物通常包括針對CD14、CD20、CD11b、CD16、HLA-DR及CD8之抗體。在某些態樣中，可期望富集或正向選擇通常表現CD4+、CD25+、CD62Lhi、GITR+及FoxP3+之調控T細胞。或者，在某些態樣中，T調控細胞係藉由抗C25偶聯之珠粒或其他類似選擇方法來清除。

本文所述之方法可包括例如利用例如負向選擇技術(例如本文所述)選擇為T調控細胞清除群體之特定免疫效應細胞(例如T細胞)亞群CD25+清除細胞。較佳地，T調控清除細胞群體含有小於30%、25%、20%、15%、10%、5%、4%、3%、2%、1%之CD25+細胞。

在一個實施例中，利用抗CD25抗體或其片段或CD25結合配體IL-2自該群體移除T調控細胞(例如CD25+ T細胞)。在一個實施例中，抗CD25抗體或其片段或CD25結合配體偶聯至受質(例如珠粒)，或以其他方式包覆於受質(例如珠粒)上。在一個實施例中，抗CD25抗體或其片段偶聯至如本文所述之受質。

在一個實施例中，利用來自Miltenyi™之CD25清除試劑自該群體移除T調控細胞(例如CD25+ T細胞)。在一個實施例中，細胞對CD25清除試劑之比率為1e7個細胞對20 uL、或1e7個細胞對15 uL、或1e7個細胞對10 uL、或1e7個細胞對5 uL、或1e7個細胞對2.5 uL、或1e7個細胞對1.25 uL。在一個實施例中，例如對於T調控細胞，例如CD25+清除，使用大於500百萬個細胞/ml。在另一態樣中，使用600百萬、700百萬、800百萬或

900百萬個細胞/ml之細胞濃度。

在一個實施例中，欲清除之免疫效應細胞群體包括約6×10^9個CD25+ T細胞。在其他態樣中，欲清除之免疫效應細胞群體包括約1×10^9至1×10^{10}個CD25+ T細胞及其間之任一整數值。在一個實施例中，所得群體T調控清除細胞具有2×10^9個T調控細胞(例如CD25+細胞)或更少(例如1×10^9、5×10^8 、1×10^8、5×10^7、1×10^7或更少之CD25+細胞)。

在一個實施例中，利用CliniMAC系統與清除管設置(例如管162-01)自該群體移除T調控細胞(例如CD25+細胞)。在一個實施例中，在清除環境(例如DEPLETION2.1)上運行CliniMAC系統。

不希望受限於具體理論，在血球分離之前或在製造CAR表現細胞產物期間減少個體中免疫細胞之負調控劑之含量(例如減少不期望免疫細胞(例如T_{REG}細胞)之數目)可降低個體復發之風險。舉例而言，清除T_{REG}細胞之方法為業內已知。減少T_{REG}細胞之方法包括(但不限於)環磷醯胺、抗GITR抗體(本文所述之抗GITR抗體)、CD25清除及其組合。

在一些實施例中，製造方法包含在製造CAR表現細胞之前減少(例如清除) T_{REG}細胞之數目。舉例而言，製造方法包含使樣品(例如血球分離樣品)與抗GITR抗體及/或抗CD25抗體(或其片段或CD25結合配體)接觸，例如以在製造CAR表現細胞(例如T細胞、NK細胞)產物之前清除T_{REG}細胞。

在實施例中，用一或多種減少T_{REG}細胞之療法預治療個體，然後收集細胞用於CAR表現細胞產物製造，由此降低個體對CAR表現細胞治療復發之風險。在實施例中，減少T_{REG}細胞之方法包括(但不限於)向個體投與環磷醯胺、抗GITR抗體、CD25清除或其組合中之一或多者。投與環磷

醯胺、抗GITR抗體、CD25清除或其組合中之一或多者可發生在輸注CAR表現細胞產物之前、期間或之後。

在實施例中，用環磷醯胺預治療個體，然後收集細胞用於CAR表現細胞產物製造，由此降低個體對CAR表現細胞治療復發之風險。在實施例中，用抗GITR抗體預治療個體，然後收集細胞用於CAR表現細胞產物製造，由此降低個體對CAR表現細胞治療復發之風險。

在一個實施例中，欲移除之細胞群體並非調控T細胞或腫瘤細胞，而是以其他方式對CART細胞(例如表現CD14、CD11b、CD33、CD15或由潛在免疫阻抑細胞表現之其他標記物的細胞)之擴增及/或功能造成消極影響的細胞。在一個實施例中，設想該等細胞與調控T細胞及/或腫瘤細胞同步移除，或在該清除後移除，或以另一順序移除。

本文所述之方法可包括一個以上之選擇步驟，例如一個以上之清除步驟。可藉由負向選擇與例如針對為負向選擇細胞所獨有之表面標記物之抗體的組合完成T細胞群體之富集。一種方法係經由負磁免疫黏附或流式細胞術使用針對存在於負向選擇細胞上之細胞表面標記物之單株抗體的混合物之細胞分選及/或選擇。舉例而言，為藉由負向選擇富集CD4+細胞，單株抗體混合物可包括針對CD14、CD20、CD11b、CD16、HLA-DR及CD8之抗體。

本文所述之方法可進一步包括自表現腫瘤抗原(例如不包含CD25，例如CD19、CD30、CD38、CD123、CD20、CD14或CD11b之腫瘤抗原)之群體移除細胞，由此提供適於表現CAR (例如本文所述之CAR)之T調控清除細胞(例如CD25+清除細胞)及腫瘤抗原清除細胞的群體。在一個實施例中，腫瘤抗原表現細胞係與T調控細胞(例如CD25+細胞)同時移除。舉

例而言，抗CD25抗體或其片段及抗腫瘤抗原抗體或其片段可附接至相同受質(例如珠粒)，其可用於移除細胞，或抗CD25抗體或其片段或抗腫瘤抗原抗體或其片段可附接至單獨珠粒，其混合物可用於移除細胞。在其他實施例中，T調控細胞(例如CD25+細胞)之移除及腫瘤抗原表現細胞之移除係依序進行，且可例如以任一順序進行。

亦提供包括以下步驟之方法：自表現檢查點抑制劑(例如本文所述之檢查點抑制劑)之群體移除細胞(例如PD1+細胞、LAG3+細胞及TIM3+細胞中之一或多者)，由此提供T調控清除細胞(例如CD25+清除細胞)及檢查點抑制劑清除細胞(例如PD1+、LAG3+及/或TIM3+清除細胞)之群體。實例性檢查點抑制劑包括B7-H1、B7-1、CD160、P1H、2B4、PD1、TIM3、CEACAM (例如CEACAM-1、CEACAM-3及/或CEACAM-5)、LAG3、TIGIT、CTLA-4、BTLA及LAIR1。在一個實施例中，檢查點抑制劑表現細胞係與T調控細胞(例如CD25+細胞)同時移除。舉例而言，抗CD25抗體或其片段及抗檢查點抑制劑抗體或其片段可附接至相同珠粒，其可用於移除細胞，或抗CD25抗體或其片段及抗檢查點抑制劑抗體或其片段可附接至單獨珠粒，其混合物可用於移除細胞。在其他實施例中，T調控細胞(例如CD25+細胞)之移除及檢查點抑制劑表現細胞之移除係依序進行，且可例如以任一順序進行。

在一個實施例中，可選擇表現以下各項中之一或多者之T細胞群體：IFN-γ、TNFα、IL-17A、IL-2、IL-3、IL-4、GM-CSF、IL-10、IL-13、顆粒酶B及穿孔蛋白或其他適宜分子，例如其他細胞介素。可藉由例如PCT公開案第WO 2013/126712號中所述之方法來確定用於細胞表現之篩選方法。

為藉由正向或負向選擇來分離期望細胞群體，可改變細胞及表面(例如粒子，例如珠粒)之濃度。在某些態樣中，可期望顯著減小其中珠粒及細胞混合在一起之體積(例如增加細胞之濃度)，以確保細胞與珠粒之最大接觸。舉例而言，在一態樣中，使用20億個細胞/ml之濃度。在一態樣中，使用10億個細胞/ml之濃度。在另一態樣中，使用大於100百萬個細胞/ml。在另一態樣中，使用10百萬、15百萬、20百萬、25百萬、30百萬、35百萬、40百萬、45百萬或50百萬個細胞/ml之細胞濃度。在另一態樣中，使用75百萬、80百萬、85百萬、90百萬、95百萬或100百萬個細胞/ml之細胞濃度。在其他態樣中，可使用125百萬或150百萬個細胞/ml之濃度。利用高濃度可增加細胞產率、細胞活化及細胞擴增。此外，使用高細胞濃度可更有效地捕獲可弱表現所關注靶抗原之細胞，例如CD28陰性T細胞，或來自存在許多腫瘤細胞之樣品(例如白血病血液、腫瘤組織等)。該等細胞群體可具有治療值且將期望獲得。舉例而言，利用高濃度之細胞可更有效地選擇通常具有較弱CD28表現之CD8+ T細胞。

在相關態樣中，可期望使用較低濃度之細胞。藉由大量稀釋T細胞與表面(例如粒子，例如珠粒)之混合物，最小化粒子與細胞之間之相互作用。此選擇表現大量結合至粒子之期望抗原之細胞。舉例而言，稀釋濃度之CD4+ T細胞比CD8+ T細胞表現更高量之CD28且更有效地被捕獲。在一態樣中，所用細胞濃度為5 × 10e6/ml。在其他態樣中，所用濃度可為約1×10^5/ml至1×10^6/ml及其間之任一整數值。

在其他態樣中，可在2℃-10℃或在室溫下在旋轉器上以不同速度將細胞培育不同時間長度。

亦可在洗滌步驟後冷凍用於刺激之T細胞。不希望受限於理論，冷凍

及後續解凍步驟藉由在細胞群體中移除顆粒球且在一定程度上移除單核球來提供更均勻之產物。在移除血漿及血小板之洗滌步驟後，可將細胞懸浮於冷凍溶液中。儘管許多冷凍溶液及參數為業內已知且可用於此背景下，但一種方法涉及利用含有20% DMSO及8%人類血清白蛋白之PBS，或含有10%葡聚糖40及5%右旋糖、20%人類血清白蛋白及7.5% DMSO或31.25% PlasmaLyte-A、31.25%右旋糖5%、0.45% NaCl、10%葡聚糖40及5%右旋糖、20%人類血清白蛋白及7.5% DMSO之培養基或其他含有例如羥乙基澱粉及PlasmaLyte A之適宜細胞冷凍培養基，然後以1°/分鐘之速率將細胞冷凍至-80℃且儲存在液氮儲存罐之氣相中。可使用其他控制冷凍方法以及在-20℃下或液氮中之不控制之立即冷凍法。

在某些態樣中，如本文所述將低溫保存之細胞解凍且洗滌並在室溫下靜置1小時，然後利用本發明方法進行活化。

本發明內容亦涵蓋在可能需要如本文所述之擴增細胞之前之一定時間期，自個體收集血液樣品或血球分離產物。因此，可在任何所需時間點下收集欲擴增細胞之來源及所需細胞(例如T細胞)，分離且冷凍，以供後期於T細胞療法中，用於任何數目之將受益於T細胞療法之疾病或病況(例如本文所述之彼等)。在一態樣中，血液樣品或血球分離物係取自一般健康個體。在某些態樣中，血液樣品或血球分離物係取自具有罹患疾病之風險，但尚未發展出疾病之一般健康個體，且分離並冷凍所關注細胞以供後期使用。在某些態樣中，T細胞可在隨後時間擴增、冷凍及使用。在某些態樣中，樣品係自患者經診斷如本文所述之特定疾病後不久但在任何治療之前收集。在另一態樣中，細胞係自個體在接受任何數目之相關治療模式之前之血液樣品或血球分離物中分離，該等治療模式包括(但不限於)使用

以下各項之治療：藥劑，例如那他珠單抗(natalizumab)、依法利珠單抗(efalizumab)；抗病毒劑；化學療法；輻射；免疫阻抑劑，例如環孢素、硫唑嘌呤、胺甲喋呤、黴酚酸酯及FK506；抗體或其他免疫燒蝕劑，例如坎帕斯(CAMPATH)、抗CD3抗體、癌得星(cytoxan)、氟達拉濱、環孢素、FK506、雷帕黴素、黴酚酸、類固醇、FR901228及輻照。

在本發明之另一態樣中，T細胞係在患者接受使個體保留功能性T細胞之治療後直接獲得。就此而言，已觀察到，在某些癌症治療後，尤其在使用損害免疫系統之藥物治療後，在治療後不久在患者通常因治療而恢復之期間，所獲得T細胞之品質(其離體擴增能力)可能最佳或得到改良。同樣，利用本文所述之方法進行離體操縱後，該等細胞可處於增強植入及活體內擴增之較佳狀態。因此，本發明內容涵蓋在此恢復期間收集血細胞，包括T細胞、樹突細胞或造血系之其他細胞。此外，在某些態樣中，可使用動員(例如利用GM-CSF之動員)及調理方案在個體中產生其中尤其在治療後所定義時間窗期間有利於特定細胞類型之重建、再循環、再生及/或擴增之條件。說明性細胞類型包括T細胞、B細胞、樹突細胞及免疫系統之其他細胞。

在一個實施例中，T細胞群體為二醯基甘油激酶(DGK)缺乏的。DGK缺乏細胞包括不表現DGK RNA或蛋白質或具有降低或抑制的DGK活性之細胞。DGK缺乏細胞可藉由遺傳方式(例如投與RNA干擾劑，例如siRNA、shRNA、miRNA，以降低或防止DGK表現)來產生。或者，DGK缺乏細胞可藉由使用本文所述之DGK抑制劑處理來產生。

在一個實施例中，T細胞群體為伊卡洛斯(Ikaros)缺乏的。伊卡洛斯缺乏細胞包括不表現伊卡洛斯RNA或蛋白質或具有降低或抑制的伊卡洛

斯活性之細胞，伊卡洛斯缺乏細胞可藉由遺傳方式(例如投與RNA干擾劑，例如siRNA、shRNA、miRNA，以降低或防止伊卡洛斯表現)來產生。或者，伊卡洛斯缺乏細胞可藉由使用伊卡洛斯抑制劑(例如雷利竇邁(lenalidomide))處理來產生。

在實施例中，T細胞群體為DGK缺乏及伊卡洛斯缺乏的，例如不表現DGK及伊卡洛斯或具有降低或抑制的DGK及伊卡洛斯活性。該等DGK及伊卡洛斯缺乏細胞可藉由本文所述之任一方法產生。

在實施例中，NK細胞係自個體獲得。在另一實施例中，NK細胞係NK細胞系，例如NK-92細胞系(Conkwest)。

同種異體CAR免疫效應細胞

在本文所述之實施例中，免疫效應細胞可為同種異體免疫效應細胞，例如T細胞或NK細胞。舉例而言，細胞可為同種異體T細胞，例如缺少功能性T細胞受體(TCR)及/或人類白血球抗原(HLA) (例如I類HLA及/或II類HLA)表現之同種異體T細胞。

缺少功能性TCR之T細胞可例如經改造，使得其不在其表面上表現任何功能性TCR，經改造使得其不表現一或多個包含功能性TCR之亞單位，或經改造使得其在其表面上產生極少功能性TCR。或者，T細胞可例如藉由表現TCR之一或多個亞單位之突變或截短形式來表現實質上受損之TCR。術語「實質上受損之TCR」意指此TCR不會引發宿主中之不利免疫反應。

本文所述之T細胞可例如經改造使得其不在其表面上表現功能性HLA。舉例而言，本文所述之T細胞可經改造，使得細胞表面表現HLA(例如I類HLA及/或II類HLA)下調。

在一些實施例中，T細胞可缺少功能性TCR及功能性HLA，例如I類HLA及/或II類HLA。

缺少功能性TCR及/或HLA表現之經修飾T細胞可藉由任何適宜方式(包括敲除或敲低TCR或HLA之一或多個亞單位)來獲得。舉例而言，T細胞可包括利用siRNA、shRNA、成簇規律間隔之短迴文重複(CRISPR)、轉錄活化劑樣效應物核酸酶(TALEN)或鋅指核酸內切酶(ZFN)之TCR及/或HLA敲低。

在一些實施例中，同種異體細胞可為藉由例如本文所述之任何方法不表現或表現少量抑制性分子之細胞。舉例而言，細胞可為不表現或表現少量例如可降低CAR表現細胞引起免疫效應物反應之能力之抑制性分子的細胞。抑制性分子之實例包括PD1、PD-L1、CTLA4、TIM3、LAG3、VISTA、BTLA、TIGIT、LAIR1、CD160、2B4、CD80、CD86、B7-H3 (CD276)、B7-H4 (VTCN1)、HVEM (TNFRSF14或CD270)、KIR、A2aR、I類MHC、II類MHC、GAL9、腺苷及TGF β。抑制性分子之抑制(例如藉由在DNA、RNA或蛋白質層級上抑制)可最佳化CAR表現細胞性能。在實施例中，可使用抑制性核酸，例如抑制性核酸，例如dsRNA，例如siRNA或shRNA、成簇規律間隔之短迴文重複(CRISPR)、轉錄活化劑樣效應物核酸酶(TALEN)或鋅指核酸內切酶(ZFN)，例如如本文所述。

抑制TCR或HLA之siRNA及shRNA

在一些實施例中，可使用靶向編碼TCR及/或HLA及/或本文所述之抑制性分子(例如PD1、PD-L1、PD-L2、CTLA4、TIM3、CEACAM (例如CEACAM-1、CEACAM-3及/或CEACAM-5)、LAG3、VISTA、BTLA、TIGIT、LAIR1、CD160、2B4、CD80、CD86、B7-H3 (CD276)、B7-

H4 (VTCN1)、HVEM (TNFRSF14或CD270)、KIR、A2aR、I類MHC、II類MHC、GAL9、腺苷及TGF β)之核酸之siRNA或shRNA來抑制細胞(例如T細胞)中之TCR表現及/或HLA表現。

用於siRNA及shRNA之表現系統及實例性shRNA闡述於例如於2015年3月13日提出申請之國際公開案WO2015/142675之第649及650段中，該公開案係全文以引用方式併入本文中。

抑制TCR或HLA之CRISPR

如本文所用之「CRISPR」或「針對TCR及/或HLA之CRISPR」或「抑制TCR及/或HLA之CRISPR」係指成簇規律間隔之短迴文重複之集合或包含該重複集合之系統。如本文所用之「Cas」係指CRISPR締合之蛋白質。

「CRISPR/Cas」系統係指細胞(例如T細胞)中之可用於沉默或突變TCR及/或HLA基因及/或本文所述之抑制性分子(例如PD1、PD-L1、PD-L2、CTLA4、TIM3、CEACAM (例如CEACAM-1、CEACAM-3及/或CEACAM-5)、LAG3、VISTA、BTLA、TIGIT、LAIR1、CD160、2B4、CD80、CD86、B7-H3 (CD276)、B7-H4 (VTCN1)、HVEM (TNFRSF14或CD270)、KIR、A2aR、I類MHC、II類MHC、GAL9、腺苷及TGF β)之源自CRISPR及Cas之系統。

CRISPR/Cas系統及其用途闡述於例如於2015年3月13日提出申請之國際公開案WO2015/142675之第651-658段中，該公開案係全文以引用方式併入本文中。

抑制TCR及/或HLA之TALEN

「TALEN」或「針對HLA及/或TCR之TALEN」或「抑制HLA及/或

TCR之TALEN」係指細胞(例如T細胞)中之轉錄活化劑樣效應物核酸酶，其係可用於編輯HLA及/或TCR基因及/或本文所述之抑制性分子(例如PD1、PD-L1、PD-L2、CTLA4、TIM3、CEACAM (例如CEACAM-1、CEACAM-3及/或CEACAM-5)、LAG3、VISTA、BTLA、TIGIT、LAIR1、CD160、2B4、CD80、CD86、B7-H3 (CD276)、B7-H4 (VTCN1)、HVEM (TNFRSF14或CD270)、KIR、A2aR、I類MHC、II類MHC、GAL9、腺苷及TGF β)之人工核酸酶。

TALEN及其用途闡述於例如於2015年3月13日提出申請之國際公開案WO2015/142675之第659-665段中，該公開案係全文以引用方式併入本文中。

抑制HLA及/或TCR之鋅指核酸酶

「ZFN」或「鋅指核酸酶」或「針對HLA及/或TCR之ZFN」或「抑制HLA及/或TCR之ZFN」係指細胞(例如T細胞)中之鋅指核酸酶，其係可用於編輯HLA及/或TCR基因及/或本文所述之抑制性分子(例如PD1、PD-L1、PD-L2、CTLA4、TIM3、CEACAM (例如CEACAM-1、CEACAM-3及/或CEACAM-5)、LAG3、VISTA、BTLA、TIGIT、LAIR1、CD160、2B4、CD80、CD86、B7-H3 (CD276)、B7-H4 (VTCN1)、HVEM (TNFRSF14或CD270)、KIR、A2aR、I類MHC、II類MHC、GAL9、腺苷及TGF β)之人工核酸酶。

ZFN及其用途闡述於例如於2015年3月13日提出申請之國際公開案WO2015/142675之第666-671段中，該公開案係全文以引用方式併入本文中。

端粒酶表現

儘管不希望受限於任何具體理論，但在一些實施例中，治療性T細胞在患者中具有短期持久性，此乃因T細胞中之端粒縮短；因此，用端粒酶基因轉染可延長T細胞之端粒且改良T細胞在患者中之持久性。參見Carl June,「Adoptive T cell therapy for cancer in the clinic」, Journal of Clinical Investigation, 117:1466-1476 (2007)。因此，在實施例中，免疫效應細胞(例如T細胞)異位表現端粒酶亞單位，例如端粒酶之催化亞單位，例如TERT，例如hTERT。在一些態樣中，本發明提供產生CAR表現細胞之方法，其包含使細胞與編碼端粒酶亞單位(例如端粒酶之催化亞單位，例如TERT，例如hTERT)之核酸接觸。細胞可在與編碼CAR之構築體接觸之前、同時或之後與核酸接觸。

在一態樣中，本發明之特徵在於製備免疫效應細胞(例如T細胞、NK細胞)群體之方法。在實施例中，該方法包含：提供免疫效應細胞(例如T細胞或NK細胞)群體，使免疫效應細胞群體與編碼CAR之核酸接觸；及在容許CAR及端粒酶表現之條件下，使免疫效應細胞群體與編碼端粒酶亞單位(例如hTERT)之核酸接觸。

在實施例中，編碼端粒酶亞單位之核酸係DNA。在實施例中，編碼端粒酶亞單位之核酸包含能夠驅動端粒酶亞單位表現之啟動子。

在實施例中，hTERT具有如以SEQ ID NO: 135提供之基因庫蛋白ID AAC51724.1之胺基酸序列(Meyerson等人，「hEST2, the Putative Human Telomerase Catalytic Subunit Gene, Is Up-Regulated in Tumor Cells and during Immortalization」 Cell，第90卷，第4期，1997年8月22日，第785-795頁)。

在實施例中，hTERT具有與SEQ ID NO: 135之序列至少80%、

85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%一致之序列。在實施例中，hTERT具有SEQ ID NO: 135之序列。在實施例中，hTERT在N末端、C末端或二者處包含缺失(例如不超過5個、10個、15個、20個或30個胺基酸之缺失)。在實施例中，hTERT在N末端、C末端或二者處包含轉基因胺基酸序列(例如不超過5個、10個、15個、20個或30個胺基酸之轉基因胺基酸序列)。

在實施例中，hTERT係由如以SEQ ID NO: 136提供之基因庫登錄號AF018167之核酸序列編碼(Meyerson等人，「hEST2, the Putative Human Telomerase Catalytic Subunit Gene, Is Up-Regulated in Tumor Cells and during Immortalization」 Cell，第90卷，第4期，1997年8月22日，第785-795頁)。

在實施例中，hTERT係由具有與SEQ ID NO: 136之序列至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%一致之序列之核酸編碼。在實施例中，hTERT係由SEQ ID NO: 136之核酸編碼。

免疫效應細胞(例如T細胞)之活化及擴增

免疫效應細胞(例如T細胞)通常可使用如例如以下專利中所述之方法活化及擴增：美國專利6,352,694；6,534,055；6,905,680；6,692,964；5,858,358；6,887,466；6,905,681；7,144,575；7,067,318；7,172,869；7,232,566；7,175,843；5,883,223；6,905,874；6,797,514；6,867,041；及美國專利申請公開案第20060121005號。

通常，免疫效應細胞(例如T調控細胞)群體可藉由與表面接觸來擴增，該表面具有附接至其之刺激CD3/TCR複合體相關信號之藥劑及刺激免疫效應細胞(例如T細胞)表面上之共刺激分子之配體。具體而言，T細胞

群體可如本文所述來刺激，例如藉由與固定在表面上之抗CD3抗體或其抗原結合片段或抗CD2抗體接觸，或藉由與蛋白激酶C活化劑(例如苔蘚蟲素(bryostatin))以及鈣離子載體接觸來刺激。對於T細胞表面上輔助分子之共刺激，使用結合輔助分子之配體。舉例而言，可在適於刺激T細胞增殖之條件下使T細胞群體與抗CD3抗體及抗CD28抗體接觸。為刺激CD4+ T細胞或CD8+ T細胞增殖，使用抗CD3抗體及抗CD28抗體。抗CD28抗體之實例包括9.3、B-T3、XR-CD28 (Diaclone, Besançon, France)，其可與業內通常已知之其他方法同樣使用(Berg等人，Transplant Proc. 30(8):3975-3977, 1998；Haanen等人，J. Exp. Med. 190(9):13191328, 1999；Garland等人，J. Immunol Meth. 227(1-2):53-63, 1999)。

在某些態樣中，針對T細胞之主要刺激信號及共刺激信號可藉由不同方案來提供。舉例而言，提供每一信號之藥劑可在溶液中或偶合至表面。當偶合至表面時，該等藥劑可偶合至相同表面(即呈「順式」形式)或偶合至單獨表面(即呈「反式」形式)。或者，一種藥劑可偶合至表面且另一藥劑在溶液中。在一態樣中，提供共刺激信號之藥劑結合至細胞表面，且提供初級活化信號之藥劑在溶液中或偶合至表面。在某些態樣中，兩種藥劑皆可在溶液中。在一態樣中，藥劑可呈可溶形式，且然後與表面交聯，例如表現Fc受體之細胞或抗體或將結合至該等藥劑之其他結合劑。就此而言，參見例如美國專利申請公開案20040101519號及第20060034810號，該等公開案係關於預期用於活化及擴增本發明T細胞之人工抗原呈遞細胞(aAPC)。

在一態樣中，將兩種藥劑固定在珠粒上，固定在同一珠粒上(即「順式」)，或固定在單獨珠粒上(即「反式」)。舉例而言，提供初級活化信

號之藥劑係抗CD3抗體或其抗原結合片段，且提供共刺激信號之藥劑係抗CD28抗體或其抗原結合片段；且兩種藥劑以等效分子量共固定至同一珠粒。在一態樣中，使用結合至用於CD4+ T細胞擴增及T細胞生長之珠粒之每一抗體的1:1比率。在本發明之某些態樣中，使用結合至珠粒之抗CD3:CD28抗體之比率，使得與利用1:1比率觀察到之擴增相比，觀察到T細胞擴增增加。在一具體態樣中，與利用1:1比率觀察到之擴增相比，觀察到約1至約3倍的增加。在一態樣中，結合至珠粒之CD3:CD28抗體之比率介於100:1至1:100及其間之所有整數值範圍內。在本發明之一態樣中，多於抗CD3抗體之抗CD28抗體結合至粒子，即CD3:CD28之比率小於1。在本發明之某些態樣中，結合至珠粒之抗CD28抗體對抗CD3抗體之比率大於2:1。在一具體態樣中，使用結合至珠粒之抗體之1:100 CD3:CD28比率。在一態樣中，使用結合至珠粒之抗體之1:75 CD3:CD28比率。在另一態樣中，使用結合至珠粒之抗體之1:50 CD3:CD28比率。在一態樣中，使用結合至珠粒之抗體之1:30 CD3:CD28比率。在一較佳態樣中，使用結合至珠粒之抗體之1:10 CD3:CD28比率。在一態樣中，使用結合至珠粒之抗體之1:3 CD3:CD28比率。在另一態樣中，使用結合至珠粒之抗體之3:1 CD3:CD28比率。

可使用1:500至500:1及其間之任何整數值之粒子對細胞之比率來刺激T細胞或其他靶細胞。如熟習此項技術者可容易地瞭解，粒子對細胞之比率可端視粒子相對於靶細胞之大小而定。舉例而言，大小較小之珠粒僅可結合少數細胞，而較大珠粒可結合許多細胞。在某些態樣中，細胞對粒子之比率介於1:100至100:1及其間之任何整數值範圍內，且在其他態樣中，該比率包含1:9至9:1及其間之任何整數值，其亦可用於刺激T細胞。

產生T細胞刺激之抗CD3偶合粒子及抗CD28偶合粒子對T細胞之比率可如上文所述而變化，然而某些較佳值包括1:100、1:50、1:40、1:30、1:20、1:10、1:9、1:8、1:7、1:6、1:5、1:4、1:3、1:2、1:1、2:1、3:1、4:1、5:1、6:1、7:1、8:1、9:1、10:1及15:1，其中一個較佳比率為至少1:1粒子/T細胞。在一態樣中，使用粒子對細胞1:1或更小之比率。在一個具體態樣中，較佳粒子:細胞比率為1:5。在其他態樣中，粒子對細胞之比率可端視刺激時間而變化。舉例而言，在一態樣中，在第一天時粒子對細胞之比率為1:1至10:1，且每天或每隔一天此後保持10天以1:1至1:10之最終比率(基於添加時間之細胞計數)將其他粒子添加至細胞中。在一個具體態樣中，在第一天刺激時粒子對細胞之比率為1:1，且在第三天及第五天刺激時調節至1:5。在一態樣中，在第一天時每天或每隔一天基於1:1之最終比率添加粒子，且在第三天及第五天刺激時基於1:5添加。在一態樣中，在第一天刺激時粒子對細胞之比率為2:1，且在第三天及第五天刺激時調節至1:10。在一態樣中，在第一天時每天或每隔一天基於1:1之最終比率添加粒子，且在第三天及第五天刺激時基於1:10添加。熟習此項技術者將瞭解，多個其他比率可適用於本發明中。具體而言，比率將端視粒子大小以及細胞大小及類型而變化。在一態樣中，在第一天時所用最典型比率為約1:1、2:1及3:1。

在本發明之其他態樣中，組合細胞(例如T細胞)與藥劑包覆之珠粒，隨後分離珠粒與細胞，且然後培養細胞。在替代態樣中，在培養之前，不分離藥劑包覆之珠粒與細胞但一起培養。在另一態樣中，首先藉由施加力(例如磁力)對珠粒及細胞進行濃縮，從而增加細胞表面標記物之連接，由此誘導細胞刺激。

舉例而言，可藉由使抗CD3及抗CD28所附接之順磁珠粒(3×28珠粒)與T細胞接觸來連接細胞表面蛋白。在一態樣中，於緩衝液(例如PBS (不含諸如鈣及鎂等二價陽離子))中組合細胞(例如10^4至10^9個T細胞)與珠粒(例如DYNABEADS® M-450 CD3/CD28 T順磁珠粒，比率為1:1)。而且，熟習此項技術者可容易地瞭解，可使用任一細胞濃度。舉例而言，在樣品中靶細胞可極其稀少且僅佔樣品的0.01%或全部樣品(即100%)可包含所關注靶細胞。因此，任何細胞數目皆在本發明背景內。在某些態樣中，可期望顯著減小其中粒子及細胞混合在一起之體積(即增加細胞之濃度)，以確保細胞與粒子之最大接觸。舉例而言，在一態樣中，使用約20億個細胞/ml之濃度。在一態樣中，使用大於100百萬個細胞/ml。在另一態樣中，使用10百萬、15百萬、20百萬、25百萬、30百萬、35百萬、40百萬、45百萬或50百萬個細胞/ml之細胞濃度。在另一態樣中，使用75百萬、80百萬、85百萬、90百萬、95百萬或100百萬個細胞/ml之細胞濃度。在其他態樣中，可使用125百萬或150百萬個細胞/ml之濃度。利用高濃度可增加細胞產率、細胞活化及細胞擴增。此外，使用高細胞濃度可更有效地捕獲可弱表現所關注靶抗原之細胞，例如CD28陰性T細胞。在某些態樣中，該等細胞群體可具有治療價值且將期望獲得。舉例而言，利用高濃度之細胞可更有效地選擇通常具有較弱CD28表現之CD8+ T細胞。

在一個實施例中，經編碼CAR (例如本文所述之CAR)之核酸轉導之細胞係例如藉由本文所述之方法擴增。在一個實施例中，使細胞在培養物中擴增若干小時(例如約2小時、3小時、4小時、5小時、6小時、7小時、8小時、9小時、10小時、15小時、18小時、21小時)至約14天(例如1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天或

14天)之時段。在一個實施例中，使細胞擴增4至9天之時段。在一個實施例中，使細胞擴增8天或更短(例如7天、6天或5天)之時段。在一個實施例中，使細胞(例如本文所述之CAR表現細胞)在培養物中擴增5天，且在相同培養條件下所得細胞比在培養物中擴增9天之相同細胞更強效。可藉由例如多種T細胞功能(例如增殖、靶細胞殺死、細胞介素產生、活化、遷移或其組合)來定義功效。在一個實施例中，在抗原刺激後與在相同培養條件下在培養物中擴增9天之相同細胞相比，擴增5天之細胞(例如本文所述之CAR表現細胞)展示細胞倍增增加至少一倍、兩倍、三倍或四倍。在一個實施例中，使細胞(例如表現本文所述CAR之細胞)在培養物中擴增5天，且與在相同培養條件下在培養物中擴增9天之相同細胞相比，所得細胞展現較高的促發炎細胞介素產生(例如IFN-γ及/或GM-CSF含量)。在一個實施例中，與在相同培養條件下在培養物中擴增9天之相同細胞相比，擴增5天之細胞(例如本文所述之CAR表現細胞)展示促發炎細胞介素產生(例如IFN-γ及/或GM-CSF含量)增加至少一倍、兩倍、三倍、四倍、五倍、十倍或更大(以pg/ml表示)。

在本發明之一態樣中，可將混合物培養若干小時(約3小時)至約14天或其間之任何小時整數值。在一態樣中，可將混合物培養21天。在本發明之一態樣中，將珠粒及T細胞一起培養約8天。在一態樣中，將珠粒及T細胞一起培養2-3天。若干刺激週期亦可能合意，使得T細胞之培養時間可為60天或更長。適用於T細胞培養之條件包括可含有增殖及活力所需因子之適宜培養基(例如最小必需培養基或RPMI培養基1640或X-vivo 15 (Lonza))，該等因子包括血清(例如胎牛或人類血清)、介白素-2 (IL-2)、胰島素、IFN-γ、IL-4、IL-7、GM-CSF、IL-10、IL-12、IL-15、TGFβ

及TNF-α或熟習此項技術者已知用於細胞生長之任何其他添加劑。用於細胞生長之其他添加劑包括(但不限於)表面活性劑、人血漿蛋白粉及還原劑(例如N-乙醯基-半胱胺酸及2-巰基乙醇)。培養基可包括RPMI 1640、AIM-V、DMEM、MEM、α-MEM、F-12、X-Vivo 15及X-Vivo 20，最佳者含有所添加胺基酸、丙酮酸鈉及維生素，不含血清或補充有適量血清(或血漿)或所定義之激素群及/或對於T細胞生長及擴增足夠之細胞介素量。抗生素(例如青黴素(penicillin)及鏈黴素(streptomycin))僅包括於實驗培養物而非欲輸注至個體中之細胞培養物中。將靶細胞維持在支持生長所需之條件下，例如適宜溫度(例如37℃)及氣氛(例如空氣加5% CO_2)。

在一個實施例中，在包括一或多種介白素之適宜培養基(例如本文所述之培養基)中擴增細胞，該等介白素使細胞在14天擴增時段內增加至少200倍(例如200倍、250倍、300倍、350倍)，例如如藉由本文所述之方法(例如流式細胞術)所量測。在一個實施例中，在IL-15及/或IL-7 (例如IL-15及IL-7)存在下擴增細胞。

在實施例中，擴增本文所述細胞(例如CAR表現細胞，例如CD19 CAR表現細胞，例如本文所述之CD19 CAR表現細胞，例如CTL-019)之方法(例如離體擴增)包含使細胞與PD-1抑制劑(例如本文所述之PD-1抑制劑，例如本文所述之抗PD-1抗體分子，例如PDR-001)接觸。

在實施例中，本文所述之方法(例如CAR表現細胞製造方法)包含例如利用抗CD25抗體或其片段或CD25結合配體IL-2自細胞群體移除T調控細胞(例如CD25+ T細胞)。自細胞群體移除T調控細胞(例如CD25+ T細胞)之方法闡述於本文中。在實施例中，該等方法(例如製造方法)進一步包含使細胞群體(例如其中已清除T調控細胞(例如CD25+ T細胞)之細胞群

體；或先前已接觸抗CD25抗體其片段或CD25結合配體之細胞群體)與IL-15及/或IL-7接觸。舉例而言，在IL-15及/或IL-7存在下擴增細胞群體(例如先前已接觸抗CD25抗體、其片段或CD25結合配體之細胞群體)。

在實施例中，本文所述之方法(例如CAR表現細胞製造方法)包含使細胞(例如CAR表現細胞，例如CD19 CAR表現細胞，例如本文所述之CD19 CAR表現細胞，例如CTL-019)與PD-1抑制劑(例如本文所述之PD-1抑制劑，例如本文所述之抗PD-1抗體分子，例如PDR-001)接觸。

在一些實施例中，在例如離體製造CAR表現細胞期間，使本文所述之CAR表現細胞與包含介白素-15 (IL-15)多肽、介白素-15受體α (IL-15Ra)多肽或IL-15多肽及IL-15Ra多肽二者之組合(例如hetIL-15)的組合物接觸。在實施例中，在例如離體製造CAR表現細胞期間，使本文所述之CAR表現細胞與包含IL-15多肽之組合物接觸。在實施例中，在例如離體製造CAR表現細胞期間，使本文所述之CAR表現細胞與包含IL-15多肽及IL-15 Ra多肽二者之組合的組合物接觸。在實施例中，在例如離體製造CAR表現細胞期間，使本文所述之CAR表現細胞與包含hetIL-15之組合物接觸。

在一個實施例中，在離體擴增期間，使本文所述之CAR表現細胞與包含hetIL-15之組合物接觸。在實施例中，在離體擴增期間，使本文所述之CAR表現細胞與包含IL-15多肽之組合物接觸。在實施例中，在離體擴增期間，使本文所述之CAR表現細胞與包含IL-15多肽及IL-15Ra多肽二者之組合物接觸。在一個實施例中，接觸使淋巴球亞群(例如CD8+ T細胞)存活並增殖。

在一個實施例中，在包含血清之培養基中培養(例如擴增、模擬及/或

轉導)細胞。血清可為例如人類AB血清(hAB)。在一些實施例中，hAB血清係以約2%、約5%、約2%-3%、約3%-4%、約4%-5%或約2%-5%存在。2%及5%血清係各自適於容許T細胞多倍擴增之量。此外，如Smith等人，「Ex vivo expansion of human T cells for adoptive immunotherapy using the novel Xeno-free CTS Immune Cell Serum Replacement」Clinical & Translational Immunology (2015) 4, e31; doi:10.1038/cti.2014.31中所展示，含有2%人類AB血清之培養基適於T細胞之離體擴增。

已暴露於多個刺激時間之T細胞可展現不同特徵。舉例而言，典型血液或血球分離之末梢血單核細胞產品具有大於細胞毒性或阻抑T細胞群體(TC、CD8+)之輔助T細胞群體(TH、CD4+)。藉由刺激CD3及CD28受體之T細胞離體擴增產生在約第8-9天之前主要由TH細胞組成、而在約第8-9天之後T細胞群體包含日益增加之TC細胞群體的T細胞群體。因此，端視治療之目的，向個體輸注主要包含TH細胞之T細胞群體可能有利。類似地，若已分離TC細胞之抗原特異性亞組，則在較大程度上擴增此亞組可能有益。

此外，除CD4及CD8標記物外，其他表型標記物顯著變化，但在很大程度上在細胞擴增過程期間可再生。因此，該可再生性使得可針對特定目的來調適活化T細胞產物。

在一些實施例中，可基於例如CCL20、GM-CSF、IFNγ、IL-10、IL-13、IL-17a、IL-2、IL-21、IL-4、IL-5、IL-6、IL-9、TNFα及/或其組合中之一或多者之蛋白質表現量來選擇經編碼CAR (例如本文所述之CAR)之核酸轉導之細胞用於投與。在一些實施例中，可基於例如

CCL20、IL-17a、IL-6及其組合之蛋白質表現量來選擇經編碼CAR (例如本文所述之CAR)之核酸轉導之細胞用於投與。

此外，除CD4及CD8標記物外，其他表型標記物顯著變化，但在很大程度上在細胞擴增過程期間可再生。因此，該可再生性使得可針對特定目的來調適活化T細胞產物。

構築CAR (例如CD19 CAR)後，可立即使用多種分析來評估分子之活性，例如(但不限於)在抗原刺激後使T細胞擴增之能力、在再刺激不存在下持續T細胞擴增之能力、及適宜活體外及動物模型中之抗癌活性。評估CAR (例如CD19 CAR)之效應之分析闡述於例如於2014年12月19日提出申請之國際公開案WO2015/090230之第[0417] - [00423]段中，該公開案係全文以引用方式併入本文中。

CAR細胞群體

在另一態樣中，本發明提供CAR表現細胞群體，例如CD19 CAR表現細胞群體。在一些實施例中，CAR表現細胞群體包含表現不同CAR之細胞之混合物。

舉例而言，在一個實施例中，CAR表現細胞群體可包括第一細胞，其表現具有本文所述抗CD19結合結構域之CAR；及第二細胞，其表現具有不同抗CD19結合結構域(例如本文所述不同於第一細胞所表現之CAR之抗CD19結合結構域的抗CD19結合結構域)之CAR。

作為另一實例，CAR表現細胞群體可包括第一細胞，其表現包括抗CD19結合結構域(例如如本文所述)之CAR；及第二細胞，其表現包括針對除CD19外之靶(例如除CD19外之B細胞抗原，例如CD10、CD20、CD22、CD34、CD123、FLT-3、ROR1、CD79b、CD179b或CD79a)之

抗原結合結構域之CAR。在一個實施例中，CAR表現細胞群體包括例如第一細胞，其表現包括初級細胞內信號傳導結構域之CAR；及第二細胞，其表現包括次級信號傳導結構域之CAR。

在一個實施例中，CAR表現細胞群體可包括第一細胞，其表現包括抗CD19結合結構域之CAR；及第二細胞，其表現包括靶向(例如特異性結合)在B細胞上表現之抗原或B細胞抗原之抗原結合結構域之CAR。在一個實施例中，B細胞抗原係CD19，例如其中第一細胞及第二細胞表現不同的CD19 CAR。在另一實施例中，B細胞抗原係除CD19外之抗原，例如CD10、CD20、CD22、CD34、CD123、FLT-3、ROR1、CD79b、CD179b或CD79a。

在另一態樣中，本發明提供細胞群體，其中該群體中之至少一個細胞表現具有本文所述抗CD19結合結構域之CAR，及表現另一藥劑(例如增強CAR表現細胞之活性或功能之藥劑)之第二細胞。舉例而言，在一個實施例中，藥劑可為調節或調控(例如抑制) T細胞功能之藥劑。在一些實施例中，調節或調控T細胞功能之分子係抑制性分子，例如本文所述之藥劑。在一些實施例中，抑制性分子可例如降低CAR表現細胞引起免疫效應物反應之能力。抑制性分子之實例包括PD1、PD-L1、CTLA4、TIM3、LAG3、VISTA、BTLA、TIGIT、LAIR1、CD160、2B4、CD80、CD86、B7-H3 (CD276)、B7-H4 (VTCN1)、HVEM (TNFRSF14 或CD270)、KIR、A2aR、I類MHC、II類MHC、GAL9、腺苷或TGF β。在一個實施例中，抑制抑制性分子之藥劑包含例如抑制性分子之與向細胞提供正信號之第二多肽(例如本文所述之細胞內信號傳導結構域)締合之第一多肽。在一個實施例中，藥劑包含例如PD1、PD-L1、CTLA4、TIM3、

LAG3、VISTA、BTLA、TIGIT、LAIR1、CD160、2B4、CD80、CD86、B7-H3 (CD276)、B7-H4 (VTCN1)、HVEM (TNFRSF14或CD270)、KIR、A2aR、I類MHC、II類MHC、GAL9、腺苷或TGF β之抑制性分子或該等分子中任一者之片段(例如該等分子中任一者之細胞外結構域之至少一部分)的第一多肽，及為本文所述之細胞內信號傳導結構域(例如包含共刺激結構域(例如4-1BB、CD27、CD28或ICOS，例如如本文所述)及/或初級信號傳導結構域(例如本文所述之CD3ζ信號傳導結構域)之第二多肽。在一個實施例中，藥劑包含PD1或其片段(例如PD1之細胞外結構域之至少一部分)之第一多肽，及本文所述之細胞內信號傳導結構域(例如本文所述之CD28信號傳導結構域及/或本文所述之CD3ζ信號傳導結構域)之第二多肽。

在一態樣中，本發明提供方法，其包含投與CAR表現細胞群體(例如CART細胞，例如表現不同CAR之細胞之混合物)與另一藥劑(例如PD-1抑制劑，例如本文所述之PD-1抑制劑)之組合。在另一態樣中，本發明提供方法，其包含投與細胞群體(其中群體中之至少一個細胞表現具有如本文所述抗CD19結合結構域之CAR)及表現另一藥劑(例如增強CAR表現細胞之活性或適合度之藥劑)之第二細胞，與另一藥劑(例如PD-1抑制劑，例如本文所述之PD-1抑制劑)之組合。

PD-1抑制劑

免疫系統能夠識別且消除腫瘤細胞；然而，腫瘤可利用多條策略來避開免疫性。阻斷免疫檢查點係一種活化或再活化治療性抗腫瘤免疫性之方式。PD-1係實例性免疫檢查點分子。

PD-1係例如在活化$CD4^+$及$CD8^+$ T細胞、T_{regs}及B細胞上表現之

CD28/CTLA-4家族成員。參見例如Agata等人，1996 *Int. Immunol* 8:765-75。PD-1係CD28受體家族之抑制性成員，該家族亦包括CD28、CTLA-4、ICOS及BTLA。PD-1負調控效應T細胞信號傳導及功能。PD-1係在腫瘤浸潤T細胞上誘導，且可引起功能耗竭或功能障礙(Keir等人(2008) *Annu. Rev. Immunol.* 26:677-704；Pardoll等人(2012) *Nat Rev Cancer* 12(4):252-64)。PD-1在結合至其兩個配體程式化死亡-配體1 (PD-L1)或程式化死亡-配體2 (PD-L2)中之任一者時遞送共抑制性信號。已展示PD-L1及PD-L2在結合至PD-1時下調T細胞活化(Freeman等人，2000 J Exp Med 192:1027-34；Latchman等人，2001 Nat Immunol 2:261-8；Carter等人，2002 Eur J Immunol 32:634-43)。PD-L1在多個細胞類型上表現，該等類型包括T細胞、天然殺手(NK)細胞、巨噬細胞、樹突細胞(DC)、B細胞、上皮細胞、血管內皮細胞以及許多類型之腫瘤。PD-L1在人類癌症中較為豐富(Dong等人，2003 J Mol Med 81:281-7；Blank等人，2005 Cancer Immunol. Immunother 54:307-314；Konishi等人，2004 Clin Cancer Res 10:5094)，且鼠類及人類腫瘤上PD-L1之高表現與多種癌症之較差臨床結果相關(Keir等人(2008) *Annu. Rev. Immunol.* 26:677-704；Pardoll等人(2012) *Nat Rev Cancer* 12(4):252-64)。PD-L2係在樹突細胞、巨噬細胞及一些腫瘤上表現。阻斷PD-1路徑已在臨床前及臨床上經驗證用於癌症免疫療法。免疫阻抑可藉由抑制PD-1與PD-L1之局部相互作用來逆轉。臨床前及臨床研究二者已展示抗PD-1阻斷可恢復效應T細胞之活性且引起穩健的抗腫瘤反應。舉例而言，阻斷PD-1路徑可恢復耗竭的/功能障礙效應T細胞功能(例如增殖、IFN-γ分泌或細胞溶解功能)及/或抑制T_{reg}細胞功能(Keir等人(2008) *Annu. Rev. Immunol.* 26:677-

704；Pardoll等人(2012) *Nat Rev Cancer* 12(4):252-64)。阻斷PD-1路徑可受抗體、其抗原結合片段、免疫黏附素、融合蛋白或PD-1、PD-L1及/或PD-L2之寡肽的影響。

針對PD-1之抗體分子

在一個實施例中，PD-1抑制劑係抗PD-1抗體分子，如於2015年7月30日提出申請之標題為「Antibody Molecules to PD-1 and Uses Thereof」之US 2015/0210769中所述，該專利係全文以引用方式併入本文中。

在一些實施例中，抗PD-1抗體分子(例如經分離或重組抗體分子)具有以下性質中之一或多者：

(i) 以高親和力，例如以至少約10^7 M^{-1}、通常約10^8 M^{-1}、且更通常約10^9 M^{-1}至10^{10} M^{-1}或更強之親和力常數結合至PD-1，例如人類PD-1；

(ii) 實質上不與CD28、CTLA-4、ICOS或BTLA結合；

(iii) 抑制或降低PD-1與PD-1配體(例如PD-L1或PD-L2或二者)之結合；

(iv) 特異性結合至PD-1上之表位，例如與鼠類單株抗體BAP049或嵌合抗體BAP049 (例如BAP049-chi或BAP049-chi-Y)所識別之表位相同或相似之表位；

(v) 展示與以下中之任一者相同或相似之結合親和力或特異性或二者皆有：BAP049-hum01、BAP049-hum02、BAP049-hum03、BAP049-hum04、BAP049-hum05、BAP049-hum06、BAP049-hum07、BAP049-hum08、BAP049-hum09、BAP049-hum10、BAP049-hum11、BAP049-hum12、BAP049-hum13、BAP049-hum14、BAP049-hum15、BAP049-

hum16、BAP049-純系-A、BAP049-純系-B、BAP049-純系-C、BAP049-純系-D或BAP049-純系-E；

(vi) 展示與表6中所述之抗體分子(例如重鏈可變區及輕鏈可變區)相同或相似之結合親和力或特異性或二者皆有；

(vii) 展示與具有表6中所展示胺基酸序列之抗體分子(例如重鏈可變區及輕鏈可變區)相同或相似之結合親和力或特異性或二者皆有；

(viii) 展示與由表6中所展示之核苷酸序列編碼之抗體分子(例如重鏈可變區及輕鏈可變區)相同或相似之結合親和力或特異性或二者皆有；

(ix) 抑制(例如競爭性抑制)第二抗體分子與PD-1之結合，其中第二抗體分子係本文所述之抗體分子，例如選自例如以下中之任一者之抗體分子：BAP049-hum01、BAP049-hum02、BAP049-hum03、BAP049-hum04、BAP049-hum05、BAP049-hum06、BAP049-hum07、BAP049-hum08、BAP049-hum09、BAP049-hum10、BAP049-hum11、BAP049-hum12、BAP049-hum13、BAP049-hum14、BAP049-hum15、BAP049-hum16、BAP049-純系-A、BAP049-純系-B、BAP049-純系-C、BAP049-純系-D或BAP049-純系-E；

(x) 與針對PD-1之第二抗體分子結合相同或重疊之表位，其中第二抗體分子係本文所述之抗體分子，例如選自例如以下中之任一者之抗體分子：BAP049-hum01、BAP049-hum02、BAP049-hum03、BAP049-hum04、BAP049-hum05、BAP049-hum06、BAP049-hum07、BAP049-hum08、BAP049-hum09、BAP049-hum10、BAP049-hum11、BAP049-hum12、BAP049-hum13、BAP049-hum14、BAP049-hum15、BAP049-hum16、BAP049-純系-A、BAP049-純系-B、BAP049-純系-C、

BAP049-純系-D或BAP049-純系-E；

(xi) 與針對PD-1之第二抗體分子競爭結合及/或結合相同表位，其中第二抗體分子係本文所述之抗體分子，例如選自例如以下中之任一者之抗體分子：BAP049-hum01、BAP049-hum02、BAP049-hum03、BAP049-hum04、BAP049-hum05、BAP049-hum06、BAP049-hum07、BAP049-hum08、BAP049-hum09、BAP049-hum10、BAP049-hum11、BAP049-hum12、BAP049-hum13、BAP049-hum14、BAP049-hum15、BAP049-hum16、BAP049-純系-A、BAP049-純系-B、BAP049-純系-C、BAP049-純系-D或BAP049-純系-E；

(xii) 具有本文所述抗體分子，例如選自例如以下中之任一者之抗體分子之一或多種生物性質：BAP049-hum01、BAP049-hum02、BAP049-hum03、BAP049-hum04、BAP049-hum05、BAP049-hum06、BAP049-hum07、BAP049-hum08、BAP049-hum09、BAP049-hum10、BAP049-hum11、BAP049-hum12、BAP049-hum13、BAP049-hum14、BAP049-hum15、BAP049-hum16、BAP049-純系-A、BAP049-純系-B、BAP049-純系-C、BAP049-純系-D或BAP049-純系-E；

(xiii) 具有本文所述抗體分子，例如選自例如以下中之任一者之抗體分子之一或多種藥物動力學性質：BAP049-hum01、BAP049-hum02、BAP049-hum03、BAP049-hum04、BAP049-hum05、BAP049-hum06、BAP049-hum07、BAP049-hum08、BAP049-hum09、BAP049-hum10、BAP049-hum11、BAP049-hum12、BAP049-hum13、BAP049-hum14、BAP049-hum15、BAP049-hum16、BAP049-純系-A、BAP049-純系-B、BAP049-純系-C、BAP049-純系-D或BAP049-純系-E；

(xiv) 抑制PD-1之一或多種活性，例如引起以下中之一或多者：增加腫瘤浸潤淋巴球、增加T細胞受體介導之增殖或減少癌細胞之免疫逃避；

(xv) 結合人類PD-1且與食蟹猴PD-1交叉反應；

(xvi) 結合至PD-1之C鏈、CC'環、C'鏈或FG環或PD-1之C鏈、CC'環、C'鏈或FG環中兩者、三者或所有之組合內的一或多個殘基，例如其中使用ELISA或Biacore分析該結合；或

(xvii) 具有比VH區貢獻與PD-1更多結合之VL區。

在一些實施例中，抗體分子以高親和力，例如以約等於鼠類或嵌合抗PD-1抗體分子，例如本文所述鼠類或嵌合抗PD-1抗體分子之K_D或比其高或低至少約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%或90%的K_D結合至PD-1。在一些實施例中，鼠類或嵌合抗PD-1抗體分子之K_D小於約0.4 nM、0.3 nM、0.2 nM、0.1 nM或0.05 nM，例如藉由Biacore方法所量測。在一些實施例中，鼠類或嵌合抗PD-1抗體分子之K_D小於約0.2 nM，例如約0.135 nM。在其他實施例中，鼠類或嵌合抗PD-1抗體分子之K_D小於約10 nM、5 nM、3 nM、2 nM或1 nM，例如藉由表現PD-1之細胞(例如300.19細胞)上之結合所量測。在一些實施例中，鼠類或嵌合抗PD-1抗體分子之K_D小於約5 nM，例如約4.60 nM (或約0.69 μg/mL)。

在一些實施例中，抗PD-1抗體分子以慢於1×10^{-4} s^{-1}、5×10^{-5} s^{-1}或1×10^{-5} s^{-1} (例如約1.65×10^{-5} s^{-1})之$K_{解離}$結合至PD-1。在一些實施例中，抗PD-1抗體分子以快於1×10^{4} $M^{-1}s^{-1}$、5×10^{4} $M^{-1}s^{-1}$、1×10^{5} $M^{-1}s^{-1}$或5×10^{5} $M^{-1}s^{-1}$ (例如約1.23×10^{5} $M^{-1}s^{-1}$)之$K_{締合}$結合至PD-1。

在一些實施例中，抗體分子之表現量高於鼠類或嵌合抗體分子，例如本文所述鼠類或嵌合抗PD-1抗體分子之表現量，例如比該表現量高至

少約0.5倍、1倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍或10倍。在一些實施例中，抗體分子係在CHO細胞中表現。

在一些實施例中，抗PD-1抗體分子降低一或多種PD-1相關活性，且IC_{50} (50%抑制時之濃度)約等於或低於鼠類或嵌合抗PD-1抗體分子，例如本文所述鼠類或嵌合抗PD-1抗體分子之IC_{50}，例如比該IC_{50}低至少約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%或90%。在一些實施例中，鼠類或嵌合抗PD-1抗體分子之IC_{50}小於約6 nM、5 nM、4 nM、3 nM、2 nM或1 nM，例如藉由表現PD-1之細胞(例如300.19細胞)上之結合所量測。在一些實施例中，鼠類或嵌合抗PD-1抗體分子之IC_{50}小於約4 nM，例如約3.40 nM (或約0.51 μg/mL)。在一些實施例中，PD-1相關活性使PD-L1及/或PD-L2與PD-1之結合減少。在一些實施例中，抗PD-1抗體分子結合至由葡萄球菌腸毒素B (SEB)活化之末梢血單核細胞(PBMC)。在其他實施例中，抗PD-1抗體分子增加全血上由SEB活化之IL-2之表現。舉例而言，與使用同型對照(例如IgG4)時IL-2之表現相比，抗PD-1抗體使IL-2之表現增加至少約2倍、3倍、4倍或5倍。

在一些實施例中，抗PD-1抗體分子具有與鼠類或嵌合抗PD-1抗體分子，例如本文所述之鼠類或嵌合抗PD-1抗體分子相比改良之活體內或活體外穩定性，例如至少約0.5倍、1倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍或10倍更穩定。

在一個實施例中，抗PD-1抗體分子係人類化抗體分子，且基於T細胞表位分析具有300至700、400至650、450至600或如本文所述之風險評分之風險評分。

在另一實施例中，抗PD-1抗體分子包含至少一個抗原結合區域，例

如可變區或其抗原結合片段，其來自本文所述抗體，例如選自以下中之任一者之抗體：BAP049-hum01、BAP049-hum02、BAP049-hum03、BAP049-hum04、BAP049-hum05、BAP049-hum06、BAP049-hum07、BAP049-hum08、BAP049-hum09、BAP049-hum10、BAP049-hum11、BAP049-hum12、BAP049-hum13、BAP049-hum14、BAP049-hum15、BAP049-hum16、BAP049-純系-A、BAP049-純系-B、BAP049-純系-C、BAP049-純系-D或BAP049-純系-E；或如表6中所述，或由表6中之核苷酸序列編碼；或與上述序列中之任一者實質上一致(例如至少80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%或更高一致)之序列。

在另一實施例中，抗PD-1抗體分子包含至少一個、兩個、三個或四個可變區，其來自本文所述抗體，例如選自以下中之任一者之抗體：BAP049-hum01、BAP049-hum02、BAP049-hum03、BAP049-hum04、BAP049-hum05、BAP049-hum06、BAP049-hum07、BAP049-hum08、BAP049-hum09、BAP049-hum10、BAP049-hum11、BAP049-hum12、BAP049-hum13、BAP049-hum14、BAP049-hum15、BAP049-hum16、BAP049-純系-A、BAP049-純系-B、BAP049-純系-C、BAP049-純系-D或BAP049-純系-E；或如表6中所述，或由表6中之核苷酸序列編碼；或與上述序列中之任一者實質上一致(例如至少80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%或更高一致)之序列。

在另一實施例中，抗PD-1抗體分子包含至少一或兩個重鏈可變區，其來自本文所述抗體，例如選自以下中之任一者之抗體：BAP049-hum01、BAP049-hum02、BAP049-hum03、BAP049-hum04、BAP049-hum05、BAP049-hum06、BAP049-hum07、BAP049-hum08、BAP049-

hum09、BAP049-hum10、BAP049-hum11、BAP049-hum12、BAP049-hum13、BAP049-hum14、BAP049-hum15、BAP049-hum16、BAP049-純系-A、BAP049-純系-B、BAP049-純系-C、BAP049-純系-D或BAP049-純系-E；或如表6中所述，或由表6中之核苷酸序列編碼；或與上述序列中之任一者實質上一致(例如至少80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%或更高一致)之序列。

在另一實施例中，抗PD-1抗體分子包含至少一或兩個輕鏈可變區，其來自本文所述抗體，例如選自以下中之任一者之抗體：BAP049-hum01、BAP049-hum02、BAP049-hum03、BAP049-hum04、BAP049-hum05、BAP049-hum06、BAP049-hum07、BAP049-hum08、BAP049-hum09、BAP049-hum10、BAP049-hum11、BAP049-hum12、BAP049-hum13、BAP049-hum14、BAP049-hum15、BAP049-hum16、BAP049-純系-A、BAP049-純系-B、BAP049-純系-C、BAP049-純系-D或BAP049-純系-E；或如表6中所述，或由表6中之核苷酸序列編碼；或與上述序列中之任一者實質上一致(例如至少80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%或更高一致)之序列。

在另一實施例中，抗PD-1抗體分子包括IgG4 (例如人類IgG4)之重鏈恆定區。在一個實施例中，人類IgG4包括根據EU編號位置228處之取代(例如Ser至Pro取代)。在另一實施例中，抗PD-1抗體分子包括IgG1 (例如人類IgG1)之重鏈恆定區。在一個實施例中，人類IgG1包括根據EU編號位置297處之取代(例如Asn至Ala取代)。在一個實施例中，人類IgG1包括根據EU編號位置265處之取代、根據EU編號位置329處之取代或二者(例如位置265處之Asp至Ala取代及/或位置329處之Pro至Ala取代)。在一個實

施例中，人類IgG1包括根據EU編號位置234處之取代、根據EU編號位置235處之取代或二者(例如位置234處之Leu至Ala取代及/或位置235處之Leu至Ala取代)。在一個實施例中，重鏈恆定區包含表3中所陳述之胺基序列或與其實質上一致(例如至少80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%或更高一致)之序列。

在另一實施例中，抗PD-1抗體分子包括κ輕鏈恆定區，例如人類κ輕鏈恆定區。在一個實施例中，輕鏈恆定區包含US 2015/0210769A1之表3中所陳述之胺基序列或與其實質上一致(例如至少80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%或更高一致)之序列。

在另一實施例中，抗PD-1抗體分子包括IgG4 (例如人類IgG4)之重鏈恆定區及κ輕鏈恆定區(例如人類κ輕鏈恆定區)，例如包含US 2015/0210769A1之表3中所陳述之胺基序列或與其實質上一致(例如至少80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%或更高一致)之序列的重鏈及輕鏈恆定區。在一個實施例中，人類IgG4包括根據EU編號位置228處之取代(例如Ser至Pro取代)。在另一實施例中，抗PD-1抗體分子包括IgG1 (例如人類IgG1)之重鏈恆定區及κ輕鏈恆定區(例如人類κ輕鏈恆定區)，例如包含US 2015/0210769A1之表3中所陳述之胺基序列或與其實質上一致(例如至少80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%或更高一致)之序列的重鏈及輕鏈恆定區。在一個實施例中，人類IgG1包括根據EU編號位置297處之取代(例如Asn至Ala取代)。在一個實施例中，人類IgG1包括根據EU編號位置265處之取代、根據EU編號位置329處之取代或二者(例如位置265處之Asp至Ala取代及/或位置329處之Pro至Ala取代)。在一個實施例中，人類IgG1包括根據EU編號位置234處之取代、根

據EU編號位置235處之取代或二者(例如位置234處之Leu至Ala取代及/或位置235處之Leu至Ala取代)。

在另一實施例中，抗PD-1抗體分子包括重鏈可變結構域及恆定區、輕鏈可變結構域及恆定區或二者，其包含BAP049-純系-A、BAP049-純系-B、BAP049-純系-C、BAP049-純系-D或BAP049-純系-E之胺基酸序列；或如表6中所述，或由表6中之核苷酸序列編碼；或與上述序列中之任一者實質上一致(例如至少80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%或更高一致)之序列。抗PD-1抗體分子視情況包含來自重鏈、輕鏈或二者之前導序列，如US 2015/0210769A1之表4中所展示；或與其實質上一致之序列。

在另一實施例中，抗PD-1抗體分子包括至少一個、兩個或三個互補決定區(CDR)，其來自本文所述抗體，例如選自以下中之任一者之抗體之重鏈可變區：BAP049-hum01、BAP049-hum02、BAP049-hum03、BAP049-hum04、BAP049-hum05、BAP049-hum06、BAP049-hum07、BAP049-hum08、BAP049-hum09、BAP049-hum10、BAP049-hum11、BAP049-hum12、BAP049-hum13、BAP049-hum14、BAP049-hum15、BAP049-hum16、BAP049-純系-A、BAP049-純系-B、BAP049-純系-C、BAP049-純系-D或BAP049-純系-E；或如表6中所述，或由表6中之核苷酸序列編碼；或與上述序列中之任一者實質上一致(例如至少80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%或更高一致)之序列。

在另一實施例中，抗PD-1抗體分子包括至少一個、兩個或三個CDR(或全部所有CDR)，其來自包含表6中所展示之胺基酸序列或由表6中所展示之核苷酸序列編碼之胺基酸序列的重鏈可變區。在一個實施例中，相對

於表6中所展示之胺基酸或由表6中所展示之核苷酸序列編碼之胺基酸序列，一或多個CDR (或全部所有CDR)具有一個、兩個、三個、四個、五個、六個或更多個變化，例如胺基酸取代或缺失。

在另一實施例中，抗PD-1抗體分子包括至少一個、兩個或三個CDR，其來自本文所述抗體，例如選自以下中之任一者之抗體之輕鏈可變區：BAP049-hum01、BAP049-hum02、BAP049-hum03、BAP049-hum04、BAP049-hum05、BAP049-hum06、BAP049-hum07、BAP049-hum08、BAP049-hum09、BAP049-hum10、BAP049-hum11、BAP049-hum12、BAP049-hum13、BAP049-hum14、BAP049-hum15、BAP049-hum16、BAP049-純系-A、BAP049-純系-B、BAP049-純系-C、BAP049-純系-D或BAP049-純系-E；或如表6中所述，或由表6中之核苷酸序列編碼；或與上述序列中之任一者實質上一致(例如至少80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%或更高一致)之序列。

在另一實施例中，抗PD-1抗體分子包括至少一個、兩個或三個CDR (或全部所有CDR)，其來自包含表6中所展示之胺基酸序列或由表6中所展示之核苷酸序列編碼之胺基酸序列的輕鏈可變區。在一個實施例中，相對於表6中所展示之胺基酸序列或由表6中所展示之核苷酸序列編碼之胺基酸序列，一或多個CDR (或全部所有CDR)具有一個、兩個、三個、四個、五個、六個或更多個變化，例如胺基酸取代或缺失。在某些實施例中，抗PD-1抗體分子包括輕鏈CDR中之取代，例如輕鏈之CDR1、CDR2及/或CDR3中之一或多個取代。在一個實施例中，抗PD-1抗體分子包括輕鏈可變區之位置102處輕鏈CDR3中之取代，例如根據表6輕鏈可變區之位置102處半胱胺酸至酪胺酸或半胱胺酸至絲胺酸殘基之取代(例如SEQ ID

NO: 152或162為鼠類或嵌合、未經修飾之序列；或SEQ ID NO: 168、176、180、188、192、196、200、204、208或212中之任一者為經修飾序列)。

在另一實施例中，抗PD-1抗體分子包括至少一個、兩個、三個、四個、五個或六個CDR (或全部所有CDR)，其來自包含表6中所展示之胺基酸序列或由表6中所展示之核苷酸序列編碼之胺基酸序列的重鏈及輕鏈可變區。在一個實施例中，相對於表6中所展示之胺基酸序列或由表6中所展示之核苷酸序列編碼之胺基酸序列，一或多個CDR (或全部所有CDR)具有一個、兩個、三個、四個、五個、六個或更多個變化，例如胺基酸取代或缺失。

在一個實施例中，抗PD-1抗體分子包括來自本文所述抗體，例如選自以下中之任一者之抗體之所有六個CDR：BAP049-hum01、BAP049-hum02、BAP049-hum03、BAP049-hum04、BAP049-hum05、BAP049-hum06、BAP049-hum07、BAP049-hum08、BAP049-hum09、BAP049-hum10、BAP049-hum11、BAP049-hum12、BAP049-hum13、BAP049-hum14、BAP049-hum15、BAP049-hum16、BAP049-純系-A、BAP049-純系-B、BAP049-純系-C、BAP049-純系-D或BAP049-純系-E；或如表6中所述，或由表6中之核苷酸序列編碼，或密切相關之CDR，例如一致或具有至少一個胺基酸變化，但不超過兩個、三個或四個變化(例如取代、缺失或插入，例如保守取代)之CDR。在一個實施例中，抗PD-1抗體分子可包括本文所述之任一CDR。在某些實施例中，抗PD-1抗體分子包括輕鏈CDR中之取代，例如輕鏈之CDR1、CDR2及/或CDR3中之一或多個取代。在一個實施例中，抗PD-1抗體分子包括輕鏈可變區之位置102處輕鏈

CDR3中之取代，例如根據表6輕鏈可變區之位置102處半胱胺酸至酪胺酸或半胱胺酸至絲胺酸殘基之取代(例如SEQ ID NO: 152或162為鼠類或嵌合、未經修飾之序列；或SEQ ID NO: 168、176、180、188、192、196、200、204、208或212中之任一者為經修飾序列)。

在另一實施例中，抗PD-1抗體分子包括至少一個、兩個或三個根據Kabat等人之CDR (例如至少一個、兩個或三個根據Kabat定義之CDR，如表6中所述)，其來自本文所述抗體，例如選自以下中之任一者之抗體之重鏈可變區：BAP049-hum01、BAP049-hum02、BAP049-hum03、BAP049-hum04、BAP049-hum05、BAP049-hum06、BAP049-hum07、BAP049-hum08、BAP049-hum09、BAP049-hum10、BAP049-hum11、BAP049-hum12、BAP049-hum13、BAP049-hum14、BAP049-hum15、BAP049-hum16、BAP049-純系-A、BAP049-純系-B、BAP049-純系-C、BAP049-純系-D或BAP049-純系-E；或如表6中所述，或由表6中之核苷酸序列編碼；或與上述序列中之任一者實質上一致(例如至少80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%或更高一致)之序列；或相對於表6中所展示之一個、兩個或三個根據Kabat等人之CDR，具有至少一個胺基酸變化，但不超過兩個、三個或四個變化(例如取代、缺失或插入，例如保守取代)。

在另一實施例中，抗PD-1抗體分子包括至少一個、兩個或三個根據Kabat等人之CDR (例如至少一個、兩個或三個根據Kabat定義之CDR，如表6中所述)，其來自本文所述抗體，例如選自以下中之任一者之抗體之輕鏈可變區：BAP049-hum01、BAP049-hum02、BAP049-hum03、BAP049-hum04、BAP049-hum05、BAP049-hum06、BAP049-hum07、

BAP049-hum08、BAP049-hum09、BAP049-hum10、BAP049-hum11、BAP049-hum12、BAP049-hum13、BAP049-hum14、BAP049-hum15、BAP049-hum16、BAP049-純系-A、BAP049-純系-B、BAP049-純系-C、BAP049-純系-D或BAP049-純系-E；或如表6中所述，或由表6中之核苷酸序列編碼；或與上述序列中之任一者實質上一致(例如至少80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%或更高一致)之序列；或相對於表6中所展示之一個、兩個或三個根據Kabat等人之CDR，具有至少一個胺基酸變化，但不超過兩個、三個或四個變化(例如取代、缺失或插入，例如保守取代)。

在另一實施例中，抗PD-1抗體分子包括至少一個、兩個、三個、四個、五個或六個根據Kabat等人之CDR (例如至少一個、兩個、三個、四個、五個或六個根據Kabat定義之CDR，如表6中所述)，其來自本文所述抗體，例如選自以下中之任一者之抗體之重鏈及輕鏈可變區：BAP049-hum01、BAP049-hum02、BAP049-hum03、BAP049-hum04、BAP049-hum05、BAP049-hum06、BAP049-hum07、BAP049-hum08、BAP049-hum09、BAP049-hum10、BAP049-hum11、BAP049-hum12、BAP049-hum13、BAP049-hum14、BAP049-hum15、BAP049-hum16、BAP049-純系-A、BAP049-純系-B、BAP049-純系-C、BAP049-純系-D或BAP049-純系-E；或如表6中所述，或由表6中之核苷酸序列編碼；或與上述序列中之任一者實質上一致(例如至少80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%或更高一致)之序列；或相對於表6中所展示之一個、兩個、三個、四個、五個或六個根據Kabat等人之CDR，具有至少一個胺基酸變化，但不超過兩個、三個或四個變化(例如取代、缺失或插入，例如

保守取代)。

在另一實施例中，抗PD-1抗體分子包括所有六個根據Kabat等人之CDR (例如所有六個根據Kabat定義之CDR，如表6中所述)，其來自本文所述抗體，例如選自以下中之任一者之抗體之重鏈及輕鏈可變區：BAP049-hum01、BAP049-hum02、BAP049-hum03、BAP049-hum04、BAP049-hum05、BAP049-hum06、BAP049-hum07、BAP049-hum08、BAP049-hum09、BAP049-hum10、BAP049-hum11、BAP049-hum12、BAP049-hum13、BAP049-hum14、BAP049-hum15、BAP049-hum16、BAP049-純系-A、BAP049-純系-B、BAP049-純系-C、BAP049-純系-D或BAP049-純系-E；或如表6中所述，或由表6中之核苷酸序列編碼；或與上述序列中之任一者實質上一致(例如至少80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%或更高一致)之序列；或相對於表6中所展示之所有六個根據Kabat等人之CDR，具有至少一個胺基酸變化，但不超過兩個、三個或四個變化(例如取代、缺失或插入，例如保守取代)。在一個實施例中，抗PD-1抗體分子可包括本文所述之任一CDR。

在另一實施例中，抗PD-1抗體分子包括至少一個、兩個或三個Chothia超變環(例如至少一個、兩個或三個根據Chothia定義之超變環，如表6中所述)，其來自本文所述抗體，例如選自以下中之任一者之抗體之重鏈可變區：BAP049-hum01、BAP049-hum02、BAP049-hum03、BAP049-hum04、BAP049-hum05、BAP049-hum06、BAP049-hum07、BAP049-hum08、BAP049-hum09、BAP049-hum10、BAP049-hum11、BAP049-hum12、BAP049-hum13、BAP049-hum14、BAP049-hum15、BAP049-hum16、BAP049-純系-A、BAP049-純系-B、BAP049-純系-

C、BAP049-純系-D或BAP049-純系-E；或如表6中所述，或由表6中之核苷酸序列編碼；或至少來自彼等接觸PD-1之超變環之胺基酸；或相對於表6中所展示之一個、兩個或三個根據Chothia等人之超變環，具有至少一個胺基酸變化，但不超過兩個、三個或四個變化(例如取代、缺失或插入，例如保守取代)。

在另一實施例中，抗PD-1抗體分子包括至少一個、兩個或三個Chothia超變環(例如至少一個、兩個或三個根據Chothia定義之超變環，如表6中所述)，其來自本文所述抗體，例如選自以下中之任一者之抗體之輕鏈可變區：BAP049-hum01、BAP049-hum02、BAP049-hum03、BAP049-hum04、BAP049-hum05、BAP049-hum06、BAP049-hum07、BAP049-hum08、BAP049-hum09、BAP049-hum10、BAP049-hum11、BAP049-hum12、BAP049-hum13、BAP049-hum14、BAP049-hum15、BAP049-hum16、BAP049-純系-A、BAP049-純系-B、BAP049-純系-C、BAP049-純系-D或BAP049-純系-E；或如表6中所述，或由表6中之核苷酸序列編碼；或至少來自彼等接觸PD-1之超變環之胺基酸；或相對於表6中所展示之一個、兩個或三個根據Chothia等人之超變環，具有至少一個胺基酸變化，但不超過兩個、三個或四個變化(例如取代、缺失或插入，例如保守取代)。

在另一實施例中，抗PD-1抗體分子包括至少一個、兩個、三個、四個、五個或六個超變環(例如至少一個、兩個、三個、四個、五個或六個根據Chothia定義之超變環，如表6中所述)，其來自本文所述抗體，例如選自以下中之任一者之抗體之重鏈及輕鏈可變區：BAP049-hum01、BAP049-hum02、BAP049-hum03、BAP049-hum04、BAP049-hum05、

BAP049-hum06、BAP049-hum07、BAP049-hum08、BAP049-hum09、BAP049-hum10、BAP049-hum11、BAP049-hum12、BAP049-hum13、BAP049-hum14、BAP049-hum15、BAP049-hum16、BAP049-純系-A、BAP049-純系-B、BAP049-純系-C、BAP049-純系-D或BAP049-純系-E；或如表6中所述，或由表6中之核苷酸序列編碼；或至少來自彼等接觸PD-1之超變環之胺基酸；或相對於表6中所展示之一個、兩個、三個、四個、五個或六個根據Chothia等人之超變環，具有至少一個胺基酸變化，但不超過兩個、三個或四個變化(例如取代、缺失或插入，例如保守取代)。

在一個實施例中，抗PD-1抗體分子包括所有六個超變環(例如所有六個根據Chothia定義之超變環，如表6中所述)，其來自本文所述抗體，例如選自以下中之任一者之抗體：BAP049-hum01、BAP049-hum02、BAP049-hum03、BAP049-hum04、BAP049-hum05、BAP049-hum06、BAP049-hum07、BAP049-hum08、BAP049-hum09、BAP049-hum10、BAP049-hum11、BAP049-hum12、BAP049-hum13、BAP049-hum14、BAP049-hum15、BAP049-hum16、BAP049-純系-A、BAP049-純系-B、BAP049-純系-C、BAP049-純系-D或BAP049-純系-E；或密切相關之超變環，例如一致或具有至少一個胺基酸變化，但不超過兩個、三個或四個變化(例如取代、缺失或插入，例如保守取代)之超變環；或相對於表6中所展示之所有六個根據Chothia等人之超變環，具有至少一個胺基酸變化，但不超過兩個、三個或四個變化(例如取代、缺失或插入，例如保守取代)。在一個實施例中，抗PD-1抗體分子可包括本文所述之任一超變環。

在另一實施例中，抗PD-1抗體分子包括至少一個、兩個或三個超變環，其具有與本文所述抗體，例如選自以下中之任一者之抗體之相應超變環相同的正則結構：BAP049-hum01、BAP049-hum02、BAP049-hum03、BAP049-hum04、BAP049-hum05、BAP049-hum06、BAP049-hum07、BAP049-hum08、BAP049-hum09、BAP049-hum10、BAP049-hum11、BAP049-hum12、BAP049-hum13、BAP049-hum14、BAP049-hum15、BAP049-hum16、BAP049-純系-A、BAP049-純系-B、BAP049-純系-C、BAP049-純系-D或BAP049-純系-E，例如與本文所述抗體之重鏈及/或輕鏈可變結構域之至少環1及/或環2相同之正則結構。例如，關於超變環正則結構之描述參見Chothia等人(1992) *J. Mol. Biol.* 227:799-817；Tomlinson等人(1992) *J. Mol. Biol.* 227:776-798。該等結構可藉由檢查該等參考文獻中所述之表來確定。

在某些實施例中，抗PD-1抗體分子包括根據Kabat等人及Chothia等人定義之CDR或超變環之組合。

在一個實施例中，抗PD-1抗體分子包括至少一個、兩個或三個根據Kabat及Chothia定義之CDR或超變環，其來自本文所述抗體，例如選自以下中之任一者之抗體之重鏈可變區：BAP049-hum01、BAP049-hum02、BAP049-hum03、BAP049-hum04、BAP049-hum05、BAP049-hum06、BAP049-hum07、BAP049-hum08、BAP049-hum09、BAP049-hum10、BAP049-hum11、BAP049-hum12、BAP049-hum13、BAP049-hum14、BAP049-hum15、BAP049-hum16、BAP049-純系-A、BAP049-純系-B、BAP049-純系-C、BAP049-純系-D或BAP049-純系-E (例如至少一個、兩個或三個根據Kabat及Chothia定義之CDR或超變環，如表6中所述)；或由

表6中之核苷酸序列編碼；或與上述序列中之任一者實質上一致(例如至少80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%或更高一致)之序列；或相對於表6中所展示之一個、兩個或三個根據Kabat及/或Chothia之CDR或超變環，具有至少一個胺基酸變化，但不超過兩個、三個或四個變化(例如取代、缺失或插入，例如保守取代)。

舉例而言，抗PD-1抗體分子可包括根據Kabat等人之VH CDR1或根據Chothia等人之VH超變環1或其組合，例如如表6中所展示。在一個實施例中，VH CDR1之Kabat及Chothia CDR之組合包含胺基酸序列GYTFTTYWMH (SEQ ID NO: 286)或與其實質上一致之胺基酸序列(例如具有至少一個胺基酸變化，但不超過兩個、三個或四個變化(例如取代、缺失或插入，例如保守取代))。抗PD-1抗體分子可進一步包括例如根據Kabat等人之VH CDR 2-3及根據Kabat等人之VL CDR 1-3，例如如表6中所展示。因此，在一些實施例中，框架區係基於根據Kabat等人定義之CDR及根據Chothia等人定義之超變環的組合來定義。舉例而言，抗PD-1抗體分子可包括基於根據Chothia等人之VH超變環1定義之VH FR1及基於根據Kabat等人之VH CDR 1-2定義的VH FR2，例如如表6中所展示。抗PD-1抗體分子可進一步包括例如基於根據Kabat等人之VH CDR 2-3定義之VH FR 3-4及基於根據Kabat等人之VL CDR 1-3定義的VL FR 1-4。

抗PD-1抗體分子可含有根據Kabat及Chothia定義之CDR或超變環之任一組合。在一個實施例中，抗PD-1抗體分子包括至少一個、兩個或三個根據Kabat及Chothia定義之CDR，其來自本文所述抗體，例如選自以下中之任一者之抗體之輕鏈可變區：BAP049-hum01、BAP049-hum02、BAP049-hum03、BAP049-hum04、BAP049-hum05、BAP049-hum06、

BAP049-hum07、BAP049-hum08、BAP049-hum09、BAP049-hum10、BAP049-hum11、BAP049-hum12、BAP049-hum13、BAP049-hum14、BAP049-hum15、BAP049-hum16、BAP049-純系-A、BAP049-純系-B、BAP049-純系-C、BAP049-純系-D或BAP049-純系-E (例如至少一個、兩個或三個根據Kabat及Chothia定義之CDR，如表6中所述)。

在實施例，例如包含可變區、CDR (例如Chothia CDR或Kabat CDR)或本文例如在表6中提及之其他序列的實施例中，抗體分子係單特異性抗體分子、雙特異性抗體分子，或係包含抗體之抗原結合片段(例如半抗體或半抗體之抗原結合片段)之抗體分子。在某些實施例中，抗體分子係具有針對PD-1之第一結合特異性及針對TIM-3、LAG-3、CEACAM (例如CEACAM-1及/或CEACAM-5)、PD-L1或PD-L2之第二結合特異性的雙特異性抗體分子。

在一個實施例中，抗PD-1抗體分子包括：

(a) 重鏈可變區(VH)，其包含SEQ ID NO: 140之VHCDR1胺基酸序列、SEQ ID NO: 141之VHCDR2胺基酸序列及SEQ ID NO: 139之VHCDR3胺基酸序列；及輕鏈可變區(VL)，其包含SEQ ID NO: 149之VLCDR1胺基酸序列、SEQ ID NO: 150之VLCDR2胺基酸序列及SEQ ID NO: 167之VLCDR3胺基酸序列；

(b) VH，其包含選自SEQ ID NO: 137之VHCDR1胺基酸序列；SEQ ID NO: 138之VHCDR2胺基酸序列；及SEQ ID NO: 139之VHCDR3胺基酸序列；及VL，其包含SEQ ID NO: 146之VLCDR1胺基酸序列、SEQ ID NO: 147之VLCDR2胺基酸序列及SEQ ID NO: 166之VLCDR3胺基酸序列；

(c) VH，其包含SEQ ID NO: 286之VHCDR1胺基酸序列、SEQ ID NO: 141之VHCDR2胺基酸序列及SEQ ID NO: 139之VHCDR3胺基酸序列；及VL，其包含SEQ ID NO: 149之VLCDR1胺基酸序列、SEQ ID NO: 150之VLCDR2胺基酸序列及SEQ ID NO: 167之VLCDR3胺基酸序列；或

(d) VH，其包含SEQ ID NO: 286之VHCDR1胺基酸序列、SEQ ID NO: 138之VHCDR2胺基酸序列；及SEQ ID NO: 139之VHCDR3胺基酸序列；及VL，其包含SEQ ID NO: 146之VLCDR1胺基酸序列、SEQ ID NO: 147之VLCDR2胺基酸序列及SEQ ID NO: 166之VLCDR3胺基酸序列。

在一個實施例中，抗PD-1抗體分子包含VH，其包含SEQ ID NO: 140之VHCDR1胺基酸序列、SEQ ID NO: 141之VHCDR2胺基酸序列及SEQ ID NO: 139之VHCDR3胺基酸序列；及VL，其包含SEQ ID NO: 149之VLCDR1胺基酸序列、SEQ ID NO: 150之VLCDR2胺基酸序列及SEQ ID NO: 167之VLCDR3胺基酸序列。

在一個實施例中，抗PD-1抗體分子包含VH，其包含SEQ ID NO: 137之VHCDR1胺基酸序列；SEQ ID NO: 138之VHCDR2胺基酸序列；及SEQ ID NO: 139之VHCDR3胺基酸序列；及VL，其包含SEQ ID NO: 146之VLCDR1胺基酸序列、SEQ ID NO: 147之VLCDR2胺基酸序列及SEQ ID NO: 166之VLCDR3胺基酸序列。

在一個實施例中，抗PD-1抗體分子包含VH，其包含SEQ ID NO: 286之VHCDR1胺基酸序列、SEQ ID NO: 141之VHCDR2胺基酸序列及SEQ ID NO: 139之VHCDR3胺基酸序列；及VL，其包含SEQ ID NO:

149之VLCDR1胺基酸序列、SEQ ID NO: 150之VLCDR2胺基酸序列及SEQ ID NO: 167之VLCDR3胺基酸序列。

在一個實施例中，抗PD-1抗體分子包含VH，其包含SEQ ID NO: 286之VHCDR1胺基酸序列、SEQ ID NO: 138之VHCDR2胺基酸序列；及SEQ ID NO: 139之VHCDR3胺基酸序列；及VL，其包含SEQ ID NO: 146之VLCDR1胺基酸序列、SEQ ID NO: 147之VLCDR2胺基酸序列及SEQ ID NO: 166之VLCDR3胺基酸序列。

在一個實施例中，抗體分子係人類化抗體分子。在另一實施例中，抗體分子係單特異性抗體分子。在另一實施例中，抗體分子係雙特異性抗體分子。

在一個實施例中，抗PD-1抗體分子包括：

(i) 重鏈可變區(VH)，其包括選自SEQ ID NO: 137、SEQ ID NO: 140或SEQ ID NO: 286之VHCDR1胺基酸序列；SEQ ID NO: 138之VHCDR2胺基酸序列；及SEQ ID NO: 139之VHCDR3胺基酸序列；及

(ii) 輕鏈可變區(VL)，其包括SEQ ID NO: 146之VLCDR1胺基酸序列、SEQ ID NO: 147之VLCDR2胺基酸序列及SEQ ID NO: 166之VLCDR3胺基酸序列。

在另一實施例中，抗PD-1抗體分子包括：

(i) 重鏈可變區(VH)，其包括選自SEQ ID NO: 137、SEQ ID NO: 140或SEQ ID NO: 286之VHCDR1胺基酸序列；SEQ ID NO: 141之VHCDR2胺基酸序列及SEQ ID NO: 139之VHCDR3胺基酸序列；及

(ii) 輕鏈可變區(VL)，其包括SEQ ID NO: 149之VLCDR1胺基酸序列、SEQ ID NO: 150之VLCDR2胺基酸序列及SEQ ID NO: 167之

VLCDR3胺基酸序列。

在一個實施例中，抗PD-1抗體分子包含SEQ ID NO: 137之VHCDR1胺基酸序列。在另一實施例中，抗PD-1抗體分子包含SEQ ID NO: 140之VHCDR1胺基酸序列。在另一實施例中，抗PD-1抗體分子包含SEQ ID NO: 286之VHCDR1胺基酸序列。

在一個實施例中，抗PD-1抗體分子之輕鏈或重鏈可變框架(例如涵蓋至少FR1、FR2、FR3及視情況FR4之區域)可選自：(a) 輕鏈或重鏈可變框架，其包括至少80%、85%、87%、90%、92%、93%、95%、97%、98%或較佳100%之來自人類輕鏈或重鏈可變框架之胺基酸殘基，例如來自人類成熟抗體、人類種系序列或人類共有序列之輕鏈或重鏈可變框架殘基；(b) 輕鏈或重鏈可變框架，其包括20%至80%、40%至60%、60%至90%或70%至95%之來自人類輕鏈或重鏈可變框架之胺基酸殘基，例如來自人類成熟抗體、人類種系序列或人類共有序列之輕鏈或重鏈可變框架殘基；(c) 非人類框架(例如齧齒類動物框架)；或(d) 非人類框架，其已經修飾以例如移除抗原或細胞毒性決定子，例如去免疫化或部分人類化。在一個實施例中，輕鏈或重鏈可變框架區(具體而言FR1、FR2及/或FR3)包括與人類種系基因之VL或VH區段之框架至少70%、75%、80%、85%、87%、88%、90%、92%、94%、95%、96%、97%、98%、99%一致或一致的輕鏈或重鏈可變框架序列。

在某些實施例中，抗PD-1抗體分子包含具有BAP049-chi-HC之胺基酸序列(例如整個可變區中之FR區之胺基酸序列，例如US 2015/0210769A1之圖9A-9B中所展示)或SEQ ID NO: 154、156、158或160之至少1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、10個、15個、20個或

更多個變化(例如胺基酸取代或缺失)之重鏈可變結構域。在一個實施例中，抗PD-1抗體分子包含具有BAP049-chi-HC之胺基酸序列(例如整個可變區中之FR之胺基酸序列，例如US 2015/0210769A1之圖9A-9B中所展示)或SEQ ID NO: 154、156、158或160之以下中之一或多者的重鏈可變結構域：位置1處之E、位置5處之V、位置9處之A、位置11處之V、位置12處之K、位置13處之K、位置16處之E、位置18處之L、位置19處之R、位置20處之I或V、位置24處之G、位置37處之I、位置40處之A或S、位置41處之T、位置42處之S、位置43處之R、位置48處之M或L、位置68處之V或F、位置69處之T、位置70處之I、位置71處之S、位置72處之A或R、位置74處之K或N、位置76處之T或K、位置77處之S或N、位置79處之L、位置81處之L、位置82處之E或Q、位置83處之M、位置84處之S或N、位置87處之R、位置88處之A或位置91處之T。

或者，或在與本文所述BAP049-chi-HC之重鏈取代之組合中，抗PD-1抗體分子包含具有BAP049-chi-LC之胺基酸序列(例如US 2015/0210769A1之圖10A-10B中所展示之胺基酸序列)或SEQ ID NO: 162或164之至少1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、10個、15個、20個或更多個胺基酸變化(例如胺基酸取代或缺失)之輕鏈可變結構域。在一個實施例中，抗PD-1抗體分子包含具有BAP049-chi-LC之胺基酸序列(例如US 2015/0210769A1之圖10A-10B中所展示之胺基酸序列)或SEQ ID NO: 162或164之以下中之一或多者的重鏈可變結構域：位置1處之E、位置2處之V、位置3處之Q、位置4處之L、位置7處之T、位置9處之D或L或A、位置10處之F或T、位置11處之Q、位置12處之S或P、位置13處之L或A、位置14處之S、位置15處之P或L或V、位置16處之K、位置17處之Q

或D、位置18處之R、位置19處之A、位置20處之S、位置21處之I或L、位置22處之T、位置43處之L、位置48處之K、位置49處之A或S、位置51處之R或Q、位置55處之Y、位置64處之I、位置66處之S或P、位置69處之S、位置73處之Y、位置74處之G、位置76處之E、位置79處之F、位置82處之N、位置83處之N、位置84處之L或I、位置85處之E、位置86處之S或P、位置87處之D、位置89處之A或F或I、位置91處之T或Y、位置93處之F或位置102處之Y。

在其他實施例中，抗PD-1抗體分子包括一個、兩個、三個或四個重鏈框架區(例如US 2015/0210769A1之表2中所展示之VHFW胺基酸序列，或由US 2015/0210769A1之表2中所展示之核苷酸序列編碼之VHFW胺基酸序列)或與其實質上一致之序列。

在其他實施例中，抗PD-1抗體分子包括一個、兩個、三個或四個輕鏈框架區(例如US 2015/0210769A1之表2中所展示之VLFW胺基酸序列，或由US 2015/0210769A1之表2中所展示之核苷酸序列編碼之VLFW胺基酸序列)或與其實質上一致之序列。

在其他實施例中，抗PD-1抗體分子包括一個、兩個、三個或四個重鏈框架區(例如US 2015/0210769A1之表2中所展示之VHFW胺基酸序列，或由US 2015/0210769A1之表2中所展示之核苷酸序列編碼之VHFW胺基酸序列)或與其實質上一致之序列；及一個、兩個、三個或四個輕鏈框架區(例如US 2015/0210769A1之表2中所展示之VLFW胺基酸序列，或由US 2015/0210769A1之表2中所展示之核苷酸序列編碼之VLFW胺基酸序列)或與其實質上一致之序列。

在一些實施例中，抗PD-1抗體分子包含BAP049-hum01、BAP049-

hum02、BAP049-hum03、BAP049-hum04、BAP049-hum05、BAP049-hum06、BAP049-hum07、BAP049-hum08、BAP049-hum09、BAP049-hum10、BAP049-hum11、BAP049-hum12、BAP049-hum13、BAP049-hum15、BAP049-hum16、BAP049-純系-A、BAP049-純系-B、BAP049-純系-C、BAP049-純系-D或BAP049-純系-E之重鏈框架區1 (VHFW1) (例如US 2015/0210769A1之SEQ ID NO: 147)。在一些實施例中，抗體分子包含BAP049-hum14或BAP049-hum15之重鏈框架區1 (VHFW1) (例如US 2015/0210769A1之SEQ ID NO: 151)。

在一些實施例中，抗PD-1抗體分子包含BAP049-hum01、BAP049-hum02、BAP049-hum05、BAP049-hum06、BAP049-hum07、BAP049-hum09、BAP049-hum11、BAP049-hum12、BAP049-hum13、BAP049-純系-A、BAP049-純系-B、BAP049-純系-C、或BAP049-純系-E之重鏈框架區2 (VHFW2) (例如US 2015/0210769A1之SEQ ID NO: 153)。在一些實施例中，抗體分子包含BAP049-hum03、BAP049-hum04、BAP049-hum08、BAP049-hum10、BAP049-hum14、BAP049-hum15、或BAP049-純系-D之重鏈框架區2 (VHFW2) (例如US 2015/0210769A1之SEQ ID NO: 157)。在一些實施例中，抗體分子包含BAP049-hum16之重鏈框架區2 (VHFW2) (例如US 2015/0210769A1之SEQ ID NO: 160)。

在一些實施例中，抗PD-1抗體分子包含BAP049-hum01、BAP049-hum02、BAP049-hum05、BAP049-hum06、BAP049-hum07、BAP049-hum09、BAP049-hum11、BAP049-hum12、BAP049-hum13、BAP049-純系-A、BAP049-純系-B、BAP049-純系-C、或BAP049-純系-E之重鏈框架區3 (VHFW3) (例如US 2015/0210769A1之SEQ ID NO: 162)。在一

些實施例中，抗體分子包含BAP049-hum03、BAP049-hum04、BAP049-hum08、BAP049-hum10、BAP049-hum14、BAP049-hum15、BAP049-hum16或BAP049-純系-D之重鏈框架區3 (VHFW3) (例如US 2015/0210769A1之SEQ ID NO: 166)。

在一些實施例中，抗PD-1抗體分子包含BAP049-hum01、BAP049-hum02、BAP049-hum03、BAP049-hum04、BAP049-hum05、BAP049-hum06、BAP049-hum07、BAP049-hum08、BAP049-hum09、BAP049-hum10、BAP049-hum11、BAP049-hum12、BAP049-hum13、BAP049-hum14、BAP049-hum15、BAP049-hum16、BAP049-純系-A、BAP049-純系-B、BAP049-純系-C、BAP049-純系-D或BAP049-純系-E係重鏈框架區4 (VHFW4) (例如US 2015/0210769A1之SEQ ID NO: 169)。

在一些實施例中，抗PD-1抗體分子包含BAP049-hum08、BAP049-hum09、BAP049-hum15、BAP049-hum16、或BAP049-純系-C之輕鏈框架區1 (VLFW1) (例如US 2015/0210769A1之SEQ ID NO: 174)。在一些實施例中，抗體分子包含BAP049-hum01、BAP049-hum04、BAP049-hum05、BAP049-hum07、BAP049-hum10、BAP049-hum11、BAP049-hum14、BAP049-純系-A、BAP049-純系-B、BAP049-純系-D或BAP049-純系-E之輕鏈框架區1 (VLFW1) (例如US 2015/0210769A1之SEQ ID NO: 177)。在一些實施例中，抗體分子包含BAP049-hum06之輕鏈框架區1 (VLFW1) (例如US 2015/0210769A1之SEQ ID NO: 181)。在一些實施例中，抗體分子包含BAP049-hum13之輕鏈框架區1 (VLFW1) (例如US 2015/0210769A1之SEQ ID NO: 183)。在一些實施例中，抗體分子包含BAP049-hum02、BAP049-hum03或BAP049-hum12之輕鏈框架

區1 (VLFW1) (例如US 2015/0210769A1之SEQ ID NO: 185)。

在一些實施例中，抗PD-1抗體分子包含BAP049-hum01、BAP049-hum02、BAP049-hum03、BAP049-hum06、BAP049-hum08、BAP049-hum09、BAP049-hum10、BAP049-hum11、BAP049-hum14、BAP049-hum15、BAP049-hum16、BAP049-純系-A、BAP049-純系-B、BAP049-純系-D或BAP049-純系-E之輕鏈框架區2 (VLFW2) (例如US 2015/0210769A1之SEQ ID NO: 187)。在一些實施例中，抗體分子包含BAP049-hum04、BAP049-hum05、BAP049-hum07、BAP049-hum13或BAP049-純系-C之輕鏈框架區2 (VLFW2) (例如US 2015/0210769A1之SEQ ID NO: 191)。在一些實施例中，抗體分子包含BAP049-hum12之輕鏈框架區2 (VLFW2) (例如US 2015/0210769A1之SEQ ID NO: 194)。

在一些實施例中，抗PD-1抗體分子包含BAP049-hum06、BAP049-hum07、BAP049-hum08、BAP049-hum09、BAP049-hum10、BAP049-hum11、BAP049-hum12、BAP049-hum13、BAP049-hum14、BAP049-hum15、BAP049-hum16、BAP049-純系-C、BAP049-純系-D或BAP049-純系-E之輕鏈框架區3 (VLFW3) (例如US 2015/0210769A1之SEQ ID NO: 196)。在一些實施例中，抗體分子包含BAP049-hum02或BAP049-hum03之輕鏈框架區3 (VLFW3) (例如US 2015/0210769A1之SEQ ID NO: 200)。在一些實施例中，抗體分子包含BAP049-hum01或BAP049-純系-A之輕鏈框架區3 (VLFW3) (例如US 2015/0210769A1之SEQ ID NO: 202)。在一些實施例中，抗體分子包含BAP049-hum04、BAP049-hum05或BAP049-純系-B之輕鏈框架區3 (VLFW3) (例如US 2015/0210769A1之SEQ ID NO: 205)。

在一些實施例中，抗PD-1抗體分子包含BAP049-hum01、BAP049-hum02、BAP049-hum03、BAP049-hum04、BAP049-hum05、BAP049-hum06、BAP049-hum07、BAP049-hum08、BAP049-hum09、BAP049-hum10、BAP049-hum11、BAP049-hum12、BAP049-hum13、BAP049-hum14、BAP049-hum15、BAP049-hum16、BAP049-純系-A、BAP049-純系-B、BAP049-純系-C、BAP049-純系-D或BAP049-純系-E之輕鏈框架區4 (VLFW4) (例如US 2015/0210769A1之SEQ ID NO: 208)。

在一些實施例中，抗PD-1抗體分子包含BAP049-hum01、BAP049-hum02、BAP049-hum05、BAP049-hum06、BAP-hum07、BAP049-hum09、BAP049-hum11、BAP049-hum12、BAP049-hum13、BAP049-純系-A、BAP049-純系-B、BAP049-純系-C或BAP049-純系-E之重鏈框架區1-3 (例如US 2015/0210769A1之SEQ ID NO: 147 (VHFW1)、SEQ ID NO: 153 (VHFW2)及SEQ ID NO: 162 (VHFW3))。在一些實施例中，抗體分子包含BAP049-hum03、BAP049-hum04、BAP049-hum08、BAP049-hum10或BAP049-純系-D之重鏈框架區1-3 (例如US 2015/0210769A1之SEQ ID NO: 147 (VHFW1)、SEQ ID NO: 157 (VHFW2)及SEQ ID NO: 166 (VHFW3))。在一些實施例中，抗體分子包含BAP049-hum14或BAP049-hum15之重鏈框架區1-3 (例如US 2015/0210769A1之SEQ ID NO: 151 (VHFW1)、SEQ ID NO: 157 (VHFW2)及SEQ ID NO: 166 (VHFW3))。在一些實施例中，抗體分子包含BAP049-hum16之重鏈框架區1-3 (例如US 2015/0210769A1之SEQ ID NO: 147 (VHFW1)、SEQ ID NO: 160 (VHFW2)及SEQ ID NO: 166 (VHFW3))。在一些實施例中，抗體分子進一步包含BAP049-hum01、

BAP049-hum02、BAP049-hum03、BAP049-hum04、BAP049-hum05、BAP049-hum06、BAP049-hum07、BAP049-hum08、BAP049-hum09、BAP049-hum10、BAP049-hum11、BAP049-hum12、BAP049-hum13、BAP049-hum14、BAP049-hum15、BAP049-hum16、BAP049-純系-A、BAP049-純系-B、BAP049-純系-C、BAP049-純系-D或BAP049-純系-E之重鏈框架區4 (VHFW4) (例如US 2015/0210769A1之SEQ ID NO: 169)。

在一些實施例中，抗PD-1抗體分子包含BAP049-hum01或BAP049-純系-A之輕鏈框架區1-3 (例如US 2015/0210769A1之SEQ ID NO: 177 (VLFW1)、SEQ ID NO: 187 (VLFW2)及SEQ ID NO: 202 (VLFW3))。在一些實施例中，抗體分子包含BAP049-hum02或BAP049-hum03之輕鏈框架區1-3 (例如US 2015/0210769A1之SEQ ID NO: 185 (VLFW1)、SEQ ID NO: 187 (VLFW2)及SEQ ID NO: 200 (VLFW3))。在一些實施例中，抗體分子包含BAP049-hum04、BAP049-hum05或BAP049-純系-B之輕鏈框架區1-3 (例如US 2015/0210769A1之SEQ ID NO: 177 (VLFW1)、SEQ ID NO: 191 (VLFW2)及SEQ ID NO: 205 (VLFW3))。在一些實施例中，抗體分子包含BAP049-hum06之輕鏈框架區1-3 (例如US 2015/0210769A1之SEQ ID NO: 181 (VLFW1)、SEQ ID NO: 187 (VLFW2)及SEQ ID NO: 196 (VLFW3))。在一些實施例中，抗體分子包含BAP049-hum07之輕鏈框架區1-3 (例如US 2015/0210769A1之SEQ ID NO: 177 (VLFW1)、SEQ ID NO: 191 (VLFW2)及SEQ ID NO: 196 (VLFW3))。在一些實施例中，抗體分子包含BAP049-hum08、BAP049-hum09、BAP049-hum15、BAP049-hum16或BAP049-純系-C之輕鏈框架

區1-3 (例如US 2015/0210769A1之SEQ ID NO: 174 (VLFW1)、SEQ ID NO: 187 (VLFW2)及SEQ ID NO: 196 (VLFW3))。在一些實施例中，抗體分子包含BAP049-hum10、BAP049-hum11、BAP049-hum14、BAP049-純系-D或BAP049-純系-E之輕鏈框架區1-3 (例如US 2015/0210769A1之SEQ ID NO: 177 (VLFW1)、SEQ ID NO: 187 (VLFW2)及SEQ ID NO: 196 (VLFW3))。在一些實施例中，抗體分子包含BAP049-hum12之輕鏈框架區1-3 (例如US 2015/0210769A1之SEQ ID NO: 185 (VLFW1)、SEQ ID NO: 194 (VLFW2)及SEQ ID NO: 196 (VLFW3))。在一些實施例中，抗體分子包含BAP049-hum13之輕鏈框架區1-3 (例如US 2015/0210769A1之SEQ ID NO: 183 (VLFW1)、SEQ ID NO: 191 (VLFW2)及SEQ ID NO: 196 (VLFW3))。在一些實施例中，抗體分子進一步包含BAP049-hum01、BAP049-hum02、BAP049-hum03、BAP049-hum04、BAP049-hum05、BAP049-hum06、BAP049-hum07、BAP049-hum08、BAP049-hum09、BAP049-hum10、BAP049-hum11、BAP049-hum12、BAP049-hum13、BAP049-hum14、BAP049-hum15、BAP049-hum16、BAP049-純系-A、BAP049-純系-B、BAP049-純系-C、BAP049-純系-D或BAP049-純系-E之輕鏈框架區4 (VLFW4) (例如US 2015/0210769A1之SEQ ID NO: 208)。

在一些實施例中，抗PD-1抗體分子包含BAP049-hum01或BAP049-純系-A之重鏈框架區1-3 (例如US 2015/0210769A1之SEQ ID NO: 147 (VHFW1)、SEQ ID NO: 153 (VHFW2)及SEQ ID NO: 162 (VHFW3))及BAP049-hum01或BAP049-純系-A之輕鏈框架區1-3 (例如US 2015/0210769A1之SEQ ID NO: 177 (VLFW1)、SEQ ID NO: 187

(VLFW2)及SEQ ID NO: 202 (VLFW3))。

在一些實施例中，抗PD-1抗體分子包含BAP049-hum02之重鏈框架區1-3 (例如US 2015/0210769A1之SEQ ID NO: 147 (VHFW1)、SEQ ID NO: 153 (VHFW2)及SEQ ID NO: 162 (VHFW3))及BAP049-hum02之輕鏈框架區1-3 (例如US 2015/0210769A1之SEQ ID NO: 185 (VLFW1)、SEQ ID NO: 187 (VLFW2)及SEQ ID NO: 200 (VLFW3))。

在一些實施例中，抗PD-1抗體分子包含BAP049-hum03之重鏈框架區1-3 (例如US 2015/0210769A1之SEQ ID NO: 147 (VHFW1)、SEQ ID NO: 157 (VHFW2)及SEQ ID NO: 166 (VHFW3))及BAP049-hum03之輕鏈框架區1-3 (例如US 2015/0210769A1之SEQ ID NO: 185 (VLFW1)、SEQ ID NO: 187 (VLFW2)及SEQ ID NO: 200 (VLFW3))。

在一些實施例中，抗PD-1抗體分子包含BAP049-hum04之重鏈框架區1-3 (例如US 2015/0210769A1之SEQ ID NO: 147 (VHFW1)、SEQ ID NO: 157 (VHFW2)及SEQ ID NO: 166 (VHFW3))及BAP049-hum04之輕鏈框架區1-3 (例如US 2015/0210769A1之SEQ ID NO: 177 (VLFW1)、SEQ ID NO: 191 (VLFW2)及SEQ ID NO: 205 (VLFW3))。

在一些實施例中，抗PD-1抗體分子包含BAP049-hum05或BAP049-純系-B之重鏈框架區1-3 (例如US 2015/0210769A1之SEQ ID NO: 147 (VHFW1)、SEQ ID NO: 153 (VHFW2)及SEQ ID NO: 162 (VHFW3))及BAP049-hum05 或 BAP049- 純 系 -B 之 輕 鏈 框 架 區 1-3 (例 如 US 2015/0210769A1 之 SEQ ID NO: 177 (VLFW1) 、 SEQ ID NO: 191 (VLFW2)及SEQ ID NO: 205 (VLFW3))。

在一些實施例中，抗PD-1抗體分子包含BAP049-hum06之重鏈框架

區1-3 (例如US 2015/0210769A1之SEQ ID NO: 147 (VHFW1)、SEQ ID NO: 153 (VHFW2)及SEQ ID NO: 162 (VHFW3))及BAP049-hum06之輕鏈框架區1-3 (例如US 2015/0210769A1之SEQ ID NO: 181 (VLFW1)、SEQ ID NO: 187 (VLFW2)及SEQ ID NO: 196 (VLFW3))。

在一些實施例中，抗PD-1抗體分子包含BAP049-hum07之重鏈框架區1-3 (例如US 2015/0210769A1之SEQ ID NO: 147 (VHFW1)、SEQ ID NO: 153 (VHFW2)及SEQ ID NO: 162 (VHFW3))及BAP049-hum07之輕鏈框架區1-3 (例如US 2015/0210769A1之SEQ ID NO: 177 (VLFW1)、SEQ ID NO: 191 (VLFW2)及SEQ ID NO: 196 (VLFW3))。

在一些實施例中，抗PD-1抗體分子包含BAP049-hum08之重鏈框架區1-3 (例如US 2015/0210769A1之SEQ ID NO: 147 (VHFW1)、SEQ ID NO: 157 (VHFW2)及SEQ ID NO: 166 (VHFW3))及BAP049-hum08之輕鏈框架區1-3 (例如US 2015/0210769A1之SEQ ID NO: 174 (VLFW1)、SEQ ID NO: 187 (VLFW2)及SEQ ID NO: 196 (VLFW3))。

在一些實施例中，抗PD-1抗體分子包含BAP049-hum09或BAP049-純系-C之重鏈框架區1-3 (例如US 2015/0210769A1之SEQ ID NO: 147 (VHFW1)、SEQ ID NO: 153 (VHFW2)及SEQ ID NO: 162 (VHFW3))及BAP049-hum09 或 BAP049- 純 系 -C 之 輕 鏈 框 架 區 1-3 (例 如 US 2015/0210769A1 之 SEQ ID NO: 174 (VLFW1) 、 SEQ ID NO: 187 (VLFW2)及SEQ ID NO: 196 (VLFW3))。

在一些實施例中，抗PD-1抗體分子包含BAP049-hum10或BAP049-純系-D之重鏈框架區1-3 (例如US 2015/0210769A1之SEQ ID NO: 147 (VHFW1)、SEQ ID NO: 157 (VHFW2)及SEQ ID NO: 166 (VHFW3))及

BAP049-hum10 或 BAP049- 純 系 -D 之 輕 鏈 框 架 區 1-3 （ 例 如 US 2015/0210769A1 之 SEQ ID NO: 177 (VLFW1) 、 SEQ ID NO: 187 (VLFW2)及SEQ ID NO: 196 (VLFW3))。

在一些實施例中，抗PD-1抗體分子包含BAP049-hum11或BAP049-純系-E之重鏈框架區1-3 (例如US 2015/0210769A1之SEQ ID NO: 147 (VHFW1)、SEQ ID NO: 153 (VHFW2)及SEQ ID NO: 162 (VHFW3))及BAP049-hum11 或 BAP049- 純 系 -E 之 輕 鏈 框 架 區 1-3 （ 例 如 US 2015/0210769A1 之 SEQ ID NO: 177 (VLFW1) 、 SEQ ID NO: 187 (VLFW2)及SEQ ID NO: 196 (VLFW3))。

在一些實施例中，抗PD-1抗體分子包含BAP049-hum12之重鏈框架區1-3 (例如US 2015/0210769A1之SEQ ID NO: 147 (VHFW1)、SEQ ID NO: 153 (VHFW2)及SEQ ID NO: 162 (VHFW3))及BAP049-hum12之輕鏈框架區1-3 (例如US 2015/0210769A1之SEQ ID NO: 185 (VLFW1)、SEQ ID NO: 194 (VLFW2)及SEQ ID NO: 196 (VLFW3))。

在一些實施例中，抗PD-1抗體分子包含BAP049-hum13之重鏈框架區1-3 (例如US 2015/0210769A1之SEQ ID NO: 147 (VHFW1)、SEQ ID NO: 153 (VHFW2)及SEQ ID NO: 162 (VHFW3))及BAP049-hum13之輕鏈框架區1-3 (例如US 2015/0210769A1之SEQ ID NO: 183 (VLFW1)、SEQ ID NO: 191 (VLFW2)及SEQ ID NO: 196 (VLFW3))。

在一些實施例中，抗PD-1抗體分子包含BAP049-hum14之重鏈框架區1-3 (例如US 2015/0210769A1之SEQ ID NO: 151 (VHFW1)、SEQ ID NO: 157 (VHFW2)及SEQ ID NO: 166 (VHFW3))及BAP049-hum14之輕鏈框架區1-3 (例如US 2015/0210769A1之SEQ ID NO: 177 (VLFW1)、

SEQ ID NO: 187 (VLFW2)及SEQ ID NO: 196 (VLFW3))。

在一些實施例中，抗PD-1抗體分子包含BAP049-hum15之重鏈框架區1-3 (例如US 2015/0210769A1之SEQ ID NO: 151 (VHFW1)、SEQ ID NO: 157 (VHFW2)及SEQ ID NO: 166 (VHFW3))及BAP049-hum15之輕鏈框架區1-3 (例如US 2015/0210769A1之SEQ ID NO: 174 (VLFW1)、SEQ ID NO: 187 (VLFW2)及SEQ ID NO: 196 (VLFW3))。

在一些實施例中，抗PD-1抗體分子包含BAP049-hum16之重鏈框架區1-3 (例如US 2015/0210769A1之SEQ ID NO: 147 (VHFW1)、SEQ ID NO: 160 (VHFW2)及SEQ ID NO: 166 (VHFW3))及BAP049-hum16之輕鏈框架區1-3 (例如US 2015/0210769A1之SEQ ID NO: 174 (VLFW1)、SEQ ID NO: 187 (VLFW2)及SEQ ID NO: 196 (VLFW3))。

在一些實施例中，抗PD-1抗體分子進一步包含BAP049-hum01、BAP049-hum02、BAP049-hum03、BAP049-hum04、BAP049-hum05、BAP049-hum06、BAP049-hum07、BAP049-hum08、BAP049-hum09、BAP049-hum10、BAP049-hum11、BAP049-hum12、BAP049-hum13、BAP049-hum14、BAP049-hum15、BAP049-hum16、BAP049-純系-A、BAP049-純系-B、BAP049-純系-C、BAP049-純系-D或BAP049-純系-E之重鏈框架區4 (VHFW4) (例如US 2015/0210769A1之SEQ ID NO: 169)及BAP049-hum01、BAP049-hum02、BAP049-hum03、BAP049-hum04、BAP049-hum05、BAP049-hum06、BAP049-hum07、BAP049-hum08、BAP049-hum09、BAP049-hum10、BAP049-hum11、BAP049-hum12、BAP049-hum13、BAP049-hum14、BAP049-hum15、BAP049-hum16、BAP049-純系-A、BAP049-純系-B、BAP049-純系-C、

BAP049-純系-D或BAP049-純系-E之輕鏈框架區4 (VLFW4) (例如US 2015/0210769A1之SEQ ID NO: 208)。

在一些實施例中，抗PD-1抗體分子包含具有如US 2015/0210769A1之圖5或7中所展示之框架區FW1、FW2及FW3之組合的重鏈框架區。在其他實施例中，抗體分子包含具有如US 2015/0210769A1之圖5或7中所展示之框架區FW1、FW2及FW3之組合的輕鏈框架區。在其他實施例中，抗體分子包含具有如US 2015/0210769A1之圖5或7中所展示之框架區FW1、FW2及FW3之組合的重鏈框架區，及具有如US 2015/0210769A1之圖5或7中所展示之框架區FW1、FW2及FW3之組合的輕鏈框架區。

在一個實施例中，抗PD-1抗體分子之重鏈或輕鏈可變結構域或二者包括胺基酸序列，其與本文所揭示之胺基酸實質上一致，例如與本文所述抗體，例如選自以下中之任一者之抗體之可變區至少80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%或更高一致：BAP049-hum01、BAP049-hum02、BAP049-hum03、BAP049-hum04、BAP049-hum05、BAP049-hum06、BAP049-hum07、BAP049-hum08、BAP049-hum09、BAP049-hum10、BAP049-hum11、BAP049-hum12、BAP049-hum13、BAP049-hum14、BAP049-hum15、BAP049-純系-A、BAP049-純系-B、BAP049-純系-C、BAP049-純系-D或BAP049-純系-E；或如表6中所述，或由表6中之核苷酸序列編碼；或至少1個或5個殘基，但小於40個、30個、20個或10個殘基不同於本文所述抗體之可變區。

在一個實施例中，抗PD-1抗體分子之重鏈或輕鏈可變區或二者包括由本文所述之核酸序列或例如在低嚴格度、中嚴格度或高嚴格度或本文所

述之其他雜交條件下與本文所述之核酸序列(例如如US 2015/0210769A1之表1及2或本文表6中所展示之核酸序列)雜交之核酸或其補體編碼的胺基酸序列。

在另一實施例中，抗PD-1抗體分子包含至少一個、兩個、三個或四個抗原結合區域(例如可變區)，其具有如表6中所陳述之胺基酸序列或與其實質上一致之序列(例如與其至少約85%、90%、95%、99%或更高一致之序列，或與表6中所展示之序列相差不超過1個、2個、5個、10個或15個胺基酸殘基之序列)。在另一實施例中，抗PD-1抗體分子包括VH及/或VL結構域，其係由具有如表6中所陳述之核苷酸序列或與其實質上一致之序列(例如與其至少約85%、90%、95%、99%或更高一致之序列，或與表6中所展示之序列相差不超過3個、6個、15個、30個或45個核苷酸之序列)之核酸編碼。

在另一實施例中，抗PD-1抗體分子包含至少一個、兩個或三個來自重鏈可變區之CDR，該重鏈可變區具有如表6中所陳述之胺基酸序列或與其實質上同源之序列(例如與其至少約85%、90%、95%、99%或更高一致及/或具有一個、兩個、三個或更多個取代、插入或缺失，例如保守取代之序列)。在另一實施例中，抗PD-1抗體分子包含至少一個、兩個或三個來自輕鏈可變區之CDR，該輕鏈可變區具有如表6中所陳述之胺基酸序列或與其實質上同源之序列(例如與其至少約85%、90%、95%、99%或更高一致及/或具有一個、兩個、三個或更多個取代、插入或缺失，例如保守取代之序列)。在另一實施例中，抗PD-1抗體分子包含至少一個、兩個、三個、四個、五個或六個來自重鏈及輕鏈可變區之CDR，該等重鏈及輕鏈可變區具有如表6中所陳述之胺基酸序列或與其實質上同源之序列(例如與

其至少約85%、90%、95%、99%或更高一致及/或具有一個、兩個、三個或更多個取代、插入或缺失，例如保守取代之序列)。

在一個實施例中，抗PD-1抗體分子包含至少一個、兩個或三個來自重鏈可變區之CDR及/或超變環，該重鏈可變區具有本文所述抗體，例如選自以下中之任一者之抗體之胺基酸序列：BAP049-hum01、BAP049-hum02、BAP049-hum03、BAP049-hum04、BAP049-hum05、BAP049-hum06、BAP049-hum07、BAP049-hum08、BAP049-hum09、BAP049-hum10、BAP049-hum11、BAP049-hum12、BAP049-hum13、BAP049-hum14、BAP049-hum15、BAP049-hum16、BAP049-純系-A、BAP049-純系-B、BAP049-純系-C、BAP049-純系-D或BAP049-純系-E，如表6中所匯總，或與其實質上一致之序列(例如與其至少約85%、90%、95%、99%或更高一致及/或具有一個、兩個、三個或更多個取代、插入或缺失，例如保守取代之序列)。在另一實施例中，抗PD-1抗體分子包含至少一個、兩個或三個來自輕鏈可變區之CDR及/或超變環，該輕鏈可變區具有本文所述抗體，例如選自以下中之任一者之抗體之胺基酸序列：BAP049-hum01、BAP049-hum02、BAP049-hum03、BAP049-hum04、BAP049-hum05、BAP049-hum06、BAP049-hum07、BAP049-hum08、BAP049-hum09、BAP049-hum10、BAP049-hum11、BAP049-hum12、BAP049-hum13、BAP049-hum14、BAP049-hum15、BAP049-hum16、BAP049-純系-A、BAP049-純系-B、BAP049-純系-C、BAP049-純系-D或BAP049-純系-E，如表6中所匯總，或與其實質上一致之序列(例如與其至少約85%、90%、95%、99%或更高一致及/或具有一個、兩個、三個或更多個取代、插入或缺失，例如保守取代之序列)。在一個實施例中，抗

PD-1抗體分子包含本文所述，例如表6中所述之所有六個CDR及/或超變環。

在一個實施例中，抗PD-1抗體分子之可變區與本文所述之可變區(例如本文所揭示之FR區)的序列一致，或相差1個、2個、3個或4個胺基酸。

在一個實施例中，抗PD-1抗體分子係全抗體或其片段(例如Fab、$F(ab')_2$、Fv或單鏈Fv片段(scFv))。在某些實施例中，抗PD-1抗體分子係單株抗體或具有單一特異性之抗體。抗PD-1抗體分子亦可為人類化、嵌合、駱駝科動物、鯊魚或活體外產生之抗體分子。在一個實施例中，其抗PD-1抗體分子係人類化抗體分子。抗PD-1抗體分子之重鏈及輕鏈可為全長(例如抗體可包括至少一條、且較佳兩條完整重鏈及至少一條、且較佳兩條完整輕鏈)，或可包括抗原結合片段(例如Fab、$F(ab')_2$、Fv、單鏈Fv片段、單一結構域抗體、雙價抗體(dAb)、二價抗體或雙特異性抗體或其片段、其單一結構域變體或駱駝科動物抗體)。

在其他實施例中，抗PD-1抗體分子具有以下重鏈恆定區(Fc)：選自例如IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgM、IgA1、IgA2、IgD及IgE之重鏈恆定區；具體而言選自例如IgG1、IgG2、IgG3及IgG4之重鏈恆定區，更具體而言IgG1或IgG2 (例如人類IgG1、IgG2或IgG4)之重鏈恆定區。在一個實施例中，重鏈恆定區係人類IgG1。在另一實施例中，抗PD-1抗體分子具有選自例如κ或λ、較佳κ (例如人類κ)之輕鏈恆定區之輕鏈恆定區。在一個實施例中，恆定區經改變，例如經突變以改變抗PD-1抗體分子之性質(例如增加或減少以下中之一或多者：Fc受體結合、抗體醣基化、半胱胺酸殘基數、效應細胞功能或補體功能)。舉例而言，使恆定區之位置296 (M至Y)、298 (S至T)、300 (T至E)、477 (H至K)及478 (N至F)突變以改

變Fc受體結合(例如突變位置對應於SEQ ID NO: 212或214之位置132 (M至Y)、134 (S至T)、136 (T至E)、313 (H至K)及314 (N至F)；或SEQ ID NO: 215、216、217或218之位置135 (M至Y)、137 (S至T)、139 (T至E)、316 (H至K)及317 (N至F))。在另一實施例中，使IgG4 (例如人類IgG4)之重鏈恆定區之根據EU編號之位置228突變(例如S至P)，例如如US 2015/0210769A1之表3中所展示。在某些實施例中，抗PD-1抗體分子包含根據EU編號之位置228突變(例如S至P)之人類IgG4，例如如US 2015/0210769A1之表3中所展示；及κ輕鏈恆定區，例如如US 2015/0210769A1之表3中所展示。在另一實施例中，使IgG1 (例如人類IgG1)之重鏈恆定區之以下位置中之一或多者突變：根據EU編號之位置297 (例如N至A)、根據EU編號之位置265 (例如D至A)、根據EU編號之位置329 (例如P至A)、根據EU編號之位置234 (例如L至A)或根據EU編號之位置235 (例如L至A)，例如如US 2015/0210769A1之表3中所展示。在某些實施例中，抗PD-1抗體分子包含上述位置中之一或多者突變之人類IgG1，例如如US 2015/0210769A1之表3中所展示；及κ輕鏈恆定區，例如如US 2015/0210769A1之表3中所展示。

在一個實施例中，抗PD-1抗體分子係經分離或重組的。

在一個實施例中，抗PD-1抗體分子係人類化抗體分子。

在一個實施例中，抗PD-1抗體分子基於T細胞表位分析具有小於700、600、500、400或更小之風險評分。

在一個實施例中，抗PD-1抗體分子係人類化抗體分子，且基於T細胞表位分析具有300至700、400至650、450至600或如本文所述之風險評分之風險評分。

在一個實施例中，抗PD-1抗體分子包括：

(a) 重鏈可變區(VH)，其包含SEQ ID NO: 140之VHCDR1胺基酸序列、SEQ ID NO: 141之VHCDR2胺基酸序列及SEQ ID NO: 139之VHCDR3胺基酸序列；及輕鏈可變區(VL)，其包含SEQ ID NO: 149之VLCDR1胺基酸序列、SEQ ID NO: 150之VLCDR2胺基酸序列及SEQ ID NO: 167之VLCDR3胺基酸序列；

(b) VH，其包含選自SEQ ID NO: 137之VHCDR1胺基酸序列；SEQ ID NO: 138之VHCDR2胺基酸序列；及SEQ ID NO: 139之VHCDR3胺基酸序列；及VL，其包含SEQ ID NO: 146之VLCDR1胺基酸序列、SEQ ID NO: 147之VLCDR2胺基酸序列及SEQ ID NO: 166之VLCDR3胺基酸序列；

(c) VH，其包含SEQ ID NO: 286之VHCDR1胺基酸序列、SEQ ID NO: 141之VHCDR2胺基酸序列及SEQ ID NO: 139之VHCDR3胺基酸序列；及VL，其包含SEQ ID NO: 149之VLCDR1胺基酸序列、SEQ ID NO: 150之VLCDR2胺基酸序列及SEQ ID NO: 167之VLCDR3胺基酸序列；或

(d) VH，其包含SEQ ID NO: 286之VHCDR1胺基酸序列、SEQ ID NO: 138之VHCDR2胺基酸序列；及SEQ ID NO: 139之VHCDR3胺基酸序列；及VL，其包含SEQ ID NO: 146之VLCDR1胺基酸序列、SEQ ID NO: 147之VLCDR2胺基酸序列及SEQ ID NO: 166之VLCDR3胺基酸序列。

在某些實施例中，抗PD-1抗體分子包含：

(i) 重鏈可變區(VH)，其包含選自SEQ ID NO: 137、SEQ ID NO:

140或SEQ ID NO: 286之VHCDR1胺基酸序列；SEQ ID NO: 138之VHCDR2胺基酸序列；及SEQ ID NO: 139之VHCDR3胺基酸序列；及

(ii) 輕鏈可變區(VL)，其包含SEQ ID NO: 146之VLCDR1胺基酸序列、SEQ ID NO: 147之VLCDR2胺基酸序列及SEQ ID NO: 166之VLCDR3胺基酸序列。

在其他實施例中，抗PD-1抗體分子包含：

(i) 重鏈可變區(VH)，其包含選自SEQ ID NO: 137、SEQ ID NO: 140或SEQ ID NO: 286之VHCDR1胺基酸序列；SEQ ID NO: 141之VHCDR2胺基酸序列及SEQ ID NO: 139之VHCDR3胺基酸序列；及

(ii) 輕鏈可變區(VL)，其包含SEQ ID NO: 149之VLCDR1胺基酸序列、SEQ ID NO: 150之VLCDR2胺基酸序列及SEQ ID NO: 167之VLCDR3胺基酸序列。

在上述抗體分子之實施例中，VHCDR1包含SEQ ID NO: 137之胺基酸序列。在其他實施例中，VHCDR1包含SEQ ID NO: 140之胺基酸序列。在其他實施例中，VHCDR1包含SEQ ID NO: 286之胺基酸序列。

在實施例中，上述抗體分子具有包含至少一個框架(FW)區之重鏈可變區，該框架區包含US 2015/0210769A1之SEQ ID NO: 147、151、153、157、160、162、166或169中任一者之胺基酸序列，或與其至少90%一致之胺基酸序列，或與US 2015/0210769A1之SEQ ID NO: 147、151、153、157、160、162、166或169中任一者之胺基酸序列相比，具有不超過兩個胺基酸取代、插入或缺失之胺基酸序列。

在其他實施例中，上述抗體分子具有包含至少一個框架區之重鏈可變區，該框架區包含US 2015/0210769A1之SEQ ID NO: 147、151、

153、157、160、162、166或169中任一者之胺基酸序列。

在其他實施例中，上述抗體分子具有包含至少兩個、三個或四個框架區之重鏈可變區，該等框架區包含US 2015/0210769A1之SEQ ID NO: 147、151、153、157、160、162、166或169中任一者之胺基酸序列。

在其他實施例中，上述抗體分子包含US 2015/0210769A1之SEQ ID NO: 147或151之VHFW1胺基酸序列、US 2015/0210769A1之SEQ ID NO: 153、157或160之VHFW2胺基酸序列及US 2015/0210769A1之SEQ ID NO: 162或166之VHFW3胺基酸序列，且視情況進一步包含US 2015/0210769A1之SEQ ID NO: 169之VHFW4胺基酸序列。

在其他實施例中，上述抗體分子具有包含至少一個框架區之輕鏈可變區，該框架區包含US 2015/0210769A1之SEQ ID NO: 174、177、181、183、185、187、191、194、196、200、202、205或208中任一者之胺基酸序列，或與其至少90%一致之胺基酸序列，或與US 2015/0210769A1之174、177、181、183、185、187、191、194、196、200、202、205或208中任一者之胺基酸序列相比，具有不超過兩個胺基酸取代、插入或缺失之胺基酸序列。

在其他實施例中，上述抗體分子具有包含至少一個框架區之輕鏈可變區，該框架區包含US 2015/0210769A1之SEQ ID NO: 174、177、181、183、185、187、191、194、196、200、202、205或208中任一者之胺基酸序列。

在其他實施例中，上述抗體分子具有包含至少兩個、三個或四個框架區之輕鏈可變區，該等框架區包含US 2015/0210769A1之SEQ ID NO: 174、177、181、183、185、187、191、194、196、200、202、205或

208中任一者之胺基酸序列。

在其他實施例中，上述抗體分子包含US 2015/0210769A1之SEQ ID NO: 174、177、181、183或185之VLFW1胺基酸序列、US 2015/0210769A1之SEQ ID NO: 187、191或194之VLFW2胺基酸序列及US 2015/0210769A1之SEQ ID NO: 196、200、202或205之VLFW3胺基酸序列，且視情況進一步包含US 2015/0210769A1之SEQ ID NO: 208之VLFW4胺基酸序列。

在其他實施例中，上述抗體包含包括與SEQ ID NO: 172、184、216或220中之任一者至少85%一致之胺基酸序列的重鏈可變結構域。

在其他實施例中，上述抗體分子包含包括SEQ ID NO: 172、184、216或220之胺基酸序列的重鏈可變結構域。

在其他實施例中，上述抗體分子包含包括與SEQ ID NO: 176、180、188、192、196、200、204、208或212中之任一者至少85%一致之胺基酸序列的輕鏈可變結構域。

在其他實施例中，上述抗體分子包含包括SEQ ID NO: 176、180、188、192、196、200、204、208或212之胺基酸序列的輕鏈可變結構域。

在其他實施例中，上述抗體分子包含包括SEQ ID NO: 172之胺基酸序列的重鏈可變結構域。

在其他實施例中，上述抗體分子包含包括SEQ ID NO: 174之胺基酸序列的重鏈。

在其他實施例中，上述抗體分子包含包括SEQ ID NO: 225之胺基酸序列的重鏈。

在其他實施例中，上述抗體分子包含包括SEQ ID NO: 184之胺基酸序列的重鏈可變結構域。

在其他實施例中，上述抗體分子包含包括SEQ ID NO: 186或SEQ ID NO: 236之胺基酸序列的重鏈。

在其他實施例中，上述抗體分子包含包括SEQ ID NO: 216之胺基酸序列的重鏈可變結構域。

在其他實施例中，上述抗體分子包含包括SEQ ID NO: 218之胺基酸序列的重鏈。

在其他實施例中，上述抗體分子包含包括SEQ ID NO: 220之胺基酸序列的重鏈可變結構域。

在其他實施例中，上述抗體分子包含包括SEQ ID NO: 222之胺基酸序列的重鏈。

在其他實施例中，上述抗體分子包含包括SEQ ID NO: 176之胺基酸序列的輕鏈可變結構域。

在其他實施例中，上述抗體分子包含包括SEQ ID NO: 178之胺基酸序列的輕鏈。

在其他實施例中，上述抗體分子包含包括SEQ ID NO: 180之胺基酸序列的輕鏈可變結構域。

在其他實施例中，上述抗體分子包含包括SEQ ID NO: 182之胺基酸序列的輕鏈。

在其他實施例中，上述抗體分子包含包括SEQ ID NO: 188之胺基酸序列的輕鏈可變結構域。

在其他實施例中，上述抗體分子包含包括SEQ ID NO: 190之胺基酸

序列的輕鏈。

在其他實施例中，上述抗體分子包含包括SEQ ID NO: 192之胺基酸序列的輕鏈可變結構域。

在其他實施例中，上述抗體分子包含包括SEQ ID NO: 194之胺基酸序列的輕鏈。

在其他實施例中，上述抗體分子包含包括SEQ ID NO: 196之胺基酸序列的輕鏈可變結構域。

在其他實施例中，上述抗體包含包括SEQ ID NO: 198之胺基酸序列的輕鏈。

在其他實施例中，上述抗體分子包含包括SEQ ID NO: 200之胺基酸序列的輕鏈可變結構域。

在其他實施例中，上述抗體分子包含包括SEQ ID NO: 202之胺基酸序列的輕鏈。

在其他實施例中，上述抗體分子包含包括SEQ ID NO: 204之胺基酸序列的輕鏈可變結構域。

在其他實施例中，上述抗體分子包含包括SEQ ID NO: 206之胺基酸序列的輕鏈。

在其他實施例中，上述抗體分子包含包括SEQ ID NO: 208之胺基酸序列的輕鏈可變結構域。

在其他實施例中，上述抗體分子包含包括SEQ ID NO: 210之胺基酸序列的輕鏈。

在其他實施例中，上述抗體分子包含包括SEQ ID NO: 212之胺基酸序列的輕鏈可變結構域。

在其他實施例中，上述抗體分子包含包括SEQ ID NO: 214之胺基酸序列的輕鏈。

在其他實施例中，上述抗體分子包含包括SEQ ID NO: 172之胺基酸序列的重鏈可變結構域及包含SEQ ID NO: 176之胺基酸序列的輕鏈可變結構域。

在其他實施例中，上述抗體分子包含包括SEQ ID NO: 172之胺基酸序列的重鏈可變結構域及包含SEQ ID NO: 200之胺基酸序列的輕鏈可變結構域。

在其他實施例中，上述抗體分子包含包括SEQ ID NO: 172之胺基酸序列的重鏈可變結構域及包含SEQ ID NO: 204之胺基酸序列的輕鏈可變結構域。

在其他實施例中，上述抗體分子包含包括SEQ ID NO: 184之胺基酸序列的重鏈可變結構域及包含SEQ ID NO: 204之胺基酸序列的輕鏈可變結構域。

在其他實施例中，上述抗體分子包含包括SEQ ID NO: 172之胺基酸序列的重鏈可變結構域及包含SEQ ID NO: 180之胺基酸序列的輕鏈可變結構域。

在其他實施例中，上述抗體分子包含包括SEQ ID NO: 184之胺基酸序列的重鏈可變結構域及包含SEQ ID NO: 180之胺基酸序列的輕鏈可變結構域。

在其他實施例中，上述抗體分子包含包括SEQ ID NO: 184之胺基酸序列的重鏈可變結構域及包含SEQ ID NO: 188之胺基酸序列的輕鏈可變結構域。

在其他實施例中，上述抗體分子包含包括SEQ ID NO: 172之胺基酸序列的重鏈可變結構域及包含SEQ ID NO: 188之胺基酸序列的輕鏈可變結構域。

在其他實施例中，上述抗體分子包含包括SEQ ID NO: 172之胺基酸序列的重鏈可變結構域及包括SEQ ID NO: 192之胺基酸序列的輕鏈可變結構域。

在其他實施例中，上述抗體分子包含包括SEQ ID NO: 172之胺基酸序列的重鏈可變結構域及包括SEQ ID NO: 196之胺基酸序列的輕鏈可變結構域。

在其他實施例中，上述抗體分子包含包括SEQ ID NO: 184之胺基酸序列的重鏈可變結構域及包括SEQ ID NO: 200之胺基酸序列的輕鏈可變結構域。

在其他實施例中，上述抗體分子包含包括SEQ ID NO: 172之胺基酸序列的重鏈可變結構域及包括SEQ ID NO: 208之胺基酸序列的輕鏈可變結構域。

在其他實施例中，上述抗體分子包含包括SEQ ID NO: 172之胺基酸序列的重鏈可變結構域及包括SEQ ID NO: 212之胺基酸序列的輕鏈可變結構域。

在其他實施例中，上述抗體分子包含包括SEQ ID NO: 216之胺基酸序列的重鏈可變區及包括SEQ ID NO: 204之胺基酸序列的輕鏈可變結構域。

在其他實施例中，上述抗體分子包含包括SEQ ID NO: 216之胺基酸序列的重鏈可變結構域及包括SEQ ID NO: 200之胺基酸序列的輕鏈可變

結構域。

在其他實施例中，上述抗體分子包含包括SEQ ID NO: 220之胺基酸序列的重鏈可變結構域及包括SEQ ID NO: 200之胺基酸序列的輕鏈可變結構域。

在其他實施例中，上述抗體分子包含包括SEQ ID NO: 225之胺基酸序列的重鏈及包括SEQ ID NO: 178之胺基酸序列的輕鏈。

在其他實施例中，上述抗體分子包含包括SEQ ID NO: 225之胺基酸序列的重鏈及包括SEQ ID NO: 190之胺基酸序列的輕鏈。

在其他實施例中，上述抗體分子包含包括SEQ ID NO: 225之胺基酸序列的重鏈及包括SEQ ID NO: 202之胺基酸序列的輕鏈。

在其他實施例中，上述抗體分子包含包括SEQ ID NO: 225之胺基酸序列的重鏈及包括SEQ ID NO: 206之胺基酸序列的輕鏈。

在其他實施例中，上述抗體分子包含包括SEQ ID NO: 236之胺基酸序列的重鏈及包括SEQ ID NO: 206之胺基酸序列的輕鏈。

在其他實施例中，上述抗體分子包含包括SEQ ID NO: 174之胺基酸序列的重鏈及包括SEQ ID NO: 178之胺基酸序列的輕鏈。

在其他實施例中，上述抗體分子包含包括SEQ ID NO: 174之胺基酸序列的重鏈及包括SEQ ID NO: 182之胺基酸序列的輕鏈。

在其他實施例中，上述抗體分子包含包括SEQ ID NO: 186之胺基酸序列的重鏈及包括SEQ ID NO: 182之胺基酸序列的輕鏈。

在其他實施例中，上述抗體分子包含包括SEQ ID NO: 186之胺基酸序列的重鏈及包括SEQ ID NO: 190之胺基酸序列的輕鏈。

在其他實施例中，上述抗體分子包含包括SEQ ID NO: 174之胺基酸

序列的重鏈及包括SEQ ID NO: 190之胺基酸序列的輕鏈。

在其他實施例中，上述抗體包含包括SEQ ID NO: 174之胺基酸序列的重鏈及包括SEQ ID NO: 194之胺基酸序列的輕鏈。

在其他實施例中，上述抗體分子包含包括SEQ ID NO: 174之胺基酸序列的重鏈及包括SEQ ID NO: 198之胺基酸序列的輕鏈。

在其他實施例中，上述抗體分子包含包括SEQ ID NO: 186之胺基酸序列的重鏈及包括SEQ ID NO: 202之胺基酸序列的輕鏈。

在其他實施例中，上述抗體分子包含包括SEQ ID NO: 174之胺基酸序列的重鏈及包括SEQ ID NO: 202之胺基酸序列的輕鏈。

在其他實施例中，上述抗體分子包含包括SEQ ID NO: 186之胺基酸序列的重鏈及包括SEQ ID NO: 206之胺基酸序列的輕鏈。

在其他實施例中，上述抗體分子包含包括SEQ ID NO: 174之胺基酸序列的重鏈及包括SEQ ID NO: 206之胺基酸序列的輕鏈。

在其他實施例中，上述抗體分子包含包括SEQ ID NO: 174之胺基酸序列的重鏈及包括SEQ ID NO: 210之胺基酸序列的輕鏈。

在其他實施例中，上述抗體分子包含包括SEQ ID NO: 174之胺基酸序列的重鏈及包括SEQ ID NO: 214之胺基酸序列的輕鏈。

在其他實施例中，上述抗體分子包含包括SEQ ID NO: 218之胺基酸序列的重鏈及包括SEQ ID NO: 206之胺基酸序列的輕鏈。

在其他實施例中，上述抗體分子包含包括SEQ ID NO: 218之胺基酸序列的重鏈及包括SEQ ID NO: 202之胺基酸序列的輕鏈。

在其他實施例中，上述抗體分子包含包括SEQ ID NO: 222之胺基酸序列的重鏈及包括SEQ ID NO: 202之胺基酸序列的輕鏈。

在其他實施例中，上述抗體分子選自Fab、F(ab')2、Fv或單鏈Fv片段(scFv)。

在其他實施例中，上述抗體分子包含選自IgG1、IgG2、IgG3及IgG4之重鏈恆定區。

在其他實施例中，上述抗體分子包含選自κ或λ之輕鏈恆定區之輕鏈恆定區。

在其他實施例中，上述抗體分子包含具有根據EU編號之位置228處或US 2015/0210769A1之SEQ ID NO: 212或214之位置108處的突變之人類IgG4重鏈恆定區，及κ輕鏈恆定區。

在其他實施例中，上述抗體分子包含具有根據EU編號之位置228處或US 2015/0210769A1之SEQ ID NO: 212或214之位置108處的絲胺酸至脯胺酸突變之人類IgG4重鏈恆定區，及κ輕鏈恆定區。

在其他實施例中，上述抗體分子包含具有根據EU編號之位置297處或US 2015/0210769A1之SEQ ID NO: 216之位置180處的天冬醯胺至丙胺酸突變之人類IgG1重鏈恆定區，及κ輕鏈恆定區。

在其他實施例中，上述抗體分子包含具有根據EU編號之位置265處或US 2015/0210769A1之SEQ ID NO: 217之位置148處的天冬胺酸至丙胺酸突變及根據EU編號之位置329處或US 2015/0210769A1之SEQ ID NO: 217之位置212處的脯胺酸至丙胺酸突變之人類IgG1重鏈恆定區，及κ輕鏈恆定區。

在其他實施例中，上述抗體分子包含具有根據EU編號之位置234處或US 2015/0210769A1之SEQ ID NO: 218之位置117處的白胺酸至丙胺酸突變及根據EU編號之位置235處或US 2015/0210769A1之SEQ ID NO:

218之位置118處的白胺酸至丙胺酸突變之人類IgG1重鏈恆定區，及κ輕鏈恆定區。

在其他實施例中，上述抗體分子能夠以小於約0.2 nM之解離常數(K_D)結合至人類PD-1。

在一些實施例中，上述抗體分子以下列K_D結合至人類PD-1：小於約0.2 nM、0.15 nM、0.1 nM、0.05 nM或0.02 nM，例如約0.13 nM至0.03 nM，例如約0.077 nM至0.088 nM，例如約0.083 nM，例如如藉由Biacore方法所量測。

在其他實施例中，上述抗體分子以下列K_D結合至食蟹猴PD-1：小於約0.2 nM、0.15 nM、0.1 nM、0.05 nM或0.02 nM，例如約0.11 nM至0.08 nM，例如約0.093 nM，例如如藉由Biacore方法所量測。

在某些實施例中，上述抗體分子以例如在nM範圍內之相似K_D結合至人類PD-1及食蟹猴PD-1二者，例如如藉由Biacore方法所量測。在一些實施例中，上述抗體分子以下列K_D結合至人類PD-1-Ig融合蛋白：小於約0.1 nM、0.075 nM、0.05 nM、0.025 nM或0.01 nM，例如約0.04 nM，例如如藉由ELISA所量測。

在一些實施例中，上述抗體分子以下列K_D結合至表現人類PD-1之Jurkat細胞(例如經人類PD-1轉染之Jurkat細胞)：小於約0.1 nM、0.075 nM、0.05 nM、0.025 nM或0.01 nM，例如約0.06 nM，例如如藉由FACS分析所量測。

在一些實施例中，上述抗體分子以下列K_D結合至食蟹猴T細胞：小於約1 nM、0.75 nM、0.5 nM、0.25 nM或0.1 nM，例如約0.4 nM，例如如藉由FACS分析所量測。

在一些實施例中，上述抗體分子以下列K_D結合至表現食蟹猴PD-1之細胞(例如經食蟹猴PD-1轉染之細胞)：小於約1 nM、0.75 nM、0.5 nM、0.25 nM或0.01 nM，例如約0.6 nM，例如如藉由FACS分析所量測。

在某些實施例中，上述抗體分子不與小鼠或大鼠PD-1交叉反應。在其他實施例中，上述抗體與恒河猴PD-1交叉反應。舉例而言，交叉反應性可藉由Biacore方法或結合分析使用表現PD-1之細胞(例如表現人類PD-1之300.19細胞)來量測。在其他實施例中，上述抗體分子結合PD-1之細胞外Ig樣結構域。

在其他實施例中，上述抗體分子能夠減少PD-1與PD-L1、PD-L2或二者或表現PD-L1、PD-L2或二者之細胞的結合。在一些實施例中，上述抗體分子減少(例如阻斷) PD-L1與表現PD-1之細胞(例如表現人類PD-1之300.19細胞)之結合，且IC50為小於約1.5 nM、1 nM、0.8 nM、0.6 nM、0.4 nM、0.2 nM或0.1 nM，例如介於約0.79 nM與約1.09 nM之間，例如約0.94 nM或約0.78 nM或更小，例如約0.3 nM。在一些實施例中，上述抗體減少(例如阻斷) PD-L2與表現PD-1之細胞(例如表現人類PD-1之300.19細胞)之結合，且IC50為小於約2 nM、1.5 nM、1 nM、0.5 nM或0.2 nM，例如介於約1.05 nM與約1.55 nM之間或約1.3 nM或更小，例如約0.9 nM。

在其他實施例中，上述抗體分子能夠增強抗原特異性T細胞反應。

在實施例中，抗體分子係單特異性抗體分子或雙特異性抗體分子。在實施例中，抗體分子具有針對PD-1之第一結合特異性及針對TIM-3、LAG-3、CEACAM (例如，CEACAM-1、CEACAM-3及/或CEACAM-5)、PD-L1或PD-L2之第二結合特異性。在實施例中，抗體分子包含抗體

之抗原結合片段，例如半抗體或半抗體之抗原結合片段。

在一些實施例中，與使用同型對照(例如IgG4)時IL-2之表現相比，上述抗體分子使經葡萄球菌腸毒素B (SEB) (例如在25 μg/mL下)活化之細胞之IL-2的表現增加至少約2倍、3倍、4倍、5倍，例如約2至3倍，例如約2至2.6倍，例如約2.3倍，例如如在SEB T細胞活化分析或人類全血離體分析中所量測。

在一些實施例中，與使用同型對照(例如IgG4)時IFN-γ之表現相比，上述抗體分子使經抗CD3 (例如在0.1 μg/mL下)活化之T細胞之IFN-γ的表現增加至少約2倍、3倍、4倍、5倍，例如約1.2至3.4倍，例如約2.3倍，例如如在IFN-γ活性分析中所量測。

在一些實施例中，與使用同型對照(例如IgG4)時IFN-γ之表現相比，上述抗體分子使經SEB (例如在3 pg/mL下)活化之T細胞之IFN-γ的表現增加至少約2倍、3倍、4倍、5倍，例如約0.5至4.5倍，例如約2.5倍，例如如在IFN-γ活性分析中所量測。

在一些實施例中，與使用同型對照(例如IgG4)時IFN-γ之表現相比，上述抗體分子使經CMV肽活化之T細胞之IFN-γ的表現增加至少約2倍、3倍、4倍、5倍，例如約2至3.6倍，例如約2.8倍，例如如在IFN-γ活性分析中所量測。

在一些實施例中，與使用同型對照(例如IgG4)時$CD8^+$ T細胞之增殖相比，上述抗體分子使經CMV肽活化之$CD8^+$ T細胞之增殖增加至少約1倍、2倍、3倍、4倍、5倍，例如約1.5倍，例如如藉由通過至少n (例如n = 2或4)次細胞分裂之CD8+ T細胞之百分比所量測。

在某些實施例中，上述抗體分子之Cmax介於約100 μg/mL與約500

μg/mL之間、介於約150 μg/mL與約450 μg/mL之間、介於約250 μg/mL與約350 μg/mL之間或介於約200 μg/mL與約400 μg/mL之間，例如約292.5 μg/mL，例如如在猴中所量測。

在某些實施例中，上述抗體分子之$T_{1/2}$介於約250小時與約650小時之間、介於約300小時與約600小時之間、介於約350小時與約550小時之間或介於約400小時與約500小時之間，例如約465.5小時，例如如在猴中所量測。

在一些實施例中，上述抗體分子以慢於5×10^{-4} s^{-1}、1×10^{-4} s^{-1}、5×10^{-5} s^{-1}或1×10^{-5} s^{-1} (例如約2.13×10^{-4} s^{-1})之Kd結合至PD-1，例如如藉由Biacore方法所量測。在一些實施例中，上述抗體分子以快於1×10^{4} $M^{-1}s^{-1}$、5×10^{4} $M^{-1}s^{-1}$、1×10^{5} $M^{-1}s^{-1}$或5×10^{5} $M^{-1}s^{-1}$ (例如約2.78×10^{5} $M^{-1}s^{-1}$)之Ka結合至PD-1，例如如藉由Biacore方法所量測。

在一些實施例中，上述抗PD-1抗體分子結合至PD-1之C鏈、CC'環、C'鏈及FG環內之一或多個殘基。PD-1之結構域結構闡述於例如Cheng等人，「Structure and Interactions of the Human Programmed Cell Death 1 Receptor」 *J. Biol. Chem.* 2013, 288:11771-11785中。如Cheng等人中所述，C鏈包含殘基F43-M50，CC'環包含S51-N54，C'鏈包含殘基Q55-F62，且FG環包含殘基L108-I114 (胺基酸編號根據Chang等人，上文文獻)。因此，在一些實施例中，如本文所述之抗PD-1抗體結合至PD-1之範圍F43-M50、S51-N54、Q55-F62及L108-I114中之一或多者中之至少一個殘基。在一些實施例中，如本文所述之抗PD-1抗體結合至PD-1之範圍F43-M50、S51-N54、Q55-F62及L108-I114中之兩者、三者或所有中之至少一個殘基。在一些實施例中，抗PD-1抗體結合至PD-1中

亦為PD-L1及PD-L2中之一或兩者之結合位點之一部分的殘基。

在另一態樣中，本發明提供編碼任一上述抗體分子之經分離核酸分子、載體及其宿主細胞。

本發明亦提供編碼任一上述抗體分子之抗體重鏈可變區或輕鏈可變區或二者之經分離核酸。

在一個實施例中，經分離核酸編碼重鏈CDR 1-3，其中該核酸包含SEQ ID NO: 242-246、255、256-260、267-271或278-280之核苷酸序列。

在另一實施例中，經分離核酸編碼輕鏈CDR 1-3，其中該核酸包含SEQ ID NO: 247-254、261-266或272-277之核苷酸序列。

在其他實施例中，上述核酸進一步包含編碼重鏈可變結構域之核苷酸序列，其中該核苷酸序列與SEQ ID NO: 173、185、217、221、224、229或235中之任一者至少85%一致。

在其他實施例中，上述核酸進一步包含編碼重鏈可變結構域之核苷酸序列，其中該核苷酸序列包含SEQ ID NO: 173、185、217、221、224、229或235中之任一者。

在其他實施例中，上述核酸進一步包含編碼重鏈之核苷酸序列，其中該核苷酸序列與SEQ ID NO: 175、187、219、223、226、230或237中之任一者至少85%一致。

在其他實施例中，上述核酸進一步包含編碼重鏈之核苷酸序列，其中該核苷酸序列包含SEQ ID NO: 175、187、219、223、226、230或237中之任一者。

在其他實施例中，上述核酸進一步包含編碼輕鏈可變結構域之核苷

酸序列，其中該核苷酸序列與SEQ ID NO: 177、181、189、193、197、201、205、209、213、227、231、233、238或240中之任一者至少85%一致。

在其他實施例中，上述核酸進一步包含編碼輕鏈可變結構域之核苷酸序列，其中該核苷酸序列包含SEQ ID NO: 177、181、189、193、197、201、205、209、213、227、231、233、238或240中之任一者。

在其他實施例中，上述核酸進一步包含編碼輕鏈之核苷酸序列，其中該核苷酸序列與SEQ ID NO: 179、183、191、195、199、203、207、211、215、228、232、234、239或241中之任一者至少85%一致。

在其他實施例中，上述核酸進一步包含編碼輕鏈之核苷酸序列，其中該核苷酸序列包含SEQ ID NO: 179、183、191、195、199、203、207、211、215、228、232、234、239或241中之任一者。

在某些實施例中，提供一或多個包含上述核酸之表現載體及宿主細胞。

亦提供產生抗體分子或其片段之方法，其包含在適於基因表現之條件下培養如本文所述之宿主細胞。

在一態樣中，本發明之特徵在於提供本文所述抗體分子之方法。該方法包括：提供PD-1抗原(例如包含PD-1表位之至少一部分之抗原)；獲得特異性結合至PD-1多肽之抗體分子；及評估抗體分子是否特異性結合至PD-1多肽，或評估抗體分子在調節(例如抑制) PD-1之活性方面的效能。該方法可進一步包括向個體(例如人類或非人類動物)投與該抗體分子。

在另一態樣中，本發明提供組合物(例如醫藥組合物)，其包括醫藥上

可接受之載劑、賦形劑或穩定劑及至少一種治療劑(例如本文所述之抗PD-1抗體分子)。在一個實施例中，組合物(例如醫藥組合物)包括抗體分子及一或多種藥劑(例如治療劑或其他抗體分子)之組合，如本文所述。在一個實施例中，抗體分子偶聯至標記或治療劑。

表6. 鼠類、嵌合及人類化抗PD-1抗體分子之胺基酸及核苷酸序列。抗體分子包括鼠類mAb BAP049、嵌合mAb BAP049-chi及BAP049-chi-Y及人類化mAb BAP049-hum01至BAP049-hum16及BAP049-純系-A至BAP049-純系-E。展示重鏈及輕鏈CDR、重鏈及輕鏈可變區以及重鏈及輕鏈之胺基酸及核苷酸序列。

BAP049 HC		
SEQ ID NO: 137 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 138 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 139 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 140 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 141 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 139 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
		QVQLQQPGSELVRPGASVKLSC
		KASGYTFTTYWMHWVRQRPG
		QGLEWIGNIYPGTGGSNFDEKF
		KNRTSLTVDTSSTTAYMHLASL
		TSEDSAVYYCTRWTTGTGAYW
SEQ ID NO: 142	VH	GQGTLVTVSA
		CAGGTCCAGCTGCAGCAACCT
		GGGTCTGAGCTGGTGAGGCCT
		GGAGCTTCAGTGAAGCTGTCC
		TGCAAGGCGTCTGGCTACACA
		TTCACCACTTACTGGATGCAC
SEQ ID NO: 143	DNA VH	TGGGTGAGGCAGAGGCCTGG

		ACAAGGCCTTGAGTGGATTGG
		AAATATTTATCCTGGTACTGG
		TGGTTCTAACTTCGATGAGAA
		GTTCAAAAACAGGACCTCACT
		GACTGTAGACACATCCTCCAC
		CACAGCCTACATGCACCTCGC
		CAGCCTGACATCTGAGGACTC
		TGCGGTCTATTACTGTACAAG
		ATGGACTACTGGGACGGGAG
		CTTATTGGGGCCAAGGGACTC
		TGGTCACTGTCTCTGCA
		QVQLQQSGSELVRPGASVKLSC
		KASGYTFTTYWMHWVRQRPG
		QGLEWIGNIYPGTGGSNFDEKF
		KNRTSLTVDTSSTTAYMHLASL
		TSEDSAVYYCTRWTTGTGAYW
SEQ ID NO: 144	VH	GQGTLVTVSA
		CAGGTCCAGCTGCAGCAGTCT
		GGGTCTGAGCTGGTGAGGCCT
		GGAGCTTCAGTGAAGCTGTCC
		TGCAAGGCGTCTGGCTACACA
		TTCACCACTTACTGGATGCAC
		TGGGTGAGGCAGAGGCCTGG
		ACAAGGCCTTGAGTGGATTGG
		AAATATTTATCCTGGTACTGG
		TGGTTCTAACTTCGATGAGAA
		GTTCAAAAACAGGACCTCACT
		GACTGTAGACACATCCTCCAC
		CACAGCCTACATGCACCTCGC
SEQ ID NO: 145	DNA VH	CAGCCTGACATCTGAGGACTC

		TGCGGTCTATTACTGTACAAG
		ATGGACTACTGGGACGGGAG
		CTTATTGGGGCCAAGGGACTC
		TGGTCACTGTCTCTGCA
BAP049 LC		
SEQ ID NO: 146 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
SEQ ID NO: 147 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 148 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPCT
SEQ ID NO: 149 (Chothia)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
SEQ ID NO: 150 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 151 (Chothia)	LCDR3	DYSYPC
		DIVMTQSPSSLTVTAGEKVTMS
		CKSSQSLLDSGNQKNFLTWYQ
		QKPGQPPKLLIFWASTRESGVP
		DRFTGSGSVTDFTLTISSVQAED
		LAVYYCQNDYSYPCTFGGGTK
SEQ ID NO: 152	VL	LEIK
		GACATTGTGATGACCCAGTCT
		CCATCCTCCCTGACTGTGACA
		GCAGGAGAGAAGGTCACTAT
		GAGCTGCAAGTCCAGTCAGA
		GTCTGTTAGACAGTGGAAATC
		AAAAGAACTTCTTGACCTGGT
		ACCAGCAGAAACCAGGGCAG
		CCTCCTAAACTGTTGATCTTCT
		GGGCATCCACTAGGGAATCTG
		GGGTCCCTGATCGCTTCACAG
		GCAGTGGATCTGTAACAGATT
		TCACTCTCACCATCAGCAGTG
SEQ ID NO: 153	DNA VL	TGCAGGCTGAAGACCTGGCA

		GTTTATTACTGTCAGAATGAT
		TATAGTTATCCGTGCACGTTC
		GGAGGGGGGACCAAGCTGGA
		AATAAAA
BAP049-chi HC		
SEQ ID NO: 137 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 138 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 139 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 140 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 141 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 139 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
		QVQLQQPGSELVRPGASVKLSC
		KASGYTFTTYWMHWVRQRPG
		QGLEWIGNIYPGTGGSNFDEKF
		KNRTSLTVDTSSTTAYMHLASL
		TSEDSAVYYCTRWTTGTGAYW
SEQ ID NO: 154	VH	GQGTTVTVSS
		CAGGTCCAGCTGCAGCAGCCT
		GGGTCTGAGCTGGTGAGGCCT
		GGAGCTTCAGTGAAGCTGTCC
		TGCAAGGCGTCTGGCTACACA
		TTCACCACTTACTGGATGCAC
		TGGGTGAGGCAGAGGCCTGG
		ACAAGGCCTTGAGTGGATTGG
		AAATATTTATCCTGGTACTGG
		TGGTTCTAACTTCGATGAGAA
		GTTCAAAAACAGGACCTCACT
		GACTGTAGACACATCCTCCAC
		CACAGCCTACATGCACCTCGC
SEQ ID NO: 155	DNA VH	CAGCCTGACATCTGAGGACTC

		TGCGGTCTATTACTGTACAAG
		ATGGACTACTGGGACGGGAG
		CTTATTGGGGCCAGGGCACCA
		CCGTGACCGTGTCCTCC
		QVQLQQPGSELVRPGASVKLSC
		KASGYTFTTYWMHWVRQRPG
		QGLEWIGNIYPGTGGSNFDEKF
		KNRTSLTVDTSSTTAYMHLASL
		TSEDSAVYYCTRWTTGTGAYW
		GQGTTVTVSSASTKGPSVFPLA
		PCSRSTSESTAALGCLVKDYFP
		EPVTVSWNSGALTSGVHTFPA
		VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT
		KTYTCNVDHKPSNTKVDKRVE
		SKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFL
		FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV
		DVSQEDPEVQFNWYVDGVEV
		HNAKTKPREEQFNSTYRVVSV
		LTVLHQDWLNGKEYKCKVSN
		KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQV
		YTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK
		GFYPSDIAVEWESNGQPENNY
		KTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVD
		KSRWQEGNVFSCSVMHEALHN
SEQ ID NO: 156	HC	HYTQKSLSLSLGK
		CAGGTCCAGCTGCAGCAGCCT
		GGGTCTGAGCTGGTGAGGCCT
		GGAGCTTCAGTGAAGCTGTCC
		TGCAAGGCGTCTGGCTACACA
SEQ ID NO: 157	DNA HC	TTCACCACTTACTGGATGCAC

TGGGTGAGGCAGAGGCCTGG
ACAAGGCCTTGAGTGGATTGG
AAATATTTATCCTGGTACTGG
TGGTTCTAACTTCGATGAGAA
GTTCAAAAACAGGACCTCACT
GACTGTAGACACATCCTCCAC
CACAGCCTACATGCACCTCGC
CAGCCTGACATCTGAGGACTC
TGCGGTCTATTACTGTACAAG
ATGGACTACTGGGACGGGAG
CTTATTGGGGCCAGGGCACCA
CCGTGACCGTGTCCTCCGCTT
CCACCAAGGGCCCATCCGTCT
TCCCCCTGGCGCCCTGCTCCA
GGAGCACCTCCGAGAGCACA
GCCGCCCTGGGCTGCCTGGTC
AAGGACTACTTCCCCGAACCG
GTGACGGTGTCGTGGAACTCA
GGCGCCCTGACCAGCGGCGTG
CACACCTTCCCGGCTGTCCTA
CAGTCCTCAGGACTCTACTCC
CTCAGCAGCGTGGTGACCGTG
CCCTCCAGCAGCTTGGGCACG
AAGACCTACACCTGCAACGTA
GATCACAAGCCCAGCAACAC
CAAGGTGGACAAGAGAGTTG
AGTCCAAATATGGTCCCCCAT
GCCCACCGTGCCCAGCACCTG
AGTTCCTGGGGGGACCATCAG
TCTTCCTGTTCCCCCCAAAAC
CCAAGGACACTCTCATGATCT

		CCCGGACCCCTGAGGTCACGT
		GCGTGGTGGTGGACGTGAGCC
		AGGAAGACCCCGAGGTCCAG
		TTCAACTGGTACGTGGATGGC
		GTGGAGGTGCATAATGCCAA
		GACAAAGCCGCGGGAGGAGC
		AGTTCAACAGCACGTACCGTG
		TGGTCAGCGTCCTCACCGTCC
		TGCACCAGGACTGGCTGAACG
		GCAAGGAGTACAAGTGCAAG
		GTGTCCAACAAAGGCCTCCCG
		TCCTCCATCGAGAAAACCATC
		TCCAAAGCCAAAGGGCAGCC
		CCGAGAGCCACAGGTGTACA
		CCCTGCCCCCATCCCAGGAGG
		AGATGACCAAGAACCAGGTC
		AGCCTGACCTGCCTGGTCAAA
		GGCTTCTACCCCAGCGACATC
		GCCGTGGAGTGGGAGAGCAA
		TGGGCAGCCGGAGAACAACT
		ACAAGACCACGCCTCCCGTGC
		TGGACTCCGACGGCTCCTTCT
		TCCTCTACAGCAGGCTAACCG
		TGGACAAGAGCAGGTGGCAG
		GAGGGGAATGTCTTCTCATGC
		TCCGTGATGCATGAGGCTCTG
		CACAACCACTACACACAGAA
		GAGCCTCTCCCTGTCTCTGGG
		TAAA
		QVQLQQSGSELVRPGASVKLSC
SEQ ID NO: 158	VH	KASGYTFTTYWMHWVRQRPG

		QGLEWIGNIYPGTGGSNFDEKF
		KNRTSLTVDTSSTTAYMHLASL
		TSEDSAVYYCTRWTTGTGAYW
		GQGTTVTVSS
		CAGGTCCAGCTGCAGCAGTCT
		GGGTCTGAGCTGGTGAGGCCT
		GGAGCTTCAGTGAAGCTGTCC
		TGCAAGGCGTCTGGCTACACA
		TTCACCACTTACTGGATGCAC
		TGGGTGAGGCAGAGGCCTGG
		ACAAGGCCTTGAGTGGATTGG
		AAATATTTATCCTGGTACTGG
		TGGTTCTAACTTCGATGAGAA
		GTTCAAAAACAGGACCTCACT
		GACTGTAGACACATCCTCCAC
		CACAGCCTACATGCACCTCGC
		CAGCCTGACATCTGAGGACTC
		TGCGGTCTATTACTGTACAAG
		ATGGACTACTGGGACGGGAG
		CTTATTGGGGCCAGGGCACCA
SEQ ID NO: 159	DNA VH	CCGTGACCGTGTCCTCC
		QVQLQQSGSELVRPGASVKLSC
		KASGYTFTTYWMHWVRQRPG
		QGLEWIGNIYPGTGGSNFDEKF
		KNRTSLTVDTSSTTAYMHLASL
		TSEDSAVYYCTRWTTGTGAYW
		GQGTTVTVSSASTKGPSVFPLA
		PCSRSTSESTAALGCLVKDYFP
		EPVTVSWNSGALTSGVHTFPA
SEQ ID NO: 160	HC	VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT

KTYTCNVDHKPSNTKVDKRVE
SKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFL
FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV
DVSQEDPEVQFNWYVDGVEV
HNAKTKPREEQFNSTYRVVSV
LTVLHQDWLNGKEYKCKVSN
KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK
GFYPSDIAVEWESNGQPENNY
KTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVD
KSRWQEGNVFSCSVMHEALHN
HYTQKSLSLSLGK

SEQ ID NO: 161 DNA HC CAGGTCCAGCTGCAGCAGTCT
GGGTCTGAGCTGGTGAGGCCT
GGAGCTTCAGTGAAGCTGTCC
TGCAAGGCGTCTGGCTACACA
TTCACCACTTACTGGATGCAC
TGGGTGAGGCAGAGGCCTGG
ACAAGGCCTTGAGTGGATTGG
AAATATTTATCCTGGTACTGG
TGGTTCTAACTTCGATGAGAA
GTTCAAAAACAGGACCTCACT
GACTGTAGACACATCCTCCAC
CACAGCCTACATGCACCTCGC
CAGCCTGACATCTGAGGACTC
TGCGGTCTATTACTGTACAAG
ATGGACTACTGGGACGGGAG
CTTATTGGGGCCAGGGCACCA
CCGTGACCGTGTCCTCCGCTT
CCACCAAGGGCCCATCCGTCT
TCCCCCTGGCGCCCTGCTCCA

GGAGCACCTCCGAGAGCACA
GCCGCCCTGGGCTGCCTGGTC
AAGGACTACTTCCCCGAACCG
GTGACGGTGTCGTGGAACTCA
GGCGCCCTGACCAGCGGCGTG
CACACCTTCCCGGCTGTCCTA
CAGTCCTCAGGACTCTACTCC
CTCAGCAGCGTGGTGACCGTG
CCCTCCAGCAGCTTGGGCACG
AAGACCTACACCTGCAACGTA
GATCACAAGCCCAGCAACAC
CAAGGTGGACAAGAGAGTTG
AGTCCAAATATGGTCCCCCAT
GCCCACCGTGCCCAGCACCTG
AGTTCCTGGGGGGACCATCAG
TCTTCCTGTTCCCCCCAAAAC
CCAAGGACACTCTCATGATCT
CCCGGACCCCTGAGGTCACGT
GCGTGGTGGTGGACGTGAGCC
AGGAAGACCCCGAGGTCCAG
TTCAACTGGTACGTGGATGGC
GTGGAGGTGCATAATGCCAA
GACAAAGCCGCGGGAGGAGC
AGTTCAACAGCACGTACCGTG
TGGTCAGCGTCCTCACCGTCC
TGCACCAGGACTGGCTGAACG
GCAAGGAGTACAAGTGCAAG
GTGTCCAACAAAGGCCTCCCG
TCCTCCATCGAGAAAACCATC
TCCAAAGCCAAAGGGCAGCC
CCGAGAGCCACAGGTGTACA

		CCCTGCCCCCATCCCAGGAGG
		AGATGACCAAGAACCAGGTC
		AGCCTGACCTGCCTGGTCAAA
		GGCTTCTACCCCAGCGACATC
		GCCGTGGAGTGGGAGAGCAA
		TGGGCAGCCGGAGAACAACT
		ACAAGACCACGCCTCCCGTGC
		TGGACTCCGACGGCTCCTTCT
		TCCTCTACAGCAGGCTAACCG
		TGGACAAGAGCAGGTGGCAG
		GAGGGGAATGTCTTCTCATGC
		TCCGTGATGCATGAGGCTCTG
		CACAACCACTACACACAGAA
		GAGCCTCTCCCTGTCTCTGGG
		TAAA

BAP049-chi LC

SEQ ID NO: 146 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
SEQ ID NO: 147 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 148 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPCT
SEQ ID NO: 149 (Chothia)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
SEQ ID NO: 150 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 151 (Chothia)	LCDR3	DYSYPC
		DIVMTQSPSSLTVTAGEKVTMS
		CKSSQSLLDSGNQKNFLTWYQ
		QKPGQPPKLLIFWASTRESGVP
		DRFTGSGSVTDFTLTISSVQAED
		LAVYYCQNDYSYPCTFGQGTK
SEQ ID NO: 162	VL	VEIK
		GACATTGTGATGACCCAGTCT
SEQ ID NO: 163	DNA VL	CCATCCTCCCTGACTGTGACA

		GCAGGAGAGAAGGTCACTAT
		GAGCTGCAAGTCCAGTCAGA
		GTCTGTTAGACAGTGGAAATC
		AAAAGAACTTCTTGACCTGGT
		ACCAGCAGAAACCAGGGCAG
		CCTCCTAAACTGTTGATCTTCT
		GGGCATCCACTAGGGAATCTG
		GGGTCCCTGATCGCTTCACAG
		GCAGTGGATCTGTAACAGATT
		TCACTCTCACCATCAGCAGTG
		TGCAGGCTGAAGACCTGGCA
		GTTTATTACTGTCAGAATGAT
		TATAGTTATCCGTGCACGTTC
		GGCCAAGGGACCAAGGTGGA
		AATCAAA
		DIVMTQSPSSLTVTAGEKVTMS
		CKSSQSLLDSGNQKNFLTWYQ
		QKPGQPPKLLIFWASTRESGVP
		DRFTGSGSVTDFTLTISSVQAED
		LAVYYCQNDYSYPCTFGQGTK
		VEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLK
		SGTASVVCLLNNFYPREAKVQ
		WKVDNALQSGNSQESVTEQDS
		KDSTYSLSSTLTLSKADYEKHK
		VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG
SEQ ID NO: 164	LC	EC
		GACATTGTGATGACCCAGTCT
		CCATCCTCCCTGACTGTGACA
		GCAGGAGAGAAGGTCACTAT
SEQ ID NO: 165	DNA LC	GAGCTGCAAGTCCAGTCAGA

GTCTGTTAGACAGTGGAAATC
AAAAGAACTTCTTGACCTGGT
ACCAGCAGAAACCAGGGCAG
CCTCCTAAACTGTTGATCTTCT
GGGCATCCACTAGGGAATCTG
GGGTCCCTGATCGCTTCACAG
GCAGTGGATCTGTAACAGATT
TCACTCTCACCATCAGCAGTG
TGCAGGCTGAAGACCTGGCA
GTTTATTACTGTCAGAATGAT
TATAGTTATCCGTGCACGTTC
GGCCAAGGGACCAAGGTGGA
AATCAAACGTACGGTGGCTGC
ACCATCTGTCTTCATCTTCCCG
CCATCTGATGAGCAGTTGAAA
TCTGGAACTGCCTCTGTTGTG
TGCCTGCTGAATAACTTCTAT
CCCAGAGAGGCCAAAGTACA
GTGGAAGGTGGATAACGCCCT
CCAATCGGGTAACTCCCAGGA
GAGTGTCACAGAGCAGGACA
GCAAGGACAGCACCTACAGC
CTCAGCAGCACCCTGACGCTG
AGCAAAGCAGACTACGAGAA
ACACAAAGTCTACGCCTGCGA
AGTCACCCATCAGGGCCTGAG
CTCGCCCGTCACAAAGAGCTT
CAACAGGGGAGAGTGT

BAP049-chi-Y HC

SEQ ID NO: 137 (Kabat)	HCDR1	TYWMH

SEQ ID NO: 138 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 139 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 140 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 141 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 139 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
		QVQLQQPGSELVRPGASVKLSC
		KASGYTFTTYWMHWVRQRPG
		QGLEWIGNIYPGTGGSNFDEKF
		KNRTSLTVDTSSTTAYMHLASL
		TSEDSAVYYCTRWTTGTGAYW
SEQ ID NO: 154	VH	GQGTTVTVSS
		CAGGTCCAGCTGCAGCAGCCT
		GGGTCTGAGCTGGTGAGGCCT
		GGAGCTTCAGTGAAGCTGTCC
		TGCAAGGCGTCTGGCTACACA
		TTCACCACTTACTGGATGCAC
		TGGGTGAGGCAGAGGCCTGG
		ACAAGGCCTTGAGTGGATTGG
		AAATATTTATCCTGGTACTGG
		TGGTTCTAACTTCGATGAGAA
		GTTCAAAAACAGGACCTCACT
		GACTGTAGACACATCCTCCAC
		CACAGCCTACATGCACCTCGC
		CAGCCTGACATCTGAGGACTC
		TGCGGTCTATTACTGTACAAG
		ATGGACTACTGGGACGGGAG
		CTTATTGGGGCCAGGGCACCA
SEQ ID NO: 155	DNA VH	CCGTGACCGTGTCCTCC
		QVQLQQPGSELVRPGASVKLSC
SEQ ID NO: 156	HC	KASGYTFTTYWMHWVRQRPG

QGLEWIGNIYPGTGGSNFDEKF
KNRTSLTVDTSSTTAYMHLASL
TSEDSAVYYCTRWTTGTGAYW
GQGTTVTVSSASTKGPSVFPLA
PCSRSTSESTAALGCLVKDYFP
EPVTVSWNSGALTSGVHTFPA
VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT
KTYTCNVDHKPSNTKVDKRVE
SKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFL
FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV
DVSQEDPEVQFNWYVDGVEV
HNAKTKPREEQFNSTYRVVSV
LTVLHQDWLNGKEYKCKVSN
KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK
GFYPSDIAVEWESNGQPENNY
KTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVD
KSRWQEGNVFSCSVMHEALHN
HYTQKSLSLSLGK

SEQ ID NO: 157 DNA HC CAGGTCCAGCTGCAGCAGCCT
GGGTCTGAGCTGGTGAGGCCT
GGAGCTTCAGTGAAGCTGTCC
TGCAAGGCGTCTGGCTACACA
TTCACCACTTACTGGATGCAC
TGGGTGAGGCAGAGGCCTGG
ACAAGGCCTTGAGTGGATTGG
AAATATTTATCCTGGTACTGG
TGGTTCTAACTTCGATGAGAA
GTTCAAAAACAGGACCTCACT
GACTGTAGACACATCCTCCAC
CACAGCCTACATGCACCTCGC

CAGCCTGACATCTGAGGACTC
TGCGGTCTATTACTGTACAAG
ATGGACTACTGGGACGGGAG
CTTATTGGGGCCAGGGCACCA
CCGTGACCGTGTCCTCCGCTT
CCACCAAGGGCCCATCCGTCT
TCCCCCTGGCGCCCTGCTCCA
GGAGCACCTCCGAGAGCACA
GCCGCCCTGGGCTGCCTGGTC
AAGGACTACTTCCCCGAACCG
GTGACGGTGTCGTGGAACTCA
GGCGCCCTGACCAGCGGCGTG
CACACCTTCCCGGCTGTCCTA
CAGTCCTCAGGACTCTACTCC
CTCAGCAGCGTGGTGACCGTG
CCCTCCAGCAGCTTGGGCACG
AAGACCTACACCTGCAACGTA
GATCACAAGCCCAGCAACAC
CAAGGTGGACAAGAGAGTTG
AGTCCAAATATGGTCCCCCAT
GCCCACCGTGCCCAGCACCTG
AGTTCCTGGGGGGACCATCAG
TCTTCCTGTTCCCCCCAAAAC
CCAAGGACACTCTCATGATCT
CCCGGACCCCTGAGGTCACGT
GCGTGGTGGTGGACGTGAGCC
AGGAAGACCCCGAGGTCCAG
TTCAACTGGTACGTGGATGGC
GTGGAGGTGCATAATGCCAA
GACAAAGCCGCGGGAGGAGC
AGTTCAACAGCACGTACCGTG

		TGGTCAGCGTCCTCACCGTCC
		TGCACCAGGACTGGCTGAACG
		GCAAGGAGTACAAGTGCAAG
		GTGTCCAACAAAGGCCTCCCG
		TCCTCCATCGAGAAAACCATC
		TCCAAAGCCAAAGGGCAGCC
		CCGAGAGCCACAGGTGTACA
		CCCTGCCCCCATCCCAGGAGG
		AGATGACCAAGAACCAGGTC
		AGCCTGACCTGCCTGGTCAAA
		GGCTTCTACCCCAGCGACATC
		GCCGTGGAGTGGGAGAGCAA
		TGGGCAGCCGGAGAACAACT
		ACAAGACCACGCCTCCCGTGC
		TGGACTCCGACGGCTCCTTCT
		TCCTCTACAGCAGGCTAACCG
		TGGACAAGAGCAGGTGGCAG
		GAGGGGAATGTCTTCTCATGC
		TCCGTGATGCATGAGGCTCTG
		CACAACCACTACACACAGAA
		GAGCCTCTCCCTGTCTCTGGG
		TAAA
		QVQLQQSGSELVRPGASVKLSC
		KASGYTFTTYWMHWVRQRPG
		QGLEWIGNIYPGTGGSNFDEKF
		KNRTSLTVDTSSTTAYMHLASL
		TSEDSAVYYCTRWTTGTGAYW
SEQ ID NO: 158	VH	GQGTTVTVSS
		CAGGTCCAGCTGCAGCAGTCT
SEQ ID NO: 159	DNA VH	GGGTCTGAGCTGGTGAGGCCT

GGAGCTTCAGTGAAGCTGTCC
TGCAAGGCGTCTGGCTACACA
TTCACCACTTACTGGATGCAC
TGGGTGAGGCAGAGGCCTGG
ACAAGGCCTTGAGTGGATTGG
AAATATTTATCCTGGTACTGG
TGGTTCTAACTTCGATGAGAA
GTTCAAAAACAGGACCTCACT
GACTGTAGACACATCCTCCAC
CACAGCCTACATGCACCTCGC
CAGCCTGACATCTGAGGACTC
TGCGGTCTATTACTGTACAAG
ATGGACTACTGGGACGGGAG
CTTATTGGGGCCAGGGCACCA
CCGTGACCGTGTCCTCC

SEQ ID NO: 160 HC

QVQLQQSGSELVRPGASVKLSC
KASGYTFTTYWMHWVRQRPG
QGLEWIGNIYPGTGGSNFDEKF
KNRTSLTVDTSSTTAYMHLASL
TSEDSAVYYCTRWTTGTGAYW
GQGTTVTVSSASTKGPSVFPLA
PCSRSTSESTAALGCLVKDYFP
EPVTVSWNSGALTSGVHTFPA
VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT
KTYTCNVDHKPSNTKVDKRVE
SKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFL
FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV
DVSQEDPEVQFNWYVDGVEV
HNAKTKPREEQFNSTYRVVSV
LTVLHQDWLNGKEYKCKVSN
KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQV

		YTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK
		GFYPSDIAVEWESNGQPENNY
		KTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVD
		KSRWQEGNVFSCSVMHEALHN
		HYTQKSLSLSLGK
		CAGGTCCAGCTGCAGCAGTCT
		GGGTCTGAGCTGGTGAGGCCT
		GGAGCTTCAGTGAAGCTGTCC
		TGCAAGGCGTCTGGCTACACA
		TTCACCACTTACTGGATGCAC
		TGGGTGAGGCAGAGGCCTGG
		ACAAGGCCTTGAGTGGATTGG
		AAATATTTATCCTGGTACTGG
		TGGTTCTAACTTCGATGAGAA
		GTTCAAAAACAGGACCTCACT
		GACTGTAGACACATCCTCCAC
		CACAGCCTACATGCACCTCGC
		CAGCCTGACATCTGAGGACTC
		TGCGGTCTATTACTGTACAAG
		ATGGACTACTGGGACGGGAG
		CTTATTGGGGCCAGGGCACCA
		CCGTGACCGTGTCCTCCGCTT
		CCACCAAGGGCCCATCCGTCT
		TCCCCCTGGCGCCCTGCTCCA
		GGAGCACCTCCGAGAGCACA
		GCCGCCCTGGGCTGCCTGGTC
		AAGGACTACTTCCCCGAACCG
		GTGACGGTGTCGTGGAACTCA
		GGCGCCCTGACCAGCGGCGTG
		CACACCTTCCCGGCTGTCCTA
SEQ ID NO: 161	DNA HC	CAGTCCTCAGGACTCTACTCC

CTCAGCAGCGTGGTGACCGTG
CCCTCCAGCAGCTTGGGCACG
AAGACCTACACCTGCAACGTA
GATCACAAGCCCAGCAACAC
CAAGGTGGACAAGAGAGTTG
AGTCCAAATATGGTCCCCCAT
GCCCACCGTGCCCAGCACCTG
AGTTCCTGGGGGGACCATCAG
TCTTCCTGTTCCCCCCAAAAC
CCAAGGACACTCTCATGATCT
CCCGGACCCCTGAGGTCACGT
GCGTGGTGGTGGACGTGAGCC
AGGAAGACCCCGAGGTCCAG
TTCAACTGGTACGTGGATGGC
GTGGAGGTGCATAATGCCAA
GACAAAGCCGCGGGAGGAGC
AGTTCAACAGCACGTACCGTG
TGGTCAGCGTCCTCACCGTCC
TGCACCAGGACTGGCTGAACG
GCAAGGAGTACAAGTGCAAG
GTGTCCAACAAAGGCCTCCCG
TCCTCCATCGAGAAAACCATC
TCCAAAGCCAAAGGGCAGCC
CCGAGAGCCACAGGTGTACA
CCCTGCCCCCATCCCAGGAGG
AGATGACCAAGAACCAGGTC
AGCCTGACCTGCCTGGTCAAA
GGCTTCTACCCCAGCGACATC
GCCGTGGAGTGGGAGAGCAA
TGGGCAGCCGGAGAACAACT
ACAAGACCACGCCTCCCGTGC

		TGGACTCCGACGGCTCCTTCT
		TCCTCTACAGCAGGCTAACCG
		TGGACAAGAGCAGGTGGCAG
		GAGGGGAATGTCTTCTCATGC
		TCCGTGATGCATGAGGCTCTG
		CACAACCACTACACACAGAA
		GAGCCTCTCCCTGTCTCTGGG
		TAAA
BAP049-chi-Y LC		
SEQ ID NO: 146 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
SEQ ID NO: 147 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 166 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT
SEQ ID NO: 149 (Chothia)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
SEQ ID NO: 150 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 167 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY
		DIVMTQSPSSLTVTAGEKVTMS
		CKSSQSLLDSGNQKNFLTWYQ
		QKPGQPPKLLIFWASTRESGVP
		DRFTGSGSVTDFTLTISSVQAED
		LAVYYCQNDYSYPYTFGQGTK
SEQ ID NO: 168	VL	VEIK
		GACATTGTGATGACCCAGTCT
		CCATCCTCCCTGACTGTGACA
		GCAGGAGAGAAGGTCACTAT
		GAGCTGCAAGTCCAGTCAGA
		GTCTGTTAGACAGTGGAAATC
		AAAAGAACTTCTTGACCTGGT
		ACCAGCAGAAACCAGGGCAG
		CCTCCTAAACTGTTGATCTTCT
SEQ ID NO: 169	DNA VL	GGGCATCCACTAGGGAATCTG

		GGGTCCCTGATCGCTTCACAG
		GCAGTGGATCTGTAACAGATT
		TCACTCTCACCATCAGCAGTG
		TGCAGGCTGAAGACCTGGCA
		GTTTATTACTGTCAGAATGAT
		TATAGTTATCCGTACACGTTC
		GGCCAAGGGACCAAGGTGGA
		AATCAAA
		DIVMTQSPSSLTVTAGEKVTMS
		CKSSQSLLDSGNQKNFLTWYQ
		QKPGQPPKLLIFWASTRESGVP
		DRFTGSGSVTDFTLTISSVQAED
		LAVYYCQNDYSYPYTFGQGTK
		VEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLK
		SGTASVVCLLNNFYPREAKVQ
		WKVDNALQSGNSQESVTEQDS
		KDSTYSLSSTLTLSKADYEKHK
		VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG
SEQ ID NO: 170	LC	EC
		GACATTGTGATGACCCAGTCT
		CCATCCTCCCTGACTGTGACA
		GCAGGAGAGAAGGTCACTAT
		GAGCTGCAAGTCCAGTCAGA
		GTCTGTTAGACAGTGGAAATC
		AAAAGAACTTCTTGACCTGGT
		ACCAGCAGAAACCAGGGCAG
		CCTCCTAAACTGTTGATCTTCT
		GGGCATCCACTAGGGAATCTG
		GGGTCCCTGATCGCTTCACAG
SEQ ID NO: 171	DNA LC	GCAGTGGATCTGTAACAGATT

		TCACTCTCACCATCAGCAGTG
		TGCAGGCTGAAGACCTGGCA
		GTTTATTACTGTCAGAATGAT
		TATAGTTATCCGTACACGTTC
		GGCCAAGGGACCAAGGTGGA
		AATCAAACGTACGGTGGCTGC
		ACCATCTGTCTTCATCTTCCCG
		CCATCTGATGAGCAGTTGAAA
		TCTGGAACTGCCTCTGTTGTG
		TGCCTGCTGAATAACTTCTAT
		CCCAGAGAGGCCAAAGTACA
		GTGGAAGGTGGATAACGCCCT
		CCAATCGGGTAACTCCCAGGA
		GAGTGTCACAGAGCAGGACA
		GCAAGGACAGCACCTACAGC
		CTCAGCAGCACCCTGACGCTG
		AGCAAAGCAGACTACGAGAA
		ACACAAAGTCTACGCCTGCGA
		AGTCACCCATCAGGGCCTGAG
		CTCGCCCGTCACAAAGAGCTT
		CAACAGGGGAGAGTGT

BAP049-hum01 HC

SEQ ID NO: 137 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 138 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 139 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 140 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 141 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 139 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
		EVQLVQSGAEVKKPGESLRISC
SEQ ID NO: 172	VH	KGSGYTFTTYWMHWVRQATG

		QGLEWMGNIYPGTGGSNFDEK
		FKNRVTITADKSTSTAYMELSS
		LRSEDTAVYYCTRWTTGTGAY
		WGQGTTVTVSS
		GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCT
		GGAGCAGAGGTGAAAAAGCC
		CGGGGAGTCTCTGAGGATCTC
		CTGTAAGGGTTCTGGCTACAC
		ATTCACCACTTACTGGATGCA
		CTGGGTGCGACAGGCCACTGG
		ACAAGGGCTTGAGTGGATGG
		GTAATATTTATCCTGGTACTG
		GTGGTTCTAACTTCGATGAGA
		AGTTCAAGAACAGAGTCACG
		ATTACCGCGGACAAATCCACG
		AGCACAGCCTACATGGAGCTG
		AGCAGCCTGAGATCTGAGGA
		CACGGCCGTGTATTACTGTAC
		AAGATGGACTACTGGGACGG
		GAGCTTATTGGGGCCAGGGCA
SEQ ID NO: 173	DNA VH	CCACCGTGACCGTGTCCTCC
		EVQLVQSGAEVKKPGESLRISC
		KGSGYTFTTYWMHWVRQATG
		QGLEWMGNIYPGTGGSNFDEK
		FKNRVTITADKSTSTAYMELSS
		LRSEDTAVYYCTRWTTGTGAY
		WGQGTTVTVSSASTKGPSVFPL
		APCSRSTSESTAALGCLVKDYF
		PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA
SEQ ID NO: 174	HC	VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT

KTYTCNVDHKPSNTKVDKRVE
SKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFL
FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV
DVSQEDPEVQFNWYVDGVEV
HNAKTKPREEQFNSTYRVVSV
LTVLHQDWLNGKEYKCKVSN
KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK
GFYPSDIAVEWESNGQPENNY
KTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVD
KSRWQEGNVFSCSVMHEALHN
HYTQKSLSLSLGK

SEQ ID NO: 175 DNA HC GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCT
GGAGCAGAGGTGAAAAAGCC
CGGGGAGTCTCTGAGGATCTC
CTGTAAGGGTTCTGGCTACAC
ATTCACCACTTACTGGATGCA
CTGGGTGCGACAGGCCACTGG
ACAAGGGCTTGAGTGGATGG
GTAATATTTATCCTGGTACTG
GTGGTTCTAACTTCGATGAGA
AGTTCAAGAACAGAGTCACG
ATTACCGCGGACAAATCCACG
AGCACAGCCTACATGGAGCTG
AGCAGCCTGAGATCTGAGGA
CACGGCCGTGTATTACTGTAC
AAGATGGACTACTGGGACGG
GAGCTTATTGGGGCCAGGGCA
CCACCGTGACCGTGTCCTCCG
CTTCCACCAAGGGCCCATCCG
TCTTCCCCCTGGCGCCCTGCT

CCAGGAGCACCTCCGAGAGC
ACAGCCGCCCTGGGCTGCCTG
GTCAAGGACTACTTCCCCGAA
CCGGTGACGGTGTCGTGGAAC
TCAGGCGCCCTGACCAGCGGC
GTGCACACCTTCCCGGCTGTC
CTACAGTCCTCAGGACTCTAC
TCCCTCAGCAGCGTGGTGACC
GTGCCCTCCAGCAGCTTGGGC
ACGAAGACCTACACCTGCAAC
GTAGATCACAAGCCCAGCAA
CACCAAGGTGGACAAGAGAG
TTGAGTCCAAATATGGTCCCC
CATGCCCACCGTGCCCAGCAC
CTGAGTTCCTGGGGGGACCAT
CAGTCTTCCTGTTCCCCCCAA
AACCCAAGGACACTCTCATGA
TCTCCCGGACCCCTGAGGTCA
CGTGCGTGGTGGTGGACGTGA
GCCAGGAAGACCCCGAGGTC
CAGTTCAACTGGTACGTGGAT
GGCGTGGAGGTGCATAATGCC
AAGACAAAGCCGCGGGAGGA
GCAGTTCAACAGCACGTACCG
TGTGGTCAGCGTCCTCACCGT
CCTGCACCAGGACTGGCTGAA
CGGCAAGGAGTACAAGTGCA
AGGTGTCCAACAAAGGCCTCC
CGTCCTCCATCGAGAAAACCA
TCTCCAAAGCCAAAGGGCAG
CCCCGAGAGCCACAGGTGTAC

		ACCCTGCCCCCATCCCAGGAG
		GAGATGACCAAGAACCAGGT
		CAGCCTGACCTGCCTGGTCAA
		AGGCTTCTACCCCAGCGACAT
		CGCCGTGGAGTGGGAGAGCA
		ATGGGCAGCCGGAGAACAAC
		TACAAGACCACGCCTCCCGTG
		CTGGACTCCGACGGCTCCTTC
		TTCCTCTACAGCAGGCTAACC
		GTGGACAAGAGCAGGTGGCA
		GGAGGGGAATGTCTTCTCATG
		CTCCGTGATGCATGAGGCTCT
		GCACAACCACTACACACAGA
		AGAGCCTCTCCCTGTCTCTGG
		GTAAA

BAP049-hum01 LC

SEQ ID NO: 146 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
SEQ ID NO: 147 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 166 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT
SEQ ID NO: 149 (Chothia)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
SEQ ID NO: 150 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 167 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY
		EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC
		KSSQSLLDSGNQKNFLTWYQQ
		KPGQAPRLLIYWASTRESGVPS
		RFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDF
		ATYYCQNDYSYPYTFGQGTKV
SEQ ID NO: 176	VL	EIK
		GAAATTGTGTTGACACAGTCT
SEQ ID NO: 177	DNA VL	CCAGCCACCCTGTCTTTGTCT

		CCAGGGGAAAGAGCCACCCT CTCCTGCAAGTCCAGTCAGAG TCTGTTAGACAGTGGAAATCA AAAGAACTTCTTGACCTGGTA CCAGCAGAAACCTGGCCAGG CTCCCAGGCTCCTCATCTATT GGGCATCCACTAGGGAATCTG GGGTCCCATCAAGGTTCAGCG GCAGTGGATCTGGGACAGAA TTCACTCTCACCATCAGCAGC CTGCAGCCTGATGATTTTGCA ACTTATTACTGTCAGAATGAT TATAGTTATCCGTACACGTTC GGCCAAGGGACCAAGGTGGA AATCAAA
		EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC KSSQSLLDSGNQKNFLTWYQQ KPGQAPRLLIYWASTRESGVPS RFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDF ATYYCQNDYSYPYTFGQGTKV EIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS GTASVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYSLSSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C
SEQ ID NO: 178	LC	
SEQ ID NO: 179	DNA LC	GAAATTGTGTTGACACAGTCT CCAGCCACCCTGTCTTTGTCT CCAGGGGAAAGAGCCACCCT CTCCTGCAAGTCCAGTCAGAG

TCTGTTAGACAGTGGAAATCA
AAAGAACTTCTTGACCTGGTA
CCAGCAGAAACCTGGCCAGG
CTCCCAGGCTCCTCATCTATT
GGGCATCCACTAGGGAATCTG
GGGTCCCATCAAGGTTCAGCG
GCAGTGGATCTGGGACAGAA
TTCACTCTCACCATCAGCAGC
CTGCAGCCTGATGATTTTGCA
ACTTATTACTGTCAGAATGAT
TATAGTTATCCGTACACGTTC
GGCCAAGGGACCAAGGTGGA
AATCAAACGTACGGTGGCTGC
ACCATCTGTCTTCATCTTCCCG
CCATCTGATGAGCAGTTGAAA
TCTGGAACTGCCTCTGTTGTG
TGCCTGCTGAATAACTTCTAT
CCCAGAGAGGCCAAAGTACA
GTGGAAGGTGGATAACGCCCT
CCAATCGGGTAACTCCCAGGA
GAGTGTCACAGAGCAGGACA
GCAAGGACAGCACCTACAGC
CTCAGCAGCACCCTGACGCTG
AGCAAAGCAGACTACGAGAA
ACACAAAGTCTACGCCTGCGA
AGTCACCCATCAGGGCCTGAG
CTCGCCCGTCACAAAGAGCTT
CAACAGGGGAGAGTGT

BAP049-hum02 HC

SEQ ID NO: 137 (Kabat)	HCDR1	TYWMH

SEQ ID NO: 138 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 139 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 140 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 141 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 139 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
		EVQLVQSGAEVKKPGESLRISC
		KGSGYTFTTYWMHWVRQATG
		QGLEWMGNIYPGTGGSNFDEK
		FKNRVTITADKSTSTAYMELSS
		LRSEDTAVYYCTRWTTGTGAY
SEQ ID NO: 172	VH	WGQGTTVTVSS
		GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCT
		GGAGCAGAGGTGAAAAAGCC
		CGGGGAGTCTCTGAGGATCTC
		CTGTAAGGGTTCTGGCTACAC
		ATTCACCACTTACTGGATGCA
		CTGGGTGCGACAGGCCACTGG
		ACAAGGGCTTGAGTGGATGG
		GTAATATTTATCCTGGTACTG
		GTGGTTCTAACTTCGATGAGA
		AGTTCAAGAACAGAGTCACG
		ATTACCGCGGACAAATCCACG
		AGCACAGCCTACATGGAGCTG
		AGCAGCCTGAGATCTGAGGA
		CACGGCCGTGTATTACTGTAC
		AAGATGGACTACTGGGACGG
		GAGCTTATTGGGGCCAGGGCA
SEQ ID NO: 173	DNA VH	CCACCGTGACCGTGTCCTCC
		EVQLVQSGAEVKKPGESLRISC
SEQ ID NO: 174	HC	KGSGYTFTTYWMHWVRQATG

QGLEWMGNIYPGTGGSNFDEK
FKNRVTITADKSTSTAYMELSS
LRSEDTAVYYCTRWTTGTGAY
WGQGTTVTVSSASTKGPSVFPL
APCSRSTSESTAALGCLVKDYF
PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA
VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT
KTYTCNVDHKPSNTKVDKRVE
SKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFL
FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV
DVSQEDPEVQFNWYVDGVEV
HNAKTKPREEQFNSTYRVVSV
LTVLHQDWLNGKEYKCKVSN
KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK
GFYPSDIAVEWESNGQPENNY
KTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVD
KSRWQEGNVFSCSVMHEALHN
HYTQKSLSLSLGK

SEQ ID NO: 175 DNA HC GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCT
GGAGCAGAGGTGAAAAAGCC
CGGGGAGTCTCTGAGGATCTC
CTGTAAGGGTTCTGGCTACAC
ATTCACCACTTACTGGATGCA
CTGGGTGCGACAGGCCACTGG
ACAAGGGCTTGAGTGGATGG
GTAATATTTATCCTGGTACTG
GTGGTTCTAACTTCGATGAGA
AGTTCAAGAACAGAGTCACG
ATTACCGCGGACAAATCCACG
AGCACAGCCTACATGGAGCTG

AGCAGCCTGAGATCTGAGGA
CACGGCCGTGTATTACTGTAC
AAGATGGACTACTGGGACGG
GAGCTTATTGGGGCCAGGGCA
CCACCGTGACCGTGTCCTCCG
CTTCCACCAAGGGCCCATCCG
TCTTCCCCCTGGCGCCCTGCT
CCAGGAGCACCTCCGAGAGC
ACAGCCGCCCTGGGCTGCCTG
GTCAAGGACTACTTCCCCGAA
CCGGTGACGGTGTCGTGGAAC
TCAGGCGCCCTGACCAGCGGC
GTGCACACCTTCCCGGCTGTC
CTACAGTCCTCAGGACTCTAC
TCCCTCAGCAGCGTGGTGACC
GTGCCCTCCAGCAGCTTGGGC
ACGAAGACCTACACCTGCAAC
GTAGATCACAAGCCCAGCAA
CACCAAGGTGGACAAGAGAG
TTGAGTCCAAATATGGTCCCC
CATGCCCACCGTGCCCAGCAC
CTGAGTTCCTGGGGGGACCAT
CAGTCTTCCTGTTCCCCCCAA
AACCCAAGGACACTCTCATGA
TCTCCCGGACCCCTGAGGTCA
CGTGCGTGGTGGTGGACGTGA
GCCAGGAAGACCCCGAGGTC
CAGTTCAACTGGTACGTGGAT
GGCGTGGAGGTGCATAATGCC
AAGACAAAGCCGCGGGAGGA
GCAGTTCAACAGCACGTACCG

TGTGGTCAGCGTCCTCACCGT
CCTGCACCAGGACTGGCTGAA
CGGCAAGGAGTACAAGTGCA
AGGTGTCCAACAAAGGCCTCC
CGTCCTCCATCGAGAAAACCA
TCTCCAAAGCCAAAGGGCAG
CCCCGAGAGCCACAGGTGTAC
ACCCTGCCCCCATCCCAGGAG
GAGATGACCAAGAACCAGGT
CAGCCTGACCTGCCTGGTCAA
AGGCTTCTACCCCAGCGACAT
CGCCGTGGAGTGGGAGAGCA
ATGGGCAGCCGGAGAACAAC
TACAAGACCACGCCTCCCGTG
CTGGACTCCGACGGCTCCTTC
TTCCTCTACAGCAGGCTAACC
GTGGACAAGAGCAGGTGGCA
GGAGGGGAATGTCTTCTCATG
CTCCGTGATGCATGAGGCTCT
GCACAACCACTACACACAGA
AGAGCCTCTCCCTGTCTCTGG
GTAAA

BAP049-hum02 LC

SEQ ID NO: 146 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
SEQ ID NO: 147 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 166 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT
SEQ ID NO: 149 (Chothia)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
SEQ ID NO: 150 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 167 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY
SEQ ID NO: 180	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC

		KSSQSLLDSGNQKNFLTWYQQ
		KPGQAPRLLIYWASTRESGIPPR
		FSGSGYGTDFTLTINNIESEDAA
		YYFCQNDYSYPYTFGQGTKVEI
		K
		GACATCCAGATGACCCAGTCT
		CCATCCTCCCTGTCTGCATCT
		GTAGGAGACAGAGTCACCAT
		CACTTGCAAGTCCAGTCAGAG
		TCTGTTAGACAGTGGAAATCA
		AAAGAACTTCTTGACCTGGTA
		CCAGCAGAAACCTGGCCAGG
		CTCCCAGGCTCCTCATCTATT
		GGGCATCCACTAGGGAATCTG
		GGATCCCACCTCGATTCAGTG
		GCAGCGGGTATGGAACAGAT
		TTTACCCTCACAATTAATAAC
		ATAGAATCTGAGGATGCTGCA
		TATTACTTCTGTCAGAATGAT
		TATAGTTATCCGTACACGTTC
		GGCCAAGGGACCAAGGTGGA
SEQ ID NO: 181	DNA VL	AATCAAA
		DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC
		KSSQSLLDSGNQKNFLTWYQQ
		KPGQAPRLLIYWASTRESGIPPR
		FSGSGYGTDFTLTINNIESEDAA
		YYFCQNDYSYPYTFGQGTKVEI
		KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGT
		ASVVCLLNNFYPREAKVQWKV
SEQ ID NO: 182	LC	DNALQSGNSQESVTEQDSKDST

YSLSSTLTLSKADYEKHKVYAC

EVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

		GACATCCAGATGACCCAGTCT
		CCATCCTCCCTGTCTGCATCT
		GTAGGAGACAGAGTCACCAT
		CACTTGCAAGTCCAGTCAGAG
		TCTGTTAGACAGTGGAAATCA
		AAAGAACTTCTTGACCTGGTA
		CCAGCAGAAACCTGGCCAGG
		CTCCCAGGCTCCTCATCTATT
		GGGCATCCACTAGGGAATCTG
		GGATCCCACCTCGATTCAGTG
		GCAGCGGGTATGGAACAGAT
		TTTACCCTCACAATTAATAAC
		ATAGAATCTGAGGATGCTGCA
		TATTACTTCTGTCAGAATGAT
		TATAGTTATCCGTACACGTTC
		GGCCAAGGGACCAAGGTGGA
		AATCAAACGTACGGTGGCTGC
		ACCATCTGTCTTCATCTTCCCG
		CCATCTGATGAGCAGTTGAAA
		TCTGGAACTGCCTCTGTTGTG
		TGCCTGCTGAATAACTTCTAT
		CCCAGAGAGGCCAAAGTACA
		GTGGAAGGTGGATAACGCCCT
		CCAATCGGGTAACTCCCAGGA
		GAGTGTCACAGAGCAGGACA
		GCAAGGACAGCACCTACAGC
		CTCAGCAGCACCCTGACGCTG
		AGCAAAGCAGACTACGAGAA
SEQ ID NO: 183	DNA LC	ACACAAAGTCTACGCCTGCGA

		AGTCACCCATCAGGGCCTGAG
		CTCGCCCGTCACAAAGAGCTT
		CAACAGGGGAGAGTGT
BAP049-hum03 HC		
SEQ ID NO: 137 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 138 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 139 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 140 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 141 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 139 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
		EVQLVQSGAEVKKPGESLRISC
		KGSGYTFTTYWMHWIRQSPSR
		GLEWLGNIYPGTGGSNFDEKFK
		NRFTISRDNSKNTLYLQMNSLR
		AEDTAVYYCTRWTTGTGAYW
SEQ ID NO: 184	VH	GQGTTVTVSS
		GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCT
		GGAGCAGAGGTGAAAAAGCC
		CGGGGAGTCTCTGAGGATCTC
		CTGTAAGGGTTCTGGCTACAC
		ATTCACCACTTACTGGATGCA
		CTGGATCAGGCAGTCCCCATC
		GAGAGGCCTTGAGTGGCTGG
		GTAATATTTATCCTGGTACTG
		GTGGTTCTAACTTCGATGAGA
		AGTTCAAGAACAGATTCACCA
		TCTCCAGAGACAATTCCAAGA
		ACACGCTGTATCTTCAAATGA
		ACAGCCTGAGAGCCGAGGAC
SEQ ID NO: 185	DNA VH	ACGGCCGTGTATTACTGTACA

		AGATGGACTACTGGGACGGG
		AGCTTATTGGGGCCAGGGCAC
		CACCGTGACCGTGTCCTCC
		EVQLVQSGAEVKKPGESLRISC
		KGSGYTFTTYWMHWIRQSPSR
		GLEWLGNIYPGTGGSNFDEKFK
		NRFTISRDNSKNTLYLQMNSLR
		AEDTAVYYCTRWTTGTGAYW
		GQGTTVTVSSASTKGPSVFPLA
		PCSRSTSESTAALGCLVKDYFP
		EPVTVSWNSGALTSGVHTFPA
		VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT
		KTYTCNVDHKPSNTKVDKRVE
		SKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFL
		FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV
		DVSQEDPEVQFNWYVDGVEV
		HNAKTKPREEQFNSTYRVVSV
		LTVLHQDWLNGKEYKCKVSN
		KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQV
		YTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK
		GFYPSDIAVEWESNGQPENNY
		KTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVD
		KSRWQEGNVFSCSVMHEALHN
SEQ ID NO: 186	HC	HYTQKSLSLSLGK
		GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCT
		GGAGCAGAGGTGAAAAAGCC
		CGGGGAGTCTCTGAGGATCTC
		CTGTAAGGGTTCTGGCTACAC
		ATTCACCACTTACTGGATGCA
SEQ ID NO: 187	DNA HC	CTGGATCAGGCAGTCCCCATC

GAGAGGCCTTGAGTGGCTGG
GTAATATTTATCCTGGTACTG
GTGGTTCTAACTTCGATGAGA
AGTTCAAGAACAGATTCACCA
TCTCCAGAGACAATTCCAAGA
ACACGCTGTATCTTCAAATGA
ACAGCCTGAGAGCCGAGGAC
ACGGCCGTGTATTACTGTACA
AGATGGACTACTGGGACGGG
AGCTTATTGGGGCCAGGGCAC
CACCGTGACCGTGTCCTCCGC
TTCCACCAAGGGCCCATCCGT
CTTCCCCCTGGCGCCCTGCTC
CAGGAGCACCTCCGAGAGCA
CAGCCGCCCTGGGCTGCCTGG
TCAAGGACTACTTCCCCGAAC
CGGTGACGGTGTCGTGGAACT
CAGGCGCCCTGACCAGCGGC
GTGCACACCTTCCCGGCTGTC
CTACAGTCCTCAGGACTCTAC
TCCCTCAGCAGCGTGGTGACC
GTGCCCTCCAGCAGCTTGGGC
ACGAAGACCTACACCTGCAAC
GTAGATCACAAGCCCAGCAA
CACCAAGGTGGACAAGAGAG
TTGAGTCCAAATATGGTCCCC
CATGCCCACCGTGCCCAGCAC
CTGAGTTCCTGGGGGGACCAT
CAGTCTTCCTGTTCCCCCCAA
AACCCAAGGACACTCTCATGA
TCTCCCGGACCCCTGAGGTCA

CGTGCGTGGTGGTGGACGTGA
GCCAGGAAGACCCCGAGGTC
CAGTTCAACTGGTACGTGGAT
GGCGTGGAGGTGCATAATGCC
AAGACAAAGCCGCGGGAGGA
GCAGTTCAACAGCACGTACCG
TGTGGTCAGCGTCCTCACCGT
CCTGCACCAGGACTGGCTGAA
CGGCAAGGAGTACAAGTGCA
AGGTGTCCAACAAAGGCCTCC
CGTCCTCCATCGAGAAAACCA
TCTCCAAAGCCAAAGGGCAG
CCCCGAGAGCCACAGGTGTAC
ACCCTGCCCCCATCCCAGGAG
GAGATGACCAAGAACCAGGT
CAGCCTGACCTGCCTGGTCAA
AGGCTTCTACCCCAGCGACAT
CGCCGTGGAGTGGGAGAGCA
ATGGGCAGCCGGAGAACAAC
TACAAGACCACGCCTCCCGTG
CTGGACTCCGACGGCTCCTTC
TTCCTCTACAGCAGGCTAACC
GTGGACAAGAGCAGGTGGCA
GGAGGGGAATGTCTTCTCATG
CTCCGTGATGCATGAGGCTCT
GCACAACCACTACACACAGA
AGAGCCTCTCCCTGTCTCTGG
GTAAA

BAP049-hum03 LC

SEQ ID NO: 146 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT

SEQ ID NO: 147 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 166 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT
SEQ ID NO: 149 (Chothia)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
SEQ ID NO: 150 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 167 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY
SEQ ID NO: 180	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC KSSQSLLDSGNQKNFLTWYQQ KPGQAPRLLIYWASTRESGIPPR FSGSGYGTDFTLTINNIESEDAA YYFCQNDYSYPYTFGQGTKVEI K
SEQ ID NO: 181	DNA VL	GACATCCAGATGACCCAGTCT CCATCCTCCCTGTCTGCATCT GTAGGAGACAGAGTCACCAT CACTTGCAAGTCCAGTCAGAG TCTGTTAGACAGTGGAAATCA AAAGAACTTCTTGACCTGGTA CCAGCAGAAACCTGGCCAGG CTCCCAGGCTCCTCATCTATT GGGCATCCACTAGGGAATCTG GGATCCCACCTCGATTCAGTG GCAGCGGGTATGGAACAGAT TTTACCCTCACAATTAATAAC ATAGAATCTGAGGATGCTGCA TATTACTTCTGTCAGAATGAT TATAGTTATCCGTACACGTTC GGCCAAGGGACCAAGGTGGA AATCAAA
SEQ ID NO: 182	LC	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC KSSQSLLDSGNQKNFLTWYQQ

KPGQAPRLLIYWASTRESGIPPR
FSGSGYGTDFTLTINNIESEDAA
YYFCQNDYSYPYTFGQGTKVEI
KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGT
ASVVCLLNNFYPREAKVQWKV
DNALQSGNSQESVTEQDSKDST
YSLSSTLTLSKADYEKHKVYAC
EVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO: 183 DNA LC GACATCCAGATGACCCAGTCT
CCATCCTCCCTGTCTGCATCT
GTAGGAGACAGAGTCACCAT
CACTTGCAAGTCCAGTCAGAG
TCTGTTAGACAGTGGAAATCA
AAAGAACTTCTTGACCTGGTA
CCAGCAGAAACCTGGCCAGG
CTCCCAGGCTCCTCATCTATT
GGGCATCCACTAGGGAATCTG
GGATCCCACCTCGATTCAGTG
GCAGCGGGTATGGAACAGAT
TTTACCCTCACAATTAATAAC
ATAGAATCTGAGGATGCTGCA
TATTACTTCTGTCAGAATGAT
TATAGTTATCCGTACACGTTC
GGCCAAGGGACCAAGGTGGA
AATCAAACGTACGGTGGCTGC
ACCATCTGTCTTCATCTTCCCG
CCATCTGATGAGCAGTTGAAA
TCTGGAACTGCCTCTGTTGTG
TGCCTGCTGAATAACTTCTAT
CCCAGAGAGGCCAAAGTACA
GTGGAAGGTGGATAACGCCCT

		CCAATCGGGTAACTCCCAGGA
		GAGTGTCACAGAGCAGGACA
		GCAAGGACAGCACCTACAGC
		CTCAGCAGCACCCTGACGCTG
		AGCAAAGCAGACTACGAGAA
		ACACAAAGTCTACGCCTGCGA
		AGTCACCCATCAGGGCCTGAG
		CTCGCCCGTCACAAAGAGCTT
		CAACAGGGGAGAGTGT

BAP049-hum04 HC

SEQ ID NO: 137 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 138 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 139 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 140 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 141 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 139 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
		EVQLVQSGAEVKKPGESLRISC
		KGSGYTFTTYWMHWIRQSPSR
		GLEWLGNIYPGTGGSNFDEKFK
		NRFTISRDNSKNTLYLQMNSLR
		AEDTAVYYCTRWTTGTGAYW
SEQ ID NO: 184	VH	GQGTTVTVSS
		GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCT
		GGAGCAGAGGTGAAAAAGCC
		CGGGGAGTCTCTGAGGATCTC
		CTGTAAGGGTTCTGGCTACAC
		ATTCACCACTTACTGGATGCA
		CTGGATCAGGCAGTCCCCATC
		GAGAGGCCTTGAGTGGCTGG
SEQ ID NO: 185	DNA VH	GTAATATTTATCCTGGTACTG

		GTGGTTCTAACTTCGATGAGA
		AGTTCAAGAACAGATTCACCA
		TCTCCAGAGACAATTCCAAGA
		ACACGCTGTATCTTCAAATGA
		ACAGCCTGAGAGCCGAGGAC
		ACGGCCGTGTATTACTGTACA
		AGATGGACTACTGGGACGGG
		AGCTTATTGGGGCCAGGGCAC
		CACCGTGACCGTGTCCTCC
		EVQLVQSGAEVKKPGESLRISC
		KGSGYTFTTYWMHWIRQSPSR
		GLEWLGNIYPGTGGSNFDEKFK
		NRFTISRDNSKNTLYLQMNSLR
		AEDTAVYYCTRWTTGTGAYW
		GQGTTVTVSSASTKGPSVFPLA
		PCSRSTSESTAALGCLVKDYFP
		EPVTVSWNSGALTSGVHTFPA
		VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT
		KTYTCNVDHKPSNTKVDKRVE
		SKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFL
		FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV
		DVSQEDPEVQFNWYVDGVEV
		HNAKTKPREEQFNSTYRVVSV
		LTVLHQDWLNGKEYKCKVSN
		KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQV
		YTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK
		GFYPSDIAVEWESNGQPENNY
		KTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVD
		KSRWQEGNVFSCSVMHEALHN
SEQ ID NO: 186	HC	HYTQKSLSLSLGK

GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCT
GGAGCAGAGGTGAAAAAGCC
CGGGGAGTCTCTGAGGATCTC
CTGTAAGGGTTCTGGCTACAC
ATTCACCACTTACTGGATGCA
CTGGATCAGGCAGTCCCCATC
GAGAGGCCTTGAGTGGCTGG
GTAATATTTATCCTGGTACTG
GTGGTTCTAACTTCGATGAGA
AGTTCAAGAACAGATTCACCA
TCTCCAGAGACAATTCCAAGA
ACACGCTGTATCTTCAAATGA
ACAGCCTGAGAGCCGAGGAC
ACGGCCGTGTATTACTGTACA
AGATGGACTACTGGGACGGG
AGCTTATTGGGGCCAGGGCAC
CACCGTGACCGTGTCCTCCGC
TTCCACCAAGGGCCCATCCGT
CTTCCCCCTGGCGCCCTGCTC
CAGGAGCACCTCCGAGAGCA
CAGCCGCCCTGGGCTGCCTGG
TCAAGGACTACTTCCCCGAAC
CGGTGACGGTGTCGTGGAACT
CAGGCGCCCTGACCAGCGGC
GTGCACACCTTCCCGGCTGTC
CTACAGTCCTCAGGACTCTAC
TCCCTCAGCAGCGTGGTGACC
GTGCCCTCCAGCAGCTTGGGC
ACGAAGACCTACACCTGCAAC
GTAGATCACAAGCCCAGCAA

SEQ ID NO: 187 DNA HC CACCAAGGTGGACAAGAGAG

TTGAGTCCAAATATGGTCCCC
CATGCCCACCGTGCCCAGCAC
CTGAGTTCCTGGGGGGACCAT
CAGTCTTCCTGTTCCCCCCAA
AACCCAAGGACACTCTCATGA
TCTCCCGGACCCCTGAGGTCA
CGTGCGTGGTGGTGGACGTGA
GCCAGGAAGACCCCGAGGTC
CAGTTCAACTGGTACGTGGAT
GGCGTGGAGGTGCATAATGCC
AAGACAAAGCCGCGGGAGGA
GCAGTTCAACAGCACGTACCG
TGTGGTCAGCGTCCTCACCGT
CCTGCACCAGGACTGGCTGAA
CGGCAAGGAGTACAAGTGCA
AGGTGTCCAACAAAGGCCTCC
CGTCCTCCATCGAGAAAACCA
TCTCCAAAGCCAAAGGGCAG
CCCCGAGAGCCACAGGTGTAC
ACCCTGCCCCCATCCCAGGAG
GAGATGACCAAGAACCAGGT
CAGCCTGACCTGCCTGGTCAA
AGGCTTCTACCCCAGCGACAT
CGCCGTGGAGTGGGAGAGCA
ATGGGCAGCCGGAGAACAAC
TACAAGACCACGCCTCCCGTG
CTGGACTCCGACGGCTCCTTC
TTCCTCTACAGCAGGCTAACC
GTGGACAAGAGCAGGTGGCA
GGAGGGGAATGTCTTCTCATG
CTCCGTGATGCATGAGGCTCT

		GCACAACCACTACACACAGA
		AGAGCCTCTCCCTGTCTCTGG
		GTAAA
BAP049-hum04 LC		
SEQ ID NO: 146 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
SEQ ID NO: 147 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 166 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT
SEQ ID NO: 149 (Chothia)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
SEQ ID NO: 150 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 167 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY
		EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC
		KSSQSLLDSGNQKNFLTWYQQ
		KPGKAPKLLIYWASTRESGVPS
		RFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIA
		TYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEI
SEQ ID NO: 188	VL	K
		GAAATTGTGTTGACACAGTCT
		CCAGCCACCCTGTCTTTGTCT
		CCAGGGGAAAGAGCCACCCT
		CTCCTGCAAGTCCAGTCAGAG
		TCTGTTAGACAGTGGAAATCA
		AAAGAACTTCTTGACCTGGTA
		TCAGCAGAAACCAGGGAAAG
		CTCCTAAGCTCCTGATCTATT
		GGGCATCCACTAGGGAATCTG
		GGGTCCCATCAAGGTTCAGTG
		GAAGTGGATCTGGGACAGATT
		TTACTTTCACCATCAGCAGCC
		TGCAGCCTGAAGATATTGCAA
SEQ ID NO: 189	DNA VL	CATATTACTGTCAGAATGATT

		ATAGTTATCCGTACACGTTCG
		GCCAAGGGACCAAGGTGGAA
		ATCAAA
		EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC
		KSSQSLLDSGNQKNFLTWYQQ
		KPGKAPKLLIYWASTRESGVPS
		RFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIA
		TYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEI
		KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGT
		ASVVCLLNNFYPREAKVQWKV
		DNALQSGNSQESVTEQDSKDST
		YSLSSTLTLSKADYEKHKVYAC
SEQ ID NO: 190	LC	EVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
		GAAATTGTGTTGACACAGTCT
		CCAGCCACCCTGTCTTTGTCT
		CCAGGGGAAAGAGCCACCCT
		CTCCTGCAAGTCCAGTCAGAG
		TCTGTTAGACAGTGGAAATCA
		AAAGAACTTCTTGACCTGGTA
		TCAGCAGAAACCAGGGAAAG
		CTCCTAAGCTCCTGATCTATT
		GGGCATCCACTAGGGAATCTG
		GGGTCCCATCAAGGTTCAGTG
		GAAGTGGATCTGGGACAGATT
		TTACTTTCACCATCAGCAGCC
		TGCAGCCTGAAGATATTGCAA
		CATATTACTGTCAGAATGATT
		ATAGTTATCCGTACACGTTCG
		GCCAAGGGACCAAGGTGGAA
SEQ ID NO: 191	DNA LC	ATCAAACGTACGGTGGCTGCA

		CCATCTGTCTTCATCTTCCCGC
		CATCTGATGAGCAGTTGAAAT
		CTGGAACTGCCTCTGTTGTGT
		GCCTGCTGAATAACTTCTATC
		CCAGAGAGGCCAAAGTACAG
		TGGAAGGTGGATAACGCCCTC
		CAATCGGGTAACTCCCAGGAG
		AGTGTCACAGAGCAGGACAG
		CAAGGACAGCACCTACAGCCT
		CAGCAGCACCCTGACGCTGAG
		CAAAGCAGACTACGAGAAAC
		ACAAAGTCTACGCCTGCGAAG
		TCACCCATCAGGGCCTGAGCT
		CGCCCGTCACAAAGAGCTTCA
		ACAGGGGAGAGTGT

BAP049-hum05 HC

SEQ ID NO: 137 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 138 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 139 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 140 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 141 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 139 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
		EVQLVQSGAEVKKPGESLRISC
		KGSGYTFTTYWMHWVRQATG
		QGLEWMGNIYPGTGGSNFDEK
		FKNRVTITADKSTSTAYMELSS
		LRSEDTAVYYCTRWTTGTGAY
SEQ ID NO: 172	VH	WGQGTTVTVSS
		GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCT
SEQ ID NO: 173	DNA VH	GGAGCAGAGGTGAAAAAGCC

CGGGGAGTCTCTGAGGATCTC
CTGTAAGGGTTCTGGCTACAC
ATTCACCACTTACTGGATGCA
CTGGGTGCGACAGGCCACTGG
ACAAGGGCTTGAGTGGATGG
GTAATATTTATCCTGGTACTG
GTGGTTCTAACTTCGATGAGA
AGTTCAAGAACAGAGTCACG
ATTACCGCGGACAAATCCACG
AGCACAGCCTACATGGAGCTG
AGCAGCCTGAGATCTGAGGA
CACGGCCGTGTATTACTGTAC
AAGATGGACTACTGGGACGG
GAGCTTATTGGGGCCAGGGCA
CCACCGTGACCGTGTCCTCC

SEQ ID NO: 174 HC EVQLVQSGAEVKKPGESLRISC
KGSGYTFTTYWMHWVRQATG
QGLEWMGNIYPGTGGSNFDEK
FKNRVTITADKSTSTAYMELSS
LRSEDTAVYYCTRWTTGTGAY
WGQGTTVTVSSASTKGPSVFPL
APCSRSTSESTAALGCLVKDYF
PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA
VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT
KTYTCNVDHKPSNTKVDKRVE
SKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFL
FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV
DVSQEDPEVQFNWYVDGVEV
HNAKTKPREEQFNSTYRVVSV
LTVLHQDWLNGKEYKCKVSN
KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQV

YTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK
GFYPSDIAVEWESNGQPENNY
KTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVD
KSRWQEGNVFSCSVMHEALHN
HYTQKSLSLSLGK

		GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCT
		GGAGCAGAGGTGAAAAAGCC
		CGGGGAGTCTCTGAGGATCTC
		CTGTAAGGGTTCTGGCTACAC
		ATTCACCACTTACTGGATGCA
		CTGGGTGCGACAGGCCACTGG
		ACAAGGGCTTGAGTGGATGG
		GTAATATTTATCCTGGTACTG
		GTGGTTCTAACTTCGATGAGA
		AGTTCAAGAACAGAGTCACG
		ATTACCGCGGACAAATCCACG
		AGCACAGCCTACATGGAGCTG
		AGCAGCCTGAGATCTGAGGA
		CACGGCCGTGTATTACTGTAC
		AAGATGGACTACTGGGACGG
		GAGCTTATTGGGGCCAGGGCA
		CCACCGTGACCGTGTCCTCCG
		CTTCCACCAAGGGCCCATCCG
		TCTTCCCCCTGGCGCCCTGCT
		CCAGGAGCACCTCCGAGAGC
		ACAGCCGCCCTGGGCTGCCTG
		GTCAAGGACTACTTCCCCGAA
		CCGGTGACGGTGTCGTGGAAC
		TCAGGCGCCCTGACCAGCGGC
		GTGCACACCTTCCCGGCTGTC
SEQ ID NO: 175	DNA HC	CTACAGTCCTCAGGACTCTAC

TCCCTCAGCAGCGTGGTGACC
GTGCCCTCCAGCAGCTTGGGC
ACGAAGACCTACACCTGCAAC
GTAGATCACAAGCCCAGCAA
CACCAAGGTGGACAAGAGAG
TTGAGTCCAAATATGGTCCCC
CATGCCCACCGTGCCCAGCAC
CTGAGTTCCTGGGGGGACCAT
CAGTCTTCCTGTTCCCCCCAA
AACCCAAGGACACTCTCATGA
TCTCCCGGACCCCTGAGGTCA
CGTGCGTGGTGGTGGACGTGA
GCCAGGAAGACCCCGAGGTC
CAGTTCAACTGGTACGTGGAT
GGCGTGGAGGTGCATAATGCC
AAGACAAAGCCGCGGGAGGA
GCAGTTCAACAGCACGTACCG
TGTGGTCAGCGTCCTCACCGT
CCTGCACCAGGACTGGCTGAA
CGGCAAGGAGTACAAGTGCA
AGGTGTCCAACAAAGGCCTCC
CGTCCTCCATCGAGAAAACCA
TCTCCAAAGCCAAAGGGCAG
CCCCGAGAGCCACAGGTGTAC
ACCCTGCCCCCATCCCAGGAG
GAGATGACCAAGAACCAGGT
CAGCCTGACCTGCCTGGTCAA
AGGCTTCTACCCCAGCGACAT
CGCCGTGGAGTGGGAGAGCA
ATGGGCAGCCGGAGAACAAC
TACAAGACCACGCCTCCCGTG

		CTGGACTCCGACGGCTCCTTC
		TTCCTCTACAGCAGGCTAACC
		GTGGACAAGAGCAGGTGGCA
		GGAGGGGAATGTCTTCTCATG
		CTCCGTGATGCATGAGGCTCT
		GCACAACCACTACACACAGA
		AGAGCCTCTCCCTGTCTCTGG
		GTAAA

BAP049-hum05 LC

SEQ ID NO: 146 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
SEQ ID NO: 147 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 166 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT
SEQ ID NO: 149 (Chothia)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
SEQ ID NO: 150 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 167 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY
		EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC
		KSSQSLLDSGNQKNFLTWYQQ
		KPGKAPKLLIYWASTRESGVPS
		RFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIA
		TYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEI
SEQ ID NO: 188	VL	K
		GAAATTGTGTTGACACAGTCT
		CCAGCCACCCTGTCTTTGTCT
		CCAGGGGAAAGAGCCACCCT
		CTCCTGCAAGTCCAGTCAGAG
		TCTGTTAGACAGTGGAAATCA
		AAAGAACTTCTTGACCTGGTA
		TCAGCAGAAACCAGGGAAAG
		CTCCTAAGCTCCTGATCTATT
SEQ ID NO: 189	DNA VL	GGGCATCCACTAGGGAATCTG

		GGGTCCCATCAAGGTTCAGTG
		GAAGTGGATCTGGGACAGATT
		TTACTTTCACCATCAGCAGCC
		TGCAGCCTGAAGATATTGCAA
		CATATTACTGTCAGAATGATT
		ATAGTTATCCGTACACGTTCG
		GCCAAGGGACCAAGGTGGAA
		ATCAAA
		EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC
		KSSQSLLDSGNQKNFLTWYQQ
		KPGKAPKLLIYWASTRESGVPS
		RFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIA
		TYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEI
		KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGT
		ASVVCLLNNFYPREAKVQWKV
		DNALQSGNSQESVTEQDSKDST
		YSLSSTLTLSKADYEKHKVYAC
SEQ ID NO: 190	LC	EVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
		GAAATTGTGTTGACACAGTCT
		CCAGCCACCCTGTCTTTGTCT
		CCAGGGGAAAGAGCCACCCT
		CTCCTGCAAGTCCAGTCAGAG
		TCTGTTAGACAGTGGAAATCA
		AAAGAACTTCTTGACCTGGTA
		TCAGCAGAAACCAGGGAAAG
		CTCCTAAGCTCCTGATCTATT
		GGGCATCCACTAGGGAATCTG
		GGGTCCCATCAAGGTTCAGTG
		GAAGTGGATCTGGGACAGATT
SEQ ID NO: 191	DNA LC	TTACTTTCACCATCAGCAGCC

		TGCAGCCTGAAGATATTGCAA
		CATATTACTGTCAGAATGATT
		ATAGTTATCCGTACACGTTCG
		GCCAAGGGACCAAGGTGGAA
		ATCAAACGTACGGTGGCTGCA
		CCATCTGTCTTCATCTTCCCGC
		CATCTGATGAGCAGTTGAAAT
		CTGGAACTGCCTCTGTTGTGT
		GCCTGCTGAATAACTTCTATC
		CCAGAGAGGCCAAAGTACAG
		TGGAAGGTGGATAACGCCCTC
		CAATCGGGTAACTCCCAGGAG
		AGTGTCACAGAGCAGGACAG
		CAAGGACAGCACCTACAGCCT
		CAGCAGCACCCTGACGCTGAG
		CAAAGCAGACTACGAGAAAC
		ACAAAGTCTACGCCTGCGAAG
		TCACCCATCAGGGCCTGAGCT
		CGCCCGTCACAAAGAGCTTCA
		ACAGGGGAGAGTGT

BAP049-hum06 HC

SEQ ID NO: 137 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 138 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 139 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 140 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 141 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 139 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
		EVQLVQSGAEVKKPGESLRISC
		KGSGYTFTTYWMHWVRQATG
SEQ ID NO: 172	VH	QGLEWMGNIYPGTGGSNFDEK

		FKNRVTITADKSTSTAYMELSS
		LRSEDTAVYYCTRWTTGTGAY
		WGQGTTVTVSS
		GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCT
		GGAGCAGAGGTGAAAAAGCC
		CGGGGAGTCTCTGAGGATCTC
		CTGTAAGGGTTCTGGCTACAC
		ATTCACCACTTACTGGATGCA
		CTGGGTGCGACAGGCCACTGG
		ACAAGGGCTTGAGTGGATGG
		GTAATATTTATCCTGGTACTG
		GTGGTTCTAACTTCGATGAGA
		AGTTCAAGAACAGAGTCACG
		ATTACCGCGGACAAATCCACG
		AGCACAGCCTACATGGAGCTG
		AGCAGCCTGAGATCTGAGGA
		CACGGCCGTGTATTACTGTAC
		AAGATGGACTACTGGGACGG
		GAGCTTATTGGGGCCAGGGCA
SEQ ID NO: 173	DNA VH	CCACCGTGACCGTGTCCTCC
		EVQLVQSGAEVKKPGESLRISC
		KGSGYTFTTYWMHWVRQATG
		QGLEWMGNIYPGTGGSNFDEK
		FKNRVTITADKSTSTAYMELSS
		LRSEDTAVYYCTRWTTGTGAY
		WGQGTTVTVSSASTKGPSVFPL
		APCSRSTSESTAALGCLVKDYF
		PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA
		VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT
SEQ ID NO: 174	HC	KTYTCNVDHKPSNTKVDKRVE

SKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFL
FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV
DVSQEDPEVQFNWYVDGVEV
HNAKTKPREEQFNSTYRVVSV
LTVLHQDWLNGKEYKCKVSN
KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK
GFYPSDIAVEWESNGQPENNY
KTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVD
KSRWQEGNVFSCSVMHEALHN
HYTQKSLSLSLGK

SEQ ID NO: 175 DNA HC

GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCT
GGAGCAGAGGTGAAAAAGCC
CGGGGAGTCTCTGAGGATCTC
CTGTAAGGGTTCTGGCTACAC
ATTCACCACTTACTGGATGCA
CTGGGTGCGACAGGCCACTGG
ACAAGGGCTTGAGTGGATGG
GTAATATTTATCCTGGTACTG
GTGGTTCTAACTTCGATGAGA
AGTTCAAGAACAGAGTCACG
ATTACCGCGGACAAATCCACG
AGCACAGCCTACATGGAGCTG
AGCAGCCTGAGATCTGAGGA
CACGGCCGTGTATTACTGTAC
AAGATGGACTACTGGGACGG
GAGCTTATTGGGGCCAGGGCA
CCACCGTGACCGTGTCCTCCG
CTTCCACCAAGGGCCCATCCG
TCTTCCCCCTGGCGCCCTGCT
CCAGGAGCACCTCCGAGAGC

ACAGCCGCCCTGGGCTGCCTG
GTCAAGGACTACTTCCCCGAA
CCGGTGACGGTGTCGTGGAAC
TCAGGCGCCCTGACCAGCGGC
GTGCACACCTTCCCGGCTGTC
CTACAGTCCTCAGGACTCTAC
TCCCTCAGCAGCGTGGTGACC
GTGCCCTCCAGCAGCTTGGGC
ACGAAGACCTACACCTGCAAC
GTAGATCACAAGCCCAGCAA
CACCAAGGTGGACAAGAGAG
TTGAGTCCAAATATGGTCCCC
CATGCCCACCGTGCCCAGCAC
CTGAGTTCCTGGGGGGACCAT
CAGTCTTCCTGTTCCCCCCAA
AACCCAAGGACACTCTCATGA
TCTCCCGGACCCCTGAGGTCA
CGTGCGTGGTGGTGGACGTGA
GCCAGGAAGACCCCGAGGTC
CAGTTCAACTGGTACGTGGAT
GGCGTGGAGGTGCATAATGCC
AAGACAAAGCCGCGGGAGGA
GCAGTTCAACAGCACGTACCG
TGTGGTCAGCGTCCTCACCGT
CCTGCACCAGGACTGGCTGAA
CGGCAAGGAGTACAAGTGCA
AGGTGTCCAACAAAGGCCTCC
CGTCCTCCATCGAGAAAACCA
TCTCCAAAGCCAAAGGGCAG
CCCCGAGAGCCACAGGTGTAC
ACCCTGCCCCCATCCCAGGAG

		GAGATGACCAAGAACCAGGT
		CAGCCTGACCTGCCTGGTCAA
		AGGCTTCTACCCCAGCGACAT
		CGCCGTGGAGTGGGAGAGCA
		ATGGGCAGCCGGAGAACAAC
		TACAAGACCACGCCTCCCGTG
		CTGGACTCCGACGGCTCCTTC
		TTCCTCTACAGCAGGCTAACC
		GTGGACAAGAGCAGGTGGCA
		GGAGGGGAATGTCTTCTCATG
		CTCCGTGATGCATGAGGCTCT
		GCACAACCACTACACACAGA
		AGAGCCTCTCCCTGTCTCTGG
		GTAAA
BAP049-hum06 LC		
SEQ ID NO: 146 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
SEQ ID NO: 147 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 166 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT
SEQ ID NO: 149 (Chothia)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
SEQ ID NO: 150 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 167 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY
		DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISC
		KSSQSLLDSGNQKNFLTWYQQ
		KPGQAPRLLIYWASTRESGVPS
		RFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDA
		ATYYCQNDYSYPYTFGQGTKV
SEQ ID NO: 192	VL	EIK
		GATATTGTGATGACCCAGACT
		CCACTCTCCCTGCCCGTCACC
SEQ ID NO: 193	DNA VL	CCTGGAGAGCCGGCCTCCATC

		TCCTGCAAGTCCAGTCAGAGT CTGTTAGACAGTGGAAATCAA AAGAACTTCTTGACCTGGTAC CAGCAGAAACCTGGCCAGGC TCCCAGGCTCCTCATCTATTG GGCATCCACTAGGGAATCTGG GGTCCCCTCGAGGTTCAGTGG CAGTGGATCTGGGACAGATTT CACCTTTACCATCAGTAGCCT GGAAGCTGAAGATGCTGCAA CATATTACTGTCAGAATGATT ATAGTTATCCGTACACGTTCG GCCAAGGGACCAAGGTGGAA ATCAAA
		DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISC KSSQSLLDSGNQKNFLTWYQQ KPGQAPRLLIYWASTRESGVPS RFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDA ATYYCQNDYSYPYTFGQGTKV EIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS GTASVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYSLSSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C
SEQ ID NO: 194	LC	
		GATATTGTGATGACCCAGACT CCACTCTCCCTGCCCGTCACC CCTGGAGAGCCGGCCTCCATC TCCTGCAAGTCCAGTCAGAGT
SEQ ID NO: 195	DNA LC	CTGTTAGACAGTGGAAATCAA

AAGAACTTCTTGACCTGGTAC
CAGCAGAAACCTGGCCAGGC
TCCCAGGCTCCTCATCTATTG
GGCATCCACTAGGGAATCTGG
GGTCCCCTCGAGGTTCAGTGG
CAGTGGATCTGGGACAGATTT
CACCTTTACCATCAGTAGCCT
GGAAGCTGAAGATGCTGCAA
CATATTACTGTCAGAATGATT
ATAGTTATCCGTACACGTTCG
GCCAAGGGACCAAGGTGGAA
ATCAAACGTACGGTGGCTGCA
CCATCTGTCTTCATCTTCCCGC
CATCTGATGAGCAGTTGAAAT
CTGGAACTGCCTCTGTTGTGT
GCCTGCTGAATAACTTCTATC
CCAGAGAGGCCAAAGTACAG
TGGAAGGTGGATAACGCCCTC
CAATCGGGTAACTCCCAGGAG
AGTGTCACAGAGCAGGACAG
CAAGGACAGCACCTACAGCCT
CAGCAGCACCCTGACGCTGAG
CAAAGCAGACTACGAGAAAC
ACAAAGTCTACGCCTGCGAAG
TCACCCATCAGGGCCTGAGCT
CGCCCGTCACAAAGAGCTTCA
ACAGGGGAGAGTGT

BAP049-hum07 HC

SEQ ID NO: 137 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 138 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN

SEQ ID NO: 139 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 140 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 141 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 139 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
		EVQLVQSGAEVKKPGESLRISC
		KGSGYTFTTYWMHWVRQATG
		QGLEWMGNIYPGTGGSNFDEK
		FKNRVTITADKSTSTAYMELSS
		LRSEDTAVYYCTRWTTGTGAY
SEQ ID NO: 172	VH	WGQGTTVTVSS
		GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCT
		GGAGCAGAGGTGAAAAAGCC
		CGGGGAGTCTCTGAGGATCTC
		CTGTAAGGGTTCTGGCTACAC
		ATTCACCACTTACTGGATGCA
		CTGGGTGCGACAGGCCACTGG
		ACAAGGGCTTGAGTGGATGG
		GTAATATTTATCCTGGTACTG
		GTGGTTCTAACTTCGATGAGA
		AGTTCAAGAACAGAGTCACG
		ATTACCGCGGACAAATCCACG
		AGCACAGCCTACATGGAGCTG
		AGCAGCCTGAGATCTGAGGA
		CACGGCCGTGTATTACTGTAC
		AAGATGGACTACTGGGACGG
		GAGCTTATTGGGGCCAGGGCA
SEQ ID NO: 173	DNA VH	CCACCGTGACCGTGTCCTCC
		EVQLVQSGAEVKKPGESLRISC
		KGSGYTFTTYWMHWVRQATG
SEQ ID NO: 174	HC	QGLEWMGNIYPGTGGSNFDEK

FKNRVTITADKSTSTAYMELSS
LRSEDTAVYYCTRWTTGTGAY
WGQGTTVTVSSASTKGPSVFPL
APCSRSTSESTAALGCLVKDYF
PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA
VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT
KTYTCNVDHKPSNTKVDKRVE
SKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFL
FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV
DVSQEDPEVQFNWYVDGVEV
HNAKTKPREEQFNSTYRVVSV
LTVLHQDWLNGKEYKCKVSN
KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK
GFYPSDIAVEWESNGQPENNY
KTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVD
KSRWQEGNVFSCSVMHEALHN
HYTQKSLSLSLGK

SEQ ID NO: 175 DNA HC

GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCT
GGAGCAGAGGTGAAAAAGCC
CGGGGAGTCTCTGAGGATCTC
CTGTAAGGGTTCTGGCTACAC
ATTCACCACTTACTGGATGCA
CTGGGTGCGACAGGCCACTGG
ACAAGGGCTTGAGTGGATGG
GTAATATTTATCCTGGTACTG
GTGGTTCTAACTTCGATGAGA
AGTTCAAGAACAGAGTCACG
ATTACCGCGGACAAATCCACG
AGCACAGCCTACATGGAGCTG
AGCAGCCTGAGATCTGAGGA

CACGGCCGTGTATTACTGTAC
AAGATGGACTACTGGGACGG
GAGCTTATTGGGGCCAGGGCA
CCACCGTGACCGTGTCCTCCG
CTTCCACCAAGGGCCCATCCG
TCTTCCCCCTGGCGCCCTGCT
CCAGGAGCACCTCCGAGAGC
ACAGCCGCCCTGGGCTGCCTG
GTCAAGGACTACTTCCCCGAA
CCGGTGACGGTGTCGTGGAAC
TCAGGCGCCCTGACCAGCGGC
GTGCACACCTTCCCGGCTGTC
CTACAGTCCTCAGGACTCTAC
TCCCTCAGCAGCGTGGTGACC
GTGCCCTCCAGCAGCTTGGGC
ACGAAGACCTACACCTGCAAC
GTAGATCACAAGCCCAGCAA
CACCAAGGTGGACAAGAGAG
TTGAGTCCAAATATGGTCCCC
CATGCCCACCGTGCCCAGCAC
CTGAGTTCCTGGGGGGACCAT
CAGTCTTCCTGTTCCCCCCAA
AACCCAAGGACACTCTCATGA
TCTCCCGGACCCCTGAGGTCA
CGTGCGTGGTGGTGGACGTGA
GCCAGGAAGACCCCGAGGTC
CAGTTCAACTGGTACGTGGAT
GGCGTGGAGGTGCATAATGCC
AAGACAAAGCCGCGGGAGGA
GCAGTTCAACAGCACGTACCG
TGTGGTCAGCGTCCTCACCGT

		CCTGCACCAGGACTGGCTGAA
		CGGCAAGGAGTACAAGTGCA
		AGGTGTCCAACAAAGGCCTCC
		CGTCCTCCATCGAGAAAACCA
		TCTCCAAAGCCAAAGGGCAG
		CCCCGAGAGCCACAGGTGTAC
		ACCCTGCCCCCATCCCAGGAG
		GAGATGACCAAGAACCAGGT
		CAGCCTGACCTGCCTGGTCAA
		AGGCTTCTACCCCAGCGACAT
		CGCCGTGGAGTGGGAGAGCA
		ATGGGCAGCCGGAGAACAAC
		TACAAGACCACGCCTCCCGTG
		CTGGACTCCGACGGCTCCTTC
		TTCCTCTACAGCAGGCTAACC
		GTGGACAAGAGCAGGTGGCA
		GGAGGGGAATGTCTTCTCATG
		CTCCGTGATGCATGAGGCTCT
		GCACAACCACTACACACAGA
		AGAGCCTCTCCCTGTCTCTGG
		GTAAA

BAP049-hum07 LC

SEQ ID NO: 146 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
SEQ ID NO: 147 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 166 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT
SEQ ID NO: 149 (Chothia)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
SEQ ID NO: 150 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 167 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY
		EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC
SEQ ID NO: 196	VL	KSSQSLLDSGNQKNFLTWYQQ

		KPGKAPKLLIYWASTRESGVPS
		RFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDA
		ATYYCQNDYSYPYTFGQGTKV
		EIK
		GAAATTGTGTTGACACAGTCT
		CCAGCCACCCTGTCTTTGTCT
		CCAGGGGAAAGAGCCACCCT
		CTCCTGCAAGTCCAGTCAGAG
		TCTGTTAGACAGTGGAAATCA
		AAAGAACTTCTTGACCTGGTA
		TCAGCAGAAACCAGGGAAAG
		CTCCTAAGCTCCTGATCTATT
		GGGCATCCACTAGGGAATCTG
		GGGTCCCCTCGAGGTTCAGTG
		GCAGTGGATCTGGGACAGATT
		TCACCTTTACCATCAGTAGCC
		TGGAAGCTGAAGATGCTGCA
		ACATATTACTGTCAGAATGAT
		TATAGTTATCCGTACACGTTC
		GGCCAAGGGACCAAGGTGGA
SEQ ID NO: 197	DNA VL	AATCAAA
		EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC
		KSSQSLLDSGNQKNFLTWYQQ
		KPGKAPKLLIYWASTRESGVPS
		RFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDA
		ATYYCQNDYSYPYTFGQGTKV
		EIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS
		GTASVVCLLNNFYPREAKVQW
		KVDNALQSGNSQESVTEQDSK
SEQ ID NO: 198	LC	DSTYSLSSTLTLSKADYEKHKV

		YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE
		C
		GAAATTGTGTTGACACAGTCT
		CCAGCCACCCTGTCTTTGTCT
		CCAGGGGAAAGAGCCACCCT
		CTCCTGCAAGTCCAGTCAGAG
		TCTGTTAGACAGTGGAAATCA
		AAAGAACTTCTTGACCTGGTA
		TCAGCAGAAACCAGGGAAAG
		CTCCTAAGCTCCTGATCTATT
		GGGCATCCACTAGGGAATCTG
		GGGTCCCCTCGAGGTTCAGTG
		GCAGTGGATCTGGGACAGATT
		TCACCTTTACCATCAGTAGCC
		TGGAAGCTGAAGATGCTGCA
		ACATATTACTGTCAGAATGAT
		TATAGTTATCCGTACACGTTC
		GGCCAAGGGACCAAGGTGGA
		AATCAAACGTACGGTGGCTGC
		ACCATCTGTCTTCATCTTCCCG
		CCATCTGATGAGCAGTTGAAA
		TCTGGAACTGCCTCTGTTGTG
		TGCCTGCTGAATAACTTCTAT
		CCCAGAGAGGCCAAAGTACA
		GTGGAAGGTGGATAACGCCCT
		CCAATCGGGTAACTCCCAGGA
		GAGTGTCACAGAGCAGGACA
		GCAAGGACAGCACCTACAGC
		CTCAGCAGCACCCTGACGCTG
		AGCAAAGCAGACTACGAGAA
SEQ ID NO: 199	DNA LC	ACACAAAGTCTACGCCTGCGA

		AGTCACCCATCAGGGCCTGAG
		CTCGCCCGTCACAAAGAGCTT
		CAACAGGGGAGAGTGT
BAP049-hum08 HC		
SEQ ID NO: 137 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 138 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 139 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 140 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 141 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 139 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
		EVQLVQSGAEVKKPGESLRISC
		KGSGYTFTTYWMHWIRQSPSR
		GLEWLGNIYPGTGGSNFDEKFK
		NRFTISRDNSKNTLYLQMNSLR
		AEDTAVYYCTRWTTGTGAYW
SEQ ID NO: 184	VH	GQGTTVTVSS
		GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCT
		GGAGCAGAGGTGAAAAAGCC
		CGGGGAGTCTCTGAGGATCTC
		CTGTAAGGGTTCTGGCTACAC
		ATTCACCACTTACTGGATGCA
		CTGGATCAGGCAGTCCCCATC
		GAGAGGCCTTGAGTGGCTGG
		GTAATATTTATCCTGGTACTG
		GTGGTTCTAACTTCGATGAGA
		AGTTCAAGAACAGATTCACCA
		TCTCCAGAGACAATTCCAAGA
		ACACGCTGTATCTTCAAATGA
		ACAGCCTGAGAGCCGAGGAC
SEQ ID NO: 185	DNA VH	ACGGCCGTGTATTACTGTACA

		AGATGGACTACTGGGACGGG
		AGCTTATTGGGGCCAGGGCAC
		CACCGTGACCGTGTCCTCC
		EVQLVQSGAEVKKPGESLRISC
		KGSGYTFTTYWMHWIRQSPSR
		GLEWLGNIYPGTGGSNFDEKFK
		NRFTISRDNSKNTLYLQMNSLR
		AEDTAVYYCTRWTTGTGAYW
		GQGTTVTVSSASTKGPSVFPLA
		PCSRSTSESTAALGCLVKDYFP
		EPVTVSWNSGALTSGVHTFPA
		VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT
		KTYTCNVDHKPSNTKVDKRVE
		SKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFL
		FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV
		DVSQEDPEVQFNWYVDGVEV
		HNAKTKPREEQFNSTYRVVSV
		LTVLHQDWLNGKEYKCKVSN
		KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQV
		YTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK
		GFYPSDIAVEWESNGQPENNY
		KTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVD
		KSRWQEGNVFSCSVMHEALHN
SEQ ID NO: 186	HC	HYTQKSLSLSLGK
		GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCT
		GGAGCAGAGGTGAAAAAGCC
		CGGGGAGTCTCTGAGGATCTC
		CTGTAAGGGTTCTGGCTACAC
		ATTCACCACTTACTGGATGCA
SEQ ID NO: 187	DNA HC	CTGGATCAGGCAGTCCCCATC

GAGAGGCCTTGAGTGGCTGG
GTAATATTTATCCTGGTACTG
GTGGTTCTAACTTCGATGAGA
AGTTCAAGAACAGATTCACCA
TCTCCAGAGACAATTCCAAGA
ACACGCTGTATCTTCAAATGA
ACAGCCTGAGAGCCGAGGAC
ACGGCCGTGTATTACTGTACA
AGATGGACTACTGGGACGGG
AGCTTATTGGGGCCAGGGCAC
CACCGTGACCGTGTCCTCCGC
TTCCACCAAGGGCCCATCCGT
CTTCCCCCTGGCGCCCTGCTC
CAGGAGCACCTCCGAGAGCA
CAGCCGCCCTGGGCTGCCTGG
TCAAGGACTACTTCCCCGAAC
CGGTGACGGTGTCGTGGAACT
CAGGCGCCCTGACCAGCGGC
GTGCACACCTTCCCGGCTGTC
CTACAGTCCTCAGGACTCTAC
TCCCTCAGCAGCGTGGTGACC
GTGCCCTCCAGCAGCTTGGGC
ACGAAGACCTACACCTGCAAC
GTAGATCACAAGCCCAGCAA
CACCAAGGTGGACAAGAGAG
TTGAGTCCAAATATGGTCCCC
CATGCCCACCGTGCCCAGCAC
CTGAGTTCCTGGGGGGACCAT
CAGTCTTCCTGTTCCCCCCAA
AACCCAAGGACACTCTCATGA
TCTCCCGGACCCCTGAGGTCA

CGTGCGTGGTGGTGGACGTGA
GCCAGGAAGACCCCGAGGTC
CAGTTCAACTGGTACGTGGAT
GGCGTGGAGGTGCATAATGCC
AAGACAAAGCCGCGGGAGGA
GCAGTTCAACAGCACGTACCG
TGTGGTCAGCGTCCTCACCGT
CCTGCACCAGGACTGGCTGAA
CGGCAAGGAGTACAAGTGCA
AGGTGTCCAACAAAGGCCTCC
CGTCCTCCATCGAGAAAACCA
TCTCCAAAGCCAAAGGGCAG
CCCCGAGAGCCACAGGTGTAC
ACCCTGCCCCCATCCCAGGAG
GAGATGACCAAGAACCAGGT
CAGCCTGACCTGCCTGGTCAA
AGGCTTCTACCCCAGCGACAT
CGCCGTGGAGTGGGAGAGCA
ATGGGCAGCCGGAGAACAAC
TACAAGACCACGCCTCCCGTG
CTGGACTCCGACGGCTCCTTC
TTCCTCTACAGCAGGCTAACC
GTGGACAAGAGCAGGTGGCA
GGAGGGGAATGTCTTCTCATG
CTCCGTGATGCATGAGGCTCT
GCACAACCACTACACACAGA
AGAGCCTCTCCCTGTCTCTGG
GTAAA

BAP049-hum08 LC

SEQ ID NO: 146 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT

SEQ ID NO: 147 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 166 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT
SEQ ID NO: 149 (Chothia)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
SEQ ID NO: 150 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 167 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY
		EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITC
		KSSQSLLDSGNQKNFLTWYQQ
		KPGQAPRLLIYWASTRESGVPS
		RFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDA
		ATYYCQNDYSYPYTFGQGTKV
SEQ ID NO: 200	VL	EIK
		GAAATTGTGCTGACTCAGTCT
		CCAGACTTTCAGTCTGTGACT
		CCAAAGGAGAAAGTCACCAT
		CACCTGCAAGTCCAGTCAGAG
		TCTGTTAGACAGTGGAAATCA
		AAAGAACTTCTTGACCTGGTA
		CCAGCAGAAACCTGGCCAGG
		CTCCCAGGCTCCTCATCTATT
		GGGCATCCACTAGGGAATCTG
		GGGTCCCCTCGAGGTTCAGTG
		GCAGTGGATCTGGGACAGATT
		TCACCTTTACCATCAGTAGCC
		TGGAAGCTGAAGATGCTGCA
		ACATATTACTGTCAGAATGAT
		TATAGTTATCCGTACACGTTC
		GGCCAAGGGACCAAGGTGGA
SEQ ID NO: 201	DNA VL	AATCAAA
		EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITC
SEQ ID NO: 202	LC	KSSQSLLDSGNQKNFLTWYQQ

		KPGQAPRLLIYWASTRESGVPS
		RFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDA
		ATYYCQNDYSYPYTFGQGTKV
		EIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS
		GTASVVCLLNNFYPREAKVQW
		KVDNALQSGNSQESVTEQDSK
		DSTYSLSSTLTLSKADYEKHKV
		YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE
		C
		GAAATTGTGCTGACTCAGTCT
		CCAGACTTTCAGTCTGTGACT
		CCAAAGGAGAAAGTCACCAT
		CACCTGCAAGTCCAGTCAGAG
		TCTGTTAGACAGTGGAAATCA
		AAAGAACTTCTTGACCTGGTA
		CCAGCAGAAACCTGGCCAGG
		CTCCCAGGCTCCTCATCTATT
		GGGCATCCACTAGGGAATCTG
		GGGTCCCCTCGAGGTTCAGTG
		GCAGTGGATCTGGGACAGATT
		TCACCTTTACCATCAGTAGCC
		TGGAAGCTGAAGATGCTGCA
		ACATATTACTGTCAGAATGAT
		TATAGTTATCCGTACACGTTC
		GGCCAAGGGACCAAGGTGGA
		AATCAAACGTACGGTGGCTGC
		ACCATCTGTCTTCATCTTCCCG
		CCATCTGATGAGCAGTTGAAA
		TCTGGAACTGCCTCTGTTGTG
		TGCCTGCTGAATAACTTCTAT
SEQ ID NO: 203	DNA LC	CCCAGAGAGGCCAAAGTACA

		GTGGAAGGTGGATAACGCCCT
		CCAATCGGGTAACTCCCAGGA
		GAGTGTCACAGAGCAGGACA
		GCAAGGACAGCACCTACAGC
		CTCAGCAGCACCCTGACGCTG
		AGCAAAGCAGACTACGAGAA
		ACACAAAGTCTACGCCTGCGA
		AGTCACCCATCAGGGCCTGAG
		CTCGCCCGTCACAAAGAGCTT
		CAACAGGGGAGAGTGT
BAP049-hum09 HC		
SEQ ID NO: 137 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 138 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 139 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 140 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 141 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 139 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
		EVQLVQSGAEVKKPGESLRISC
		KGSGYTFTTYWMHWVRQATG
		QGLEWMGNIYPGTGGSNFDEK
		FKNRVTITADKSTSTAYMELSS
		LRSEDTAVYYCTRWTTGTGAY
SEQ ID NO: 172	VH	WGQGTTVTVSS
		GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCT
		GGAGCAGAGGTGAAAAAGCC
		CGGGGAGTCTCTGAGGATCTC
		CTGTAAGGGTTCTGGCTACAC
		ATTCACCACTTACTGGATGCA
		CTGGGTGCGACAGGCCACTGG
SEQ ID NO: 173	DNA VH	ACAAGGGCTTGAGTGGATGG

GTAATATTTATCCTGGTACTG
GTGGTTCTAACTTCGATGAGA
AGTTCAAGAACAGAGTCACG
ATTACCGCGGACAAATCCACG
AGCACAGCCTACATGGAGCTG
AGCAGCCTGAGATCTGAGGA
CACGGCCGTGTATTACTGTAC
AAGATGGACTACTGGGACGG
GAGCTTATTGGGGCCAGGGCA
CCACCGTGACCGTGTCCTCC

SEQ ID NO: 174 HC EVQLVQSGAEVKKPGESLRISC
KGSGYTFTTYWMHWVRQATG
QGLEWMGNIYPGTGGSNFDEK
FKNRVTITADKSTSTAYMELSS
LRSEDTAVYYCTRWTTGTGAY
WGQGTTVTVSSASTKGPSVFPL
APCSRSTSESTAALGCLVKDYF
PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA
VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT
KTYTCNVDHKPSNTKVDKRVE
SKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFL
FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV
DVSQEDPEVQFNWYVDGVEV
HNAKTKPREEQFNSTYRVVSV
LTVLHQDWLNGKEYKCKVSN
KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK
GFYPSDIAVEWESNGQPENNY
KTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVD
KSRWQEGNVFSCSVMHEALHN
HYTQKSLSLSLGK

GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCT
GGAGCAGAGGTGAAAAAGCC
CGGGGAGTCTCTGAGGATCTC
CTGTAAGGGTTCTGGCTACAC
ATTCACCACTTACTGGATGCA
CTGGGTGCGACAGGCCACTGG
ACAAGGGCTTGAGTGGATGG
GTAATATTTATCCTGGTACTG
GTGGTTCTAACTTCGATGAGA
AGTTCAAGAACAGAGTCACG
ATTACCGCGGACAAATCCACG
AGCACAGCCTACATGGAGCTG
AGCAGCCTGAGATCTGAGGA
CACGGCCGTGTATTACTGTAC
AAGATGGACTACTGGGACGG
GAGCTTATTGGGGCCAGGGCA
CCACCGTGACCGTGTCCTCCG
CTTCCACCAAGGGCCCATCCG
TCTTCCCCCTGGCGCCCTGCT
CCAGGAGCACCTCCGAGAGC
ACAGCCGCCCTGGGCTGCCTG
GTCAAGGACTACTTCCCCGAA
CCGGTGACGGTGTCGTGGAAC
TCAGGCGCCCTGACCAGCGGC
GTGCACACCTTCCCGGCTGTC
CTACAGTCCTCAGGACTCTAC
TCCCTCAGCAGCGTGGTGACC
GTGCCCTCCAGCAGCTTGGGC
ACGAAGACCTACACCTGCAAC
GTAGATCACAAGCCCAGCAA

SEQ ID NO: 175 DNA HC CACCAAGGTGGACAAGAGAG

TTGAGTCCAAATATGGTCCCC
CATGCCCACCGTGCCCAGCAC
CTGAGTTCCTGGGGGGACCAT
CAGTCTTCCTGTTCCCCCCAA
AACCCAAGGACACTCTCATGA
TCTCCCGGACCCCTGAGGTCA
CGTGCGTGGTGGTGGACGTGA
GCCAGGAAGACCCCGAGGTC
CAGTTCAACTGGTACGTGGAT
GGCGTGGAGGTGCATAATGCC
AAGACAAAGCCGCGGGAGGA
GCAGTTCAACAGCACGTACCG
TGTGGTCAGCGTCCTCACCGT
CCTGCACCAGGACTGGCTGAA
CGGCAAGGAGTACAAGTGCA
AGGTGTCCAACAAAGGCCTCC
CGTCCTCCATCGAGAAAACCA
TCTCCAAAGCCAAAGGGCAG
CCCCGAGAGCCACAGGTGTAC
ACCCTGCCCCCATCCCAGGAG
GAGATGACCAAGAACCAGGT
CAGCCTGACCTGCCTGGTCAA
AGGCTTCTACCCCAGCGACAT
CGCCGTGGAGTGGGAGAGCA
ATGGGCAGCCGGAGAACAAC
TACAAGACCACGCCTCCCGTG
CTGGACTCCGACGGCTCCTTC
TTCCTCTACAGCAGGCTAACC
GTGGACAAGAGCAGGTGGCA
GGAGGGGAATGTCTTCTCATG
CTCCGTGATGCATGAGGCTCT

		GCACAACCACTACACACAGA
		AGAGCCTCTCCCTGTCTCTGG
		GTAAA
BAP049-hum09 LC		
SEQ ID NO: 146 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
SEQ ID NO: 147 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 166 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT
SEQ ID NO: 149 (Chothia)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
SEQ ID NO: 150 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 167 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY
		EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITC
		KSSQSLLDSGNQKNFLTWYQQ
		KPGQAPRLLIYWASTRESGVPS
		RFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDA
		ATYYCQNDYSYPYTFGQGTKV
SEQ ID NO: 200	VL	EIK
		GAAATTGTGCTGACTCAGTCT
		CCAGACTTTCAGTCTGTGACT
		CCAAAGGAGAAAGTCACCAT
		CACCTGCAAGTCCAGTCAGAG
		TCTGTTAGACAGTGGAAATCA
		AAAGAACTTCTTGACCTGGTA
		CCAGCAGAAACCTGGCCAGG
		CTCCCAGGCTCCTCATCTATT
		GGGCATCCACTAGGGAATCTG
		GGGTCCCCTCGAGGTTCAGTG
		GCAGTGGATCTGGGACAGATT
		TCACCTTTACCATCAGTAGCC
		TGGAAGCTGAAGATGCTGCA
SEQ ID NO: 201	DNA VL	ACATATTACTGTCAGAATGAT

		TATAGTTATCCGTACACGTTC
		GGCCAAGGGACCAAGGTGGA
		AATCAAA
		EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITC
		KSSQSLLDSGNQKNFLTWYQQ
		KPGQAPRLLIYWASTRESGVPS
		RFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDA
		ATYYCQNDYSYPYTFGQGTKV
		EIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS
		GTASVVCLLNNFYPREAKVQW
		KVDNALQSGNSQESVTEQDSK
		DSTYSLSSTLTLSKADYEKHKV
		YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE
SEQ ID NO: 202	LC	C
		GAAATTGTGCTGACTCAGTCT
		CCAGACTTTCAGTCTGTGACT
		CCAAAGGAGAAAGTCACCAT
		CACCTGCAAGTCCAGTCAGAG
		TCTGTTAGACAGTGGAAATCA
		AAAGAACTTCTTGACCTGGTA
		CCAGCAGAAACCTGGCCAGG
		CTCCCAGGCTCCTCATCTATT
		GGGCATCCACTAGGGAATCTG
		GGGTCCCCTCGAGGTTCAGTG
		GCAGTGGATCTGGGACAGATT
		TCACCTTTACCATCAGTAGCC
		TGGAAGCTGAAGATGCTGCA
		ACATATTACTGTCAGAATGAT
		TATAGTTATCCGTACACGTTC
SEQ ID NO: 203	DNA LC	GGCCAAGGGACCAAGGTGGA

		AATCAAACGTACGGTGGCTGC
		ACCATCTGTCTTCATCTTCCCG
		CCATCTGATGAGCAGTTGAAA
		TCTGGAACTGCCTCTGTTGTG
		TGCCTGCTGAATAACTTCTAT
		CCCAGAGAGGCCAAAGTACA
		GTGGAAGGTGGATAACGCCCT
		CCAATCGGGTAACTCCCAGGA
		GAGTGTCACAGAGCAGGACA
		GCAAGGACAGCACCTACAGC
		CTCAGCAGCACCCTGACGCTG
		AGCAAAGCAGACTACGAGAA
		ACACAAAGTCTACGCCTGCGA
		AGTCACCCATCAGGGCCTGAG
		CTCGCCCGTCACAAAGAGCTT
		CAACAGGGGAGAGTGT

BAP049-hum10 HC

SEQ ID NO: 137 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 138 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 139 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 140 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 141 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 139 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
		EVQLVQSGAEVKKPGESLRISC
		KGSGYTFTTYWMHWIRQSPSR
		GLEWLGNIYPGTGGSNFDEKFK
		NRFTISRDNSKNTLYLQMNSLR
		AEDTAVYYCTRWTTGTGAYW
SEQ ID NO: 184	VH	GQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 185	DNA VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCT

GGAGCAGAGGTGAAAAAGCC
CGGGGAGTCTCTGAGGATCTC
CTGTAAGGGTTCTGGCTACAC
ATTCACCACTTACTGGATGCA
CTGGATCAGGCAGTCCCCATC
GAGAGGCCTTGAGTGGCTGG
GTAATATTTATCCTGGTACTG
GTGGTTCTAACTTCGATGAGA
AGTTCAAGAACAGATTCACCA
TCTCCAGAGACAATTCCAAGA
ACACGCTGTATCTTCAAATGA
ACAGCCTGAGAGCCGAGGAC
ACGGCCGTGTATTACTGTACA
AGATGGACTACTGGGACGGG
AGCTTATTGGGGCCAGGGCAC
CACCGTGACCGTGTCCTCC

SEQ ID NO: 186	HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISC KGSGYTFTTYWMHWIRQSPSR GLEWLGNIYPGTGGSNFDEKFK NRFTISRDNSKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCTRWTTGTGAYW GQGTTVTVSSASTKGPSVFPLA PCSRSTSESTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT KTYTCNVDHKPSNTKVDKRVE SKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV DVSQEDPEVQFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQFNSTYRVVSV
		LTVLHQDWLNGKEYKCKVSN

KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK
GFYPSDIAVEWESNGQPENNY
KTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVD
KSRWQEGNVFSCSVMHEALHN
HYTQKSLSLSLGK

SEQ ID NO: 187 DNA HC GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCT
GGAGCAGAGGTGAAAAAGCC
CGGGGAGTCTCTGAGGATCTC
CTGTAAGGGTTCTGGCTACAC
ATTCACCACTTACTGGATGCA
CTGGATCAGGCAGTCCCCATC
GAGAGGCCTTGAGTGGCTGG
GTAATATTTATCCTGGTACTG
GTGGTTCTAACTTCGATGAGA
AGTTCAAGAACAGATTCACCA
TCTCCAGAGACAATTCCAAGA
ACACGCTGTATCTTCAAATGA
ACAGCCTGAGAGCCGAGGAC
ACGGCCGTGTATTACTGTACA
AGATGGACTACTGGGACGGG
AGCTTATTGGGGCCAGGGCAC
CACCGTGACCGTGTCCTCCGC
TTCCACCAAGGGCCCATCCGT
CTTCCCCCTGGCGCCCTGCTC
CAGGAGCACCTCCGAGAGCA
CAGCCGCCCTGGGCTGCCTGG
TCAAGGACTACTTCCCCGAAC
CGGTGACGGTGTCGTGGAACT
CAGGCGCCCTGACCAGCGGC
GTGCACACCTTCCCGGCTGTC

CTACAGTCCTCAGGACTCTAC
TCCCTCAGCAGCGTGGTGACC
GTGCCCTCCAGCAGCTTGGGC
ACGAAGACCTACACCTGCAAC
GTAGATCACAAGCCCAGCAA
CACCAAGGTGGACAAGAGAG
TTGAGTCCAAATATGGTCCCC
CATGCCCACCGTGCCCAGCAC
CTGAGTTCCTGGGGGGACCAT
CAGTCTTCCTGTTCCCCCCAA
AACCCAAGGACACTCTCATGA
TCTCCCGGACCCCTGAGGTCA
CGTGCGTGGTGGTGGACGTGA
GCCAGGAAGACCCCGAGGTC
CAGTTCAACTGGTACGTGGAT
GGCGTGGAGGTGCATAATGCC
AAGACAAAGCCGCGGGAGGA
GCAGTTCAACAGCACGTACCG
TGTGGTCAGCGTCCTCACCGT
CCTGCACCAGGACTGGCTGAA
CGGCAAGGAGTACAAGTGCA
AGGTGTCCAACAAAGGCCTCC
CGTCCTCCATCGAGAAAACCA
TCTCCAAAGCCAAAGGGCAG
CCCCGAGAGCCACAGGTGTAC
ACCCTGCCCCCATCCCAGGAG
GAGATGACCAAGAACCAGGT
CAGCCTGACCTGCCTGGTCAA
AGGCTTCTACCCCAGCGACAT
CGCCGTGGAGTGGGAGAGCA
ATGGGCAGCCGGAGAACAAC

		TACAAGACCACGCCTCCCGTG
		CTGGACTCCGACGGCTCCTTC
		TTCCTCTACAGCAGGCTAACC
		GTGGACAAGAGCAGGTGGCA
		GGAGGGGAATGTCTTCTCATG
		CTCCGTGATGCATGAGGCTCT
		GCACAACCACTACACACAGA
		AGAGCCTCTCCCTGTCTCTGG
		GTAAA
BAP049-hum10 LC		
SEQ ID NO: 146 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
SEQ ID NO: 147 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 166 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT
SEQ ID NO: 149 (Chothia)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
SEQ ID NO: 150 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 167 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY
		EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC
		KSSQSLLDSGNQKNFLTWYQQ
		KPGQAPRLLIYWASTRESGVPS
		RFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDA
		ATYYCQNDYSYPYTFGQGTKV
SEQ ID NO: 204	VL	EIK
		GAAATTGTGTTGACACAGTCT
		CCAGCCACCCTGTCTTTGTCT
		CCAGGGGAAAGAGCCACCCT
		CTCCTGCAAGTCCAGTCAGAG
		TCTGTTAGACAGTGGAAATCA
		AAAGAACTTCTTGACCTGGTA
		CCAGCAGAAACCTGGCCAGG
SEQ ID NO: 205	DNA VL	CTCCCAGGCTCCTCATCTATT

		GGGCATCCACTAGGGAATCTG GGGTCCCCTCGAGGTTCAGTG GCAGTGGATCTGGGACAGATT TCACCTTTACCATCAGTAGCC TGGAAGCTGAAGATGCTGCA ACATATTACTGTCAGAATGAT TATAGTTATCCGTACACGTTC GGCCAAGGGACCAAGGTGGA AATCAAA
SEQ ID NO: 206	LC	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC KSSQSLLDSGNQKNFLTWYQQ KPGQAPRLLIYWASTRESGVPS RFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDA ATYYCQNDYSYPYTFGQGTKV EIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS GTASVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYSLSSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C
		GAAATTGTGTTGACACAGTCT CCAGCCACCCTGTCTTTGTCT CCAGGGGAAAGAGCCACCCT CTCCTGCAAGTCCAGTCAGAG TCTGTTAGACAGTGGAAATCA AAAGAACTTCTTGACCTGGTA CCAGCAGAAACCTGGCCAGG CTCCCAGGCTCCTCATCTATT GGGCATCCACTAGGGAATCTG
SEQ ID NO: 207	DNA LC	GGGTCCCCTCGAGGTTCAGTG

GCAGTGGATCTGGGACAGATT
TCACCTTTACCATCAGTAGCC
TGGAAGCTGAAGATGCTGCA
ACATATTACTGTCAGAATGAT
TATAGTTATCCGTACACGTTC
GGCCAAGGGACCAAGGTGGA
AATCAAACGTACGGTGGCTGC
ACCATCTGTCTTCATCTTCCCG
CCATCTGATGAGCAGTTGAAA
TCTGGAACTGCCTCTGTTGTG
TGCCTGCTGAATAACTTCTAT
CCCAGAGAGGCCAAAGTACA
GTGGAAGGTGGATAACGCCCT
CCAATCGGGTAACTCCCAGGA
GAGTGTCACAGAGCAGGACA
GCAAGGACAGCACCTACAGC
CTCAGCAGCACCCTGACGCTG
AGCAAAGCAGACTACGAGAA
ACACAAAGTCTACGCCTGCGA
AGTCACCCATCAGGGCCTGAG
CTCGCCCGTCACAAAGAGCTT
CAACAGGGGAGAGTGT

BAP049-hum11 HC

SEQ ID NO: 137 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 138 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 139 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 140 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 141 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 139 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 172	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISC

		KGSGYTFTTYWMHWVRQATG
		QGLEWMGNIYPGTGGSNFDEK
		FKNRVTITADKSTSTAYMELSS
		LRSEDTAVYYCTRWTTGTGAY
		WGQGTTVTVSS
		GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCT
		GGAGCAGAGGTGAAAAAGCC
		CGGGGAGTCTCTGAGGATCTC
		CTGTAAGGGTTCTGGCTACAC
		ATTCACCACTTACTGGATGCA
		CTGGGTGCGACAGGCCACTGG
		ACAAGGGCTTGAGTGGATGG
		GTAATATTTATCCTGGTACTG
		GTGGTTCTAACTTCGATGAGA
		AGTTCAAGAACAGAGTCACG
		ATTACCGCGGACAAATCCACG
		AGCACAGCCTACATGGAGCTG
		AGCAGCCTGAGATCTGAGGA
		CACGGCCGTGTATTACTGTAC
		AAGATGGACTACTGGGACGG
		GAGCTTATTGGGGCCAGGGCA
SEQ ID NO: 173	DNA VH	CCACCGTGACCGTGTCCTCC
		EVQLVQSGAEVKKPGESLRISC
		KGSGYTFTTYWMHWVRQATG
		QGLEWMGNIYPGTGGSNFDEK
		FKNRVTITADKSTSTAYMELSS
		LRSEDTAVYYCTRWTTGTGAY
		WGQGTTVTVSSASTKGPSVFPL
		APCSRSTSESTAALGCLVKDYF
SEQ ID NO: 174	HC	PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA

		VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT
		KTYTCNVDHKPSNTKVDKRVE
		SKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFL
		FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV
		DVSQEDPEVQFNWYVDGVEV
		HNAKTKPREEQFNSTYRVVSV
		LTVLHQDWLNGKEYKCKVSN
		KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQV
		YTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK
		GFYPSDIAVEWESNGQPENNY
		KTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVD
		KSRWQEGNVFSCSVMHEALHN
		HYTQKSLSLSLGK
		GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCT
		GGAGCAGAGGTGAAAAAGCC
		CGGGGAGTCTCTGAGGATCTC
		CTGTAAGGGTTCTGGCTACAC
		ATTCACCACTTACTGGATGCA
		CTGGGTGCGACAGGCCACTGG
		ACAAGGGCTTGAGTGGATGG
		GTAATATTTATCCTGGTACTG
		GTGGTTCTAACTTCGATGAGA
		AGTTCAAGAACAGAGTCACG
		ATTACCGCGGACAAATCCACG
		AGCACAGCCTACATGGAGCTG
		AGCAGCCTGAGATCTGAGGA
		CACGGCCGTGTATTACTGTAC
		AAGATGGACTACTGGGACGG
		GAGCTTATTGGGGCCAGGGCA
		CCACCGTGACCGTGTCCTCCG
SEQ ID NO: 175	DNA HC	CTTCCACCAAGGGCCCATCCG

TCTTCCCCCTGGCGCCCTGCT
CCAGGAGCACCTCCGAGAGC
ACAGCCGCCCTGGGCTGCCTG
GTCAAGGACTACTTCCCCGAA
CCGGTGACGGTGTCGTGGAAC
TCAGGCGCCCTGACCAGCGGC
GTGCACACCTTCCCGGCTGTC
CTACAGTCCTCAGGACTCTAC
TCCCTCAGCAGCGTGGTGACC
GTGCCCTCCAGCAGCTTGGGC
ACGAAGACCTACACCTGCAAC
GTAGATCACAAGCCCAGCAA
CACCAAGGTGGACAAGAGAG
TTGAGTCCAAATATGGTCCCC
CATGCCCACCGTGCCCAGCAC
CTGAGTTCCTGGGGGGACCAT
CAGTCTTCCTGTTCCCCCCAA
AACCCAAGGACACTCTCATGA
TCTCCCGGACCCCTGAGGTCA
CGTGCGTGGTGGTGGACGTGA
GCCAGGAAGACCCCGAGGTC
CAGTTCAACTGGTACGTGGAT
GGCGTGGAGGTGCATAATGCC
AAGACAAAGCCGCGGGAGGA
GCAGTTCAACAGCACGTACCG
TGTGGTCAGCGTCCTCACCGT
CCTGCACCAGGACTGGCTGAA
CGGCAAGGAGTACAAGTGCA
AGGTGTCCAACAAAGGCCTCC
CGTCCTCCATCGAGAAAACCA
TCTCCAAAGCCAAAGGGCAG

		CCCCGAGAGCCACAGGTGTAC
		ACCCTGCCCCCATCCCAGGAG
		GAGATGACCAAGAACCAGGT
		CAGCCTGACCTGCCTGGTCAA
		AGGCTTCTACCCCAGCGACAT
		CGCCGTGGAGTGGGAGAGCA
		ATGGGCAGCCGGAGAACAAC
		TACAAGACCACGCCTCCCGTG
		CTGGACTCCGACGGCTCCTTC
		TTCCTCTACAGCAGGCTAACC
		GTGGACAAGAGCAGGTGGCA
		GGAGGGGAATGTCTTCTCATG
		CTCCGTGATGCATGAGGCTCT
		GCACAACCACTACACACAGA
		AGAGCCTCTCCCTGTCTCTGG
		GTAAA

BAP049-hum11 LC

SEQ ID NO: 146 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
SEQ ID NO: 147 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 166 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT
SEQ ID NO: 149 (Chothia)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
SEQ ID NO: 150 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 167 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY
		EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC
		KSSQSLLDSGNQKNFLTWYQQ
		KPGQAPRLLIYWASTRESGVPS
		RFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDA
		ATYYCQNDYSYPYTFGQGTKV
SEQ ID NO: 204	VL	EIK
SEQ ID NO: 205	DNA VL	GAAATTGTGTTGACACAGTCT

		CCAGCCACCCTGTCTTTGTCT
		CCAGGGGAAAGAGCCACCCT
		CTCCTGCAAGTCCAGTCAGAG
		TCTGTTAGACAGTGGAAATCA
		AAAGAACTTCTTGACCTGGTA
		CCAGCAGAAACCTGGCCAGG
		CTCCCAGGCTCCTCATCTATT
		GGGCATCCACTAGGGAATCTG
		GGGTCCCCTCGAGGTTCAGTG
		GCAGTGGATCTGGGACAGATT
		TCACCTTTACCATCAGTAGCC
		TGGAAGCTGAAGATGCTGCA
		ACATATTACTGTCAGAATGAT
		TATAGTTATCCGTACACGTTC
		GGCCAAGGGACCAAGGTGGA
		AATCAAA
		EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC
		KSSQSLLDSGNQKNFLTWYQQ
		KPGQAPRLLIYWASTRESGVPS
		RFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDA
		ATYYCQNDYSYPYTFGQGTKV
		EIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS
		GTASVVCLLNNFYPREAKVQW
		KVDNALQSGNSQESVTEQDSK
		DSTYSLSSTLTLSKADYEKHKV
		YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE
SEQ ID NO: 206	LC	C
		GAAATTGTGTTGACACAGTCT
		CCAGCCACCCTGTCTTTGTCT
SEQ ID NO: 207	DNA LC	CCAGGGGAAAGAGCCACCCT

CTCCTGCAAGTCCAGTCAGAG
TCTGTTAGACAGTGGAAATCA
AAAGAACTTCTTGACCTGGTA
CCAGCAGAAACCTGGCCAGG
CTCCCAGGCTCCTCATCTATT
GGGCATCCACTAGGGAATCTG
GGGTCCCCTCGAGGTTCAGTG
GCAGTGGATCTGGGACAGATT
TCACCTTTACCATCAGTAGCC
TGGAAGCTGAAGATGCTGCA
ACATATTACTGTCAGAATGAT
TATAGTTATCCGTACACGTTC
GGCCAAGGGACCAAGGTGGA
AATCAAACGTACGGTGGCTGC
ACCATCTGTCTTCATCTTCCCG
CCATCTGATGAGCAGTTGAAA
TCTGGAACTGCCTCTGTTGTG
TGCCTGCTGAATAACTTCTAT
CCCAGAGAGGCCAAAGTACA
GTGGAAGGTGGATAACGCCCT
CCAATCGGGTAACTCCCAGGA
GAGTGTCACAGAGCAGGACA
GCAAGGACAGCACCTACAGC
CTCAGCAGCACCCTGACGCTG
AGCAAAGCAGACTACGAGAA
ACACAAAGTCTACGCCTGCGA
AGTCACCCATCAGGGCCTGAG
CTCGCCCGTCACAAAGAGCTT
CAACAGGGGAGAGTGT

BAP049-hum12 HC

SEQ ID NO: 137 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 138 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 139 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 140 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 141 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 139 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
		EVQLVQSGAEVKKPGESLRISC
		KGSGYTFTTYWMHWVRQATG
		QGLEWMGNIYPGTGGSNFDEK
		FKNRVTITADKSTSTAYMELSS
		LRSEDTAVYYCTRWTTGTGAY
SEQ ID NO: 172	VH	WGQGTTVTVSS
		GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCT
		GGAGCAGAGGTGAAAAAGCC
		CGGGGAGTCTCTGAGGATCTC
		CTGTAAGGGTTCTGGCTACAC
		ATTCACCACTTACTGGATGCA
		CTGGGTGCGACAGGCCACTGG
		ACAAGGGCTTGAGTGGATGG
		GTAATATTTATCCTGGTACTG
		GTGGTTCTAACTTCGATGAGA
		AGTTCAAGAACAGAGTCACG
		ATTACCGCGGACAAATCCACG
		AGCACAGCCTACATGGAGCTG
		AGCAGCCTGAGATCTGAGGA
		CACGGCCGTGTATTACTGTAC
		AAGATGGACTACTGGGACGG
		GAGCTTATTGGGGCCAGGGCA
SEQ ID NO: 173	DNA VH	CCACCGTGACCGTGTCCTCC
SEQ ID NO: 174	HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISC

KGSGYTFTTYWMHWVRQATG
QGLEWMGNIYPGTGGSNFDEK
FKNRVTITADKSTSTAYMELSS
LRSEDTAVYYCTRWTTGTGAY
WGQGTTVTVSSASTKGPSVFPL
APCSRSTSESTAALGCLVKDYF
PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA
VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT
KTYTCNVDHKPSNTKVDKRVE
SKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFL
FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV
DVSQEDPEVQFNWYVDGVEV
HNAKTKPREEQFNSTYRVVSV
LTVLHQDWLNGKEYKCKVSN
KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK
GFYPSDIAVEWESNGQPENNY
KTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVD
KSRWQEGNVFSCSVMHEALHN
HYTQKSLSLSLGK

SEQ ID NO: 175 DNA HC GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCT
GGAGCAGAGGTGAAAAAGCC
CGGGGAGTCTCTGAGGATCTC
CTGTAAGGGTTCTGGCTACAC
ATTCACCACTTACTGGATGCA
CTGGGTGCGACAGGCCACTGG
ACAAGGGCTTGAGTGGATGG
GTAATATTTATCCTGGTACTG
GTGGTTCTAACTTCGATGAGA
AGTTCAAGAACAGAGTCACG
ATTACCGCGGACAAATCCACG

AGCACAGCCTACATGGAGCTG
AGCAGCCTGAGATCTGAGGA
CACGGCCGTGTATTACTGTAC
AAGATGGACTACTGGGACGG
GAGCTTATTGGGGCCAGGGCA
CCACCGTGACCGTGTCCTCCG
CTTCCACCAAGGGCCCATCCG
TCTTCCCCCTGGCGCCCTGCT
CCAGGAGCACCTCCGAGAGC
ACAGCCGCCCTGGGCTGCCTG
GTCAAGGACTACTTCCCCGAA
CCGGTGACGGTGTCGTGGAAC
TCAGGCGCCCTGACCAGCGGC
GTGCACACCTTCCCGGCTGTC
CTACAGTCCTCAGGACTCTAC
TCCCTCAGCAGCGTGGTGACC
GTGCCCTCCAGCAGCTTGGGC
ACGAAGACCTACACCTGCAAC
GTAGATCACAAGCCCAGCAA
CACCAAGGTGGACAAGAGAG
TTGAGTCCAAATATGGTCCCC
CATGCCCACCGTGCCCAGCAC
CTGAGTTCCTGGGGGGACCAT
CAGTCTTCCTGTTCCCCCCAA
AACCCAAGGACACTCTCATGA
TCTCCCGGACCCCTGAGGTCA
CGTGCGTGGTGGTGGACGTGA
GCCAGGAAGACCCCGAGGTC
CAGTTCAACTGGTACGTGGAT
GGCGTGGAGGTGCATAATGCC
AAGACAAAGCCGCGGGAGGA

GCAGTTCAACAGCACGTACCG
TGTGGTCAGCGTCCTCACCGT
CCTGCACCAGGACTGGCTGAA
CGGCAAGGAGTACAAGTGCA
AGGTGTCCAACAAAGGCCTCC
CGTCCTCCATCGAGAAAACCA
TCTCCAAAGCCAAAGGGCAG
CCCCGAGAGCCACAGGTGTAC
ACCCTGCCCCCATCCCAGGAG
GAGATGACCAAGAACCAGGT
CAGCCTGACCTGCCTGGTCAA
AGGCTTCTACCCCAGCGACAT
CGCCGTGGAGTGGGAGAGCA
ATGGGCAGCCGGAGAACAAC
TACAAGACCACGCCTCCCGTG
CTGGACTCCGACGGCTCCTTC
TTCCTCTACAGCAGGCTAACC
GTGGACAAGAGCAGGTGGCA
GGAGGGGAATGTCTTCTCATG
CTCCGTGATGCATGAGGCTCT
GCACAACCACTACACACAGA
AGAGCCTCTCCCTGTCTCTGG
GTAAA

BAP049-hum12 LC

SEQ ID NO: 146 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
SEQ ID NO: 147 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 166 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT
SEQ ID NO: 149 (Chothia)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
SEQ ID NO: 150 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 167 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY

		DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC
		KSSQSLLDSGNQKNFLTWYLQ
		KPGQSPQLLIYWASTRESGVPS
		RFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDA
		ATYYCQNDYSYPYTFGQGTKV
SEQ ID NO: 208	VL	EIK
		GACATCCAGATGACCCAGTCT
		CCATCCTCCCTGTCTGCATCT
		GTAGGAGACAGAGTCACCAT
		CACTTGCAAGTCCAGTCAGAG
		TCTGTTAGACAGTGGAAATCA
		AAAGAACTTCTTGACCTGGTA
		CCTGCAGAAGCCAGGGCAGT
		CTCCACAGCTCCTGATCTATT
		GGGCATCCACTAGGGAATCTG
		GGGTCCCCTCGAGGTTCAGTG
		GCAGTGGATCTGGGACAGATT
		TCACCTTTACCATCAGTAGCC
		TGGAAGCTGAAGATGCTGCA
		ACATATTACTGTCAGAATGAT
		TATAGTTATCCGTACACGTTC
		GGCCAAGGGACCAAGGTGGA
SEQ ID NO: 209	DNA VL	AATCAAA
		DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC
		KSSQSLLDSGNQKNFLTWYLQ
		KPGQSPQLLIYWASTRESGVPS
		RFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDA
		ATYYCQNDYSYPYTFGQGTKV
		EIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS
SEQ ID NO: 210	LC	GTASVVCLLNNFYPREAKVQW

		KVDNALQSGNSQESVTEQDSK
		DSTYSLSSTLTLSKADYEKHKV
		YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE
		C
		GACATCCAGATGACCCAGTCT
		CCATCCTCCCTGTCTGCATCT
		GTAGGAGACAGAGTCACCAT
		CACTTGCAAGTCCAGTCAGAG
		TCTGTTAGACAGTGGAAATCA
		AAAGAACTTCTTGACCTGGTA
		CCTGCAGAAGCCAGGGCAGT
		CTCCACAGCTCCTGATCTATT
		GGGCATCCACTAGGGAATCTG
		GGGTCCCCTCGAGGTTCAGTG
		GCAGTGGATCTGGGACAGATT
		TCACCTTTACCATCAGTAGCC
		TGGAAGCTGAAGATGCTGCA
		ACATATTACTGTCAGAATGAT
		TATAGTTATCCGTACACGTTC
		GGCCAAGGGACCAAGGTGGA
		AATCAAACGTACGGTGGCTGC
		ACCATCTGTCTTCATCTTCCCG
		CCATCTGATGAGCAGTTGAAA
		TCTGGAACTGCCTCTGTTGTG
		TGCCTGCTGAATAACTTCTAT
		CCCAGAGAGGCCAAAGTACA
		GTGGAAGGTGGATAACGCCCT
		CCAATCGGGTAACTCCCAGGA
		GAGTGTCACAGAGCAGGACA
		GCAAGGACAGCACCTACAGC
SEQ ID NO: 211	DNA LC	CTCAGCAGCACCCTGACGCTG

		AGCAAAGCAGACTACGAGAA
		ACACAAAGTCTACGCCTGCGA
		AGTCACCCATCAGGGCCTGAG
		CTCGCCCGTCACAAAGAGCTT
		CAACAGGGGAGAGTGT
BAP049-hum13 HC		
SEQ ID NO: 137 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 138 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 139 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 140 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 141 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 139 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
		EVQLVQSGAEVKKPGESLRISC
		KGSGYTFTTYWMHWVRQATG
		QGLEWMGNIYPGTGGSNFDEK
		FKNRVTITADKSTSTAYMELSS
		LRSEDTAVYYCTRWTTGTGAY
SEQ ID NO: 172	VH	WGQGTTVTVSS
		GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCT
		GGAGCAGAGGTGAAAAAGCC
		CGGGGAGTCTCTGAGGATCTC
		CTGTAAGGGTTCTGGCTACAC
		ATTCACCACTTACTGGATGCA
		CTGGGTGCGACAGGCCACTGG
		ACAAGGGCTTGAGTGGATGG
		GTAATATTTATCCTGGTACTG
		GTGGTTCTAACTTCGATGAGA
		AGTTCAAGAACAGAGTCACG
		ATTACCGCGGACAAATCCACG
SEQ ID NO: 173	DNA VH	AGCACAGCCTACATGGAGCTG

		AGCAGCCTGAGATCTGAGGA
		CACGGCCGTGTATTACTGTAC
		AAGATGGACTACTGGGACGG
		GAGCTTATTGGGGCCAGGGCA
		CCACCGTGACCGTGTCCTCC
		EVQLVQSGAEVKKPGESLRISC
		KGSGYTFTTYWMHWVRQATG
		QGLEWMGNIYPGTGGSNFDEK
		FKNRVTITADKSTSTAYMELSS
		LRSEDTAVYYCTRWTTGTGAY
		WGQGTTVTVSSASTKGPSVFPL
		APCSRSTSESTAALGCLVKDYF
		PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA
		VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT
		KTYTCNVDHKPSNTKVDKRVE
		SKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFL
		FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV
		DVSQEDPEVQFNWYVDGVEV
		HNAKTKPREEQFNSTYRVVSV
		LTVLHQDWLNGKEYKCKVSN
		KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQV
		YTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK
		GFYPSDIAVEWESNGQPENNY
		KTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVD
		KSRWQEGNVFSCSVMHEALHN
SEQ ID NO: 174	HC	HYTQKSLSLSLGK
		GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCT
		GGAGCAGAGGTGAAAAAGCC
		CGGGGAGTCTCTGAGGATCTC
SEQ ID NO: 175	DNA HC	CTGTAAGGGTTCTGGCTACAC

ATTCACCACTTACTGGATGCA
CTGGGTGCGACAGGCCACTGG
ACAAGGGCTTGAGTGGATGG
GTAATATTTATCCTGGTACTG
GTGGTTCTAACTTCGATGAGA
AGTTCAAGAACAGAGTCACG
ATTACCGCGGACAAATCCACG
AGCACAGCCTACATGGAGCTG
AGCAGCCTGAGATCTGAGGA
CACGGCCGTGTATTACTGTAC
AAGATGGACTACTGGGACGG
GAGCTTATTGGGGCCAGGGCA
CCACCGTGACCGTGTCCTCCG
CTTCCACCAAGGGCCCATCCG
TCTTCCCCCTGGCGCCCTGCT
CCAGGAGCACCTCCGAGAGC
ACAGCCGCCCTGGGCTGCCTG
GTCAAGGACTACTTCCCCGAA
CCGGTGACGGTGTCGTGGAAC
TCAGGCGCCCTGACCAGCGGC
GTGCACACCTTCCCGGCTGTC
CTACAGTCCTCAGGACTCTAC
TCCCTCAGCAGCGTGGTGACC
GTGCCCTCCAGCAGCTTGGGC
ACGAAGACCTACACCTGCAAC
GTAGATCACAAGCCCAGCAA
CACCAAGGTGGACAAGAGAG
TTGAGTCCAAATATGGTCCCC
CATGCCCACCGTGCCCAGCAC
CTGAGTTCCTGGGGGGACCAT
CAGTCTTCCTGTTCCCCCCAA

AACCCAAGGACACTCTCATGA
TCTCCCGGACCCCTGAGGTCA
CGTGCGTGGTGGTGGACGTGA
GCCAGGAAGACCCCGAGGTC
CAGTTCAACTGGTACGTGGAT
GGCGTGGAGGTGCATAATGCC
AAGACAAAGCCGCGGGAGGA
GCAGTTCAACAGCACGTACCG
TGTGGTCAGCGTCCTCACCGT
CCTGCACCAGGACTGGCTGAA
CGGCAAGGAGTACAAGTGCA
AGGTGTCCAACAAAGGCCTCC
CGTCCTCCATCGAGAAAACCA
TCTCCAAAGCCAAAGGGCAG
CCCCGAGAGCCACAGGTGTAC
ACCCTGCCCCCATCCCAGGAG
GAGATGACCAAGAACCAGGT
CAGCCTGACCTGCCTGGTCAA
AGGCTTCTACCCCAGCGACAT
CGCCGTGGAGTGGGAGAGCA
ATGGGCAGCCGGAGAACAAC
TACAAGACCACGCCTCCCGTG
CTGGACTCCGACGGCTCCTTC
TTCCTCTACAGCAGGCTAACC
GTGGACAAGAGCAGGTGGCA
GGAGGGGAATGTCTTCTCATG
CTCCGTGATGCATGAGGCTCT
GCACAACCACTACACACAGA
AGAGCCTCTCCCTGTCTCTGG
GTAAA

BAP049-hum13 LC

SEQ ID NO: 146 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
SEQ ID NO: 147 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 166 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT
SEQ ID NO: 149 (Chothia)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
SEQ ID NO: 150 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 167 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY
		DVVMTQSPLSLPVTLGQPASIS
		CKSSQSLLDSGNQKNFLTWYQ
		QKPGKAPKLLIYWASTRESGVP
		SRFSGSGSGTDFTFTISSLEAED
		AATYYCQNDYSYPYTFGQGTK
SEQ ID NO: 212	VL	VEIK
		GATGTTGTGATGACTCAGTCT
		CCACTCTCCCTGCCCGTCACC
		CTTGGACAGCCGGCCTCCATC
		TCCTGCAAGTCCAGTCAGAGT
		CTGTTAGACAGTGGAAATCAA
		AAGAACTTCTTAACCTGGTAT
		CAGCAGAAACCAGGGAAAGC
		TCCTAAGCTCCTGATCTATTG
		GGCATCCACTAGGGAATCTGG
		GGTCCCCTCGAGGTTCAGTGG
		CAGTGGATCTGGGACAGATTT
		CACCTTTACCATCAGTAGCCT
		GGAAGCTGAAGATGCTGCAA
		CATATTACTGTCAGAATGATT
		ATAGTTATCCGTACACGTTCG
		GCCAAGGGACCAAGGTGGAA
SEQ ID NO: 213	DNA VL	ATCAAA
SEQ ID NO: 214	LC	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASIS

CKSSQSLLDSGNQKNFLTWYQ
QKPGKAPKLLIYWASTRESGVP
SRFSGSGSGTDFTFTISSLEAED
AATYYCQNDYSYPYTFGQGTK
VEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLK
SGTASVVCLLNNFYPREAKVQ
WKVDNALQSGNSQESVTEQDS
KDSTYSLSSTLTLSKADYEKHK
VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG
EC

SEQ ID NO: 215 DNA LC GATGTTGTGATGACTCAGTCT
CCACTCTCCCTGCCCGTCACC
CTTGGACAGCCGGCCTCCATC
TCCTGCAAGTCCAGTCAGAGT
CTGTTAGACAGTGGAAATCAA
AAGAACTTCTTAACCTGGTAT
CAGCAGAAACCAGGGAAAGC
TCCTAAGCTCCTGATCTATTG
GGCATCCACTAGGGAATCTGG
GGTCCCCTCGAGGTTCAGTGG
CAGTGGATCTGGGACAGATTT
CACCTTTACCATCAGTAGCCT
GGAAGCTGAAGATGCTGCAA
CATATTACTGTCAGAATGATT
ATAGTTATCCGTACACGTTCG
GCCAAGGGACCAAGGTGGAA
ATCAAACGTACGGTGGCTGCA
CCATCTGTCTTCATCTTCCCGC
CATCTGATGAGCAGTTGAAAT
CTGGAACTGCCTCTGTTGTGT
GCCTGCTGAATAACTTCTATC

		CCAGAGAGGCCAAAGTACAG
		TGGAAGGTGGATAACGCCCTC
		CAATCGGGTAACTCCCAGGAG
		AGTGTCACAGAGCAGGACAG
		CAAGGACAGCACCTACAGCCT
		CAGCAGCACCCTGACGCTGAG
		CAAAGCAGACTACGAGAAAC
		ACAAAGTCTACGCCTGCGAAG
		TCACCCATCAGGGCCTGAGCT
		CGCCCGTCACAAAGAGCTTCA
		ACAGGGGAGAGTGT
BAP049-hum14 HC		
SEQ ID NO: 137 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 138 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 139 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 140 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 141 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 139 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
		QVQLVQSGAEVKKPGASVKVS
		CKASGYTFTTYWMHWIRQSPS
		RGLEWLGNIYPGTGGSNFDEKF
		KNRFTISRDNSKNTLYLQMNSL
		RAEDTAVYYCTRWTTGTGAY
SEQ ID NO: 216	VH	WGQGTTVTVSS
		CAGGTTCAGCTGGTGCAGTCT
		GGAGCTGAGGTGAAGAAGCC
		TGGGGCCTCAGTGAAGGTCTC
		CTGCAAGGCTTCTGGCTACAC
		ATTCACCACTTACTGGATGCA
SEQ ID NO: 217	DNA VH	CTGGATCAGGCAGTCCCCATC

GAGAGGCCTTGAGTGGCTGG
GTAATATTTATCCTGGTACTG
GTGGTTCTAACTTCGATGAGA
AGTTCAAGAACAGATTCACCA
TCTCCAGAGACAATTCCAAGA
ACACGCTGTATCTTCAAATGA
ACAGCCTGAGAGCCGAGGAC
ACGGCCGTGTATTACTGTACA
AGATGGACTACTGGGACGGG
AGCTTACTGGGGCCAGGGCAC
CACCGTGACCGTGTCCTCC
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVS
CKASGYTFTTYWMHWIRQSPS
RGLEWLGNIYPGTGGSNFDEKF
KNRFTISRDNSKNTLYLQMNSL
RAEDTAVYYCTRWTTGTGAY
WGQGTTVTVSSASTKGPSVFPL
APCSRSTSESTAALGCLVKDYF
PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA
VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT
KTYTCNVDHKPSNTKVDKRVE
SKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFL
FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV
DVSQEDPEVQFNWYVDGVEV
HNAKTKPREEQFNSTYRVVSV
LTVLHQDWLNGKEYKCKVSN
KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK
GFYPSDIAVEWESNGQPENNY
KTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVD
SEQ ID NO: 218 HC KSRWQEGNVFSCSVMHEALHN

		HYTQKSLSLSLGK
SEQ ID NO: 219	DNA HC	CAGGTTCAGCTGGTGCAGTCT GGAGCTGAGGTGAAGAAGCC TGGGGCCTCAGTGAAGGTCTC CTGCAAGGCTTCTGGCTACAC ATTCACCACTTACTGGATGCA CTGGATCAGGCAGTCCCCATC GAGAGGCCTTGAGTGGCTGG GTAATATTTATCCTGGTACTG GTGGTTCTAACTTCGATGAGA AGTTCAAGAACAGATTCACCA TCTCCAGAGACAATTCCAAGA ACACGCTGTATCTTCAAATGA ACAGCCTGAGAGCCGAGGAC ACGGCCGTGTATTACTGTACA AGATGGACTACTGGGACGGG AGCTTACTGGGGCCAGGGCAC CACCGTGACCGTGTCCTCCGC TTCCACCAAGGGCCCATCCGT CTTCCCCCTGGCGCCCTGCTC CAGGAGCACCTCCGAGAGCA CAGCCGCCCTGGGCTGCCTGG TCAAGGACTACTTCCCCGAAC CGGTGACGGTGTCGTGGAACT CAGGCGCCCTGACCAGCGGC GTGCACACCTTCCCGGCTGTC CTACAGTCCTCAGGACTCTAC TCCCTCAGCAGCGTGGTGACC GTGCCCTCCAGCAGCTTGGGC ACGAAGACCTACACCTGCAAC

GTAGATCACAAGCCCAGCAA
CACCAAGGTGGACAAGAGAG
TTGAGTCCAAATATGGTCCCC
CATGCCCACCGTGCCCAGCAC
CTGAGTTCCTGGGGGGACCAT
CAGTCTTCCTGTTCCCCCCAA
AACCCAAGGACACTCTCATGA
TCTCCCGGACCCCTGAGGTCA
CGTGCGTGGTGGTGGACGTGA
GCCAGGAAGACCCCGAGGTC
CAGTTCAACTGGTACGTGGAT
GGCGTGGAGGTGCATAATGCC
AAGACAAAGCCGCGGGAGGA
GCAGTTCAACAGCACGTACCG
TGTGGTCAGCGTCCTCACCGT
CCTGCACCAGGACTGGCTGAA
CGGCAAGGAGTACAAGTGCA
AGGTGTCCAACAAAGGCCTCC
CGTCCTCCATCGAGAAAACCA
TCTCCAAAGCCAAAGGGCAG
CCCCGAGAGCCACAGGTGTAC
ACCCTGCCCCCATCCCAGGAG
GAGATGACCAAGAACCAGGT
CAGCCTGACCTGCCTGGTCAA
AGGCTTCTACCCCAGCGACAT
CGCCGTGGAGTGGGAGAGCA
ATGGGCAGCCGGAGAACAAC
TACAAGACCACGCCTCCCGTG
CTGGACTCCGACGGCTCCTTC
TTCCTCTACAGCAGGCTAACC
GTGGACAAGAGCAGGTGGCA

		GGAGGGGAATGTCTTCTCATG
		CTCCGTGATGCATGAGGCTCT
		GCACAACCACTACACACAGA
		AGAGCCTCTCCCTGTCTCTGG
		GTAAA
BAP049-hum14 LC		
SEQ ID NO: 146 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
SEQ ID NO: 147 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 166 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT
SEQ ID NO: 149 (Chothia)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
SEQ ID NO: 150 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 167 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY
		EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC
		KSSQSLLDSGNQKNFLTWYQQ
		KPGQAPRLLIYWASTRESGVPS
		RFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDA
		ATYYCQNDYSYPYTFGQGTKV
SEQ ID NO: 204	VL	EIK
		GAAATTGTGTTGACACAGTCT
		CCAGCCACCCTGTCTTTGTCT
		CCAGGGGAAAGAGCCACCCT
		CTCCTGCAAGTCCAGTCAGAG
		TCTGTTAGACAGTGGAAATCA
		AAAGAACTTCTTGACCTGGTA
		CCAGCAGAAACCTGGCCAGG
		CTCCCAGGCTCCTCATCTATT
		GGGCATCCACTAGGGAATCTG
		GGGTCCCCTCGAGGTTCAGTG
		GCAGTGGATCTGGGACAGATT
SEQ ID NO: 205	DNA VL	TCACCTTTACCATCAGTAGCC

		TGGAAGCTGAAGATGCTGCA ACATATTACTGTCAGAATGAT TATAGTTATCCGTACACGTTC GGCCAAGGGACCAAGGTGGA AATCAAA
SEQ ID NO: 206	LC	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC KSSQSLLDSGNQKNFLTWYQQ KPGQAPRLLIYWASTRESGVPS RFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDA ATYYCQNDYSYPYTFGQGTKV EIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS GTASVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYSLSSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C
SEQ ID NO: 207	DNA LC	GAAATTGTGTTGACACAGTCT CCAGCCACCCTGTCTTTGTCT CCAGGGGAAAGAGCCACCCT CTCCTGCAAGTCCAGTCAGAG TCTGTTAGACAGTGGAAATCA AAAGAACTTCTTGACCTGGTA CCAGCAGAAACCTGGCCAGG CTCCCAGGCTCCTCATCTATT GGGCATCCACTAGGGAATCTG GGGTCCCCTCGAGGTTCAGTG GCAGTGGATCTGGGACAGATT TCACCTTTACCATCAGTAGCC TGGAAGCTGAAGATGCTGCA ACATATTACTGTCAGAATGAT

		TATAGTTATCCGTACACGTTC
		GGCCAAGGGACCAAGGTGGA
		AATCAAACGTACGGTGGCTGC
		ACCATCTGTCTTCATCTTCCCG
		CCATCTGATGAGCAGTTGAAA
		TCTGGAACTGCCTCTGTTGTG
		TGCCTGCTGAATAACTTCTAT
		CCCAGAGAGGCCAAAGTACA
		GTGGAAGGTGGATAACGCCCT
		CCAATCGGGTAACTCCCAGGA
		GAGTGTCACAGAGCAGGACA
		GCAAGGACAGCACCTACAGC
		CTCAGCAGCACCCTGACGCTG
		AGCAAAGCAGACTACGAGAA
		ACACAAAGTCTACGCCTGCGA
		AGTCACCCATCAGGGCCTGAG
		CTCGCCCGTCACAAAGAGCTT
		CAACAGGGGAGAGTGT

BAP049-hum15 HC

SEQ ID NO: 137 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 138 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 139 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 140 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 141 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 139 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
		QVQLVQSGAEVKKPGASVKVS
		CKASGYTFTTYWMHWIRQSPS
		RGLEWLGNIYPGTGGSNFDEKF
		KNRFTISRDNSKNTLYLQMNSL
SEQ ID NO: 216	VH	RAEDTAVYYCTRWTTGTGAY

		WGQGTTVTVSS
		CAGGTTCAGCTGGTGCAGTCT GGAGCTGAGGTGAAGAAGCC TGGGGCCTCAGTGAAGGTCTC CTGCAAGGCTTCTGGCTACAC ATTCACCACTTACTGGATGCA CTGGATCAGGCAGTCCCCATC GAGAGGCCTTGAGTGGCTGG GTAATATTTATCCTGGTACTG GTGGTTCTAACTTCGATGAGA AGTTCAAGAACAGATTCACCA TCTCCAGAGACAATTCCAAGA ACACGCTGTATCTTCAAATGA ACAGCCTGAGAGCCGAGGAC ACGGCCGTGTATTACTGTACA AGATGGACTACTGGGACGGG AGCTTACTGGGGCCAGGGCAC
SEQ ID NO: 217	DNA VH	CACCGTGACCGTGTCCTCC
		QVQLVQSGAEVKKPGASVKVS CKASGYTFTTYWMHWIRQSPS RGLEWLGNIYPGTGGSNFDEKF KNRFTISRDNSKNTLYLQMNSL RAEDTAVYYCTRWTTGTGAY WGQGTTVTVSSASTKGPSVFPL APCSRSTSESTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT KTYTCNVDHKPSNTKVDKRVE SKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFL
SEQ ID NO: 218	HC	FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV

DVSQEDPEVQFNWYVDGVEV
HNAKTKPREEQFNSTYRVVSV
LTVLHQDWLNGKEYKCKVSN
KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK
GFYPSDIAVEWESNGQPENNY
KTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVD
KSRWQEGNVFSCSVMHEALHN
HYTQKSLSLSLGK

SEQ ID NO: 219 DNA HC CAGGTTCAGCTGGTGCAGTCT
GGAGCTGAGGTGAAGAAGCC
TGGGGCCTCAGTGAAGGTCTC
CTGCAAGGCTTCTGGCTACAC
ATTCACCACTTACTGGATGCA
CTGGATCAGGCAGTCCCCATC
GAGAGGCCTTGAGTGGCTGG
GTAATATTTATCCTGGTACTG
GTGGTTCTAACTTCGATGAGA
AGTTCAAGAACAGATTCACCA
TCTCCAGAGACAATTCCAAGA
ACACGCTGTATCTTCAAATGA
ACAGCCTGAGAGCCGAGGAC
ACGGCCGTGTATTACTGTACA
AGATGGACTACTGGGACGGG
AGCTTACTGGGGCCAGGGCAC
CACCGTGACCGTGTCCTCCGC
TTCCACCAAGGGCCCATCCGT
CTTCCCCCTGGCGCCCTGCTC
CAGGAGCACCTCCGAGAGCA
CAGCCGCCCTGGGCTGCCTGG
TCAAGGACTACTTCCCCGAAC

CGGTGACGGTGTCGTGGAACT
CAGGCGCCCTGACCAGCGGC
GTGCACACCTTCCCGGCTGTC
CTACAGTCCTCAGGACTCTAC
TCCCTCAGCAGCGTGGTGACC
GTGCCCTCCAGCAGCTTGGGC
ACGAAGACCTACACCTGCAAC
GTAGATCACAAGCCCAGCAA
CACCAAGGTGGACAAGAGAG
TTGAGTCCAAATATGGTCCCC
CATGCCCACCGTGCCCAGCAC
CTGAGTTCCTGGGGGGACCAT
CAGTCTTCCTGTTCCCCCCAA
AACCCAAGGACACTCTCATGA
TCTCCCGGACCCCTGAGGTCA
CGTGCGTGGTGGTGGACGTGA
GCCAGGAAGACCCCGAGGTC
CAGTTCAACTGGTACGTGGAT
GGCGTGGAGGTGCATAATGCC
AAGACAAAGCCGCGGGAGGA
GCAGTTCAACAGCACGTACCG
TGTGGTCAGCGTCCTCACCGT
CCTGCACCAGGACTGGCTGAA
CGGCAAGGAGTACAAGTGCA
AGGTGTCCAACAAAGGCCTCC
CGTCCTCCATCGAGAAAACCA
TCTCCAAAGCCAAAGGGCAG
CCCCGAGAGCCACAGGTGTAC
ACCCTGCCCCCATCCCAGGAG
GAGATGACCAAGAACCAGGT
CAGCCTGACCTGCCTGGTCAA

		AGGCTTCTACCCCAGCGACAT
		CGCCGTGGAGTGGGAGAGCA
		ATGGGCAGCCGGAGAACAAC
		TACAAGACCACGCCTCCCGTG
		CTGGACTCCGACGGCTCCTTC
		TTCCTCTACAGCAGGCTAACC
		GTGGACAAGAGCAGGTGGCA
		GGAGGGGAATGTCTTCTCATG
		CTCCGTGATGCATGAGGCTCT
		GCACAACCACTACACACAGA
		AGAGCCTCTCCCTGTCTCTGG
		GTAAA

BAP049-hum15 LC

SEQ ID NO: 146 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
SEQ ID NO: 147 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 166 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT
SEQ ID NO: 149 (Chothia)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
SEQ ID NO: 150 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 167 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY
		EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITC
		KSSQSLLDSGNQKNFLTWYQQ
		KPGQAPRLLIYWASTRESGVPS
		RFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDA
		ATYYCQNDYSYPYTFGQGTKV
SEQ ID NO: 200	VL	EIK
		GAAATTGTGCTGACTCAGTCT
		CCAGACTTTCAGTCTGTGACT
		CCAAAGGAGAAAGTCACCAT
		CACCTGCAAGTCCAGTCAGAG
SEQ ID NO: 201	DNA VL	TCTGTTAGACAGTGGAAATCA

		AAAGAACTTCTTGACCTGGTA
		CCAGCAGAAACCTGGCCAGG
		CTCCCAGGCTCCTCATCTATT
		GGGCATCCACTAGGGAATCTG
		GGGTCCCCTCGAGGTTCAGTG
		GCAGTGGATCTGGGACAGATT
		TCACCTTTACCATCAGTAGCC
		TGGAAGCTGAAGATGCTGCA
		ACATATTACTGTCAGAATGAT
		TATAGTTATCCGTACACGTTC
		GGCCAAGGGACCAAGGTGGA
		AATCAAA
		EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITC
		KSSQSLLDSGNQKNFLTWYQQ
		KPGQAPRLLIYWASTRESGVPS
		RFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDA
		ATYYCQNDYSYPYTFGQGTKV
		EIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS
		GTASVVCLLNNFYPREAKVQW
		KVDNALQSGNSQESVTEQDSK
		DSTYSLSSTLTLSKADYEKHKV
		YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE
SEQ ID NO: 202	LC	C
		GAAATTGTGCTGACTCAGTCT
		CCAGACTTTCAGTCTGTGACT
		CCAAAGGAGAAAGTCACCAT
		CACCTGCAAGTCCAGTCAGAG
		TCTGTTAGACAGTGGAAATCA
		AAAGAACTTCTTGACCTGGTA
SEQ ID NO: 203	DNA LC	CCAGCAGAAACCTGGCCAGG

CTCCCAGGCTCCTCATCTATT
GGGCATCCACTAGGGAATCTG
GGGTCCCCTCGAGGTTCAGTG
GCAGTGGATCTGGGACAGATT
TCACCTTTACCATCAGTAGCC
TGGAAGCTGAAGATGCTGCA
ACATATTACTGTCAGAATGAT
TATAGTTATCCGTACACGTTC
GGCCAAGGGACCAAGGTGGA
AATCAAACGTACGGTGGCTGC
ACCATCTGTCTTCATCTTCCCG
CCATCTGATGAGCAGTTGAAA
TCTGGAACTGCCTCTGTTGTG
TGCCTGCTGAATAACTTCTAT
CCCAGAGAGGCCAAAGTACA
GTGGAAGGTGGATAACGCCCT
CCAATCGGGTAACTCCCAGGA
GAGTGTCACAGAGCAGGACA
GCAAGGACAGCACCTACAGC
CTCAGCAGCACCCTGACGCTG
AGCAAAGCAGACTACGAGAA
ACACAAAGTCTACGCCTGCGA
AGTCACCCATCAGGGCCTGAG
CTCGCCCGTCACAAAGAGCTT
CAACAGGGGAGAGTGT

BAP049-hum16 HC

SEQ ID NO: 137 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 138 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 139 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 140 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY

SEQ ID NO: 141 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 139 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
		EVQLVQSGAEVKKPGESLRISC
		KGSGYTFTTYWMHWVRQAPG
		QGLEWMGNIYPGTGGSNFDEK
		FKNRFTISRDNSKNTLYLQMNS
		LRAEDTAVYYCTRWTTGTGAY
SEQ ID NO: 220	VH	WGQGTTVTVSS
		GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCT
		GGAGCAGAGGTGAAAAAGCC
		CGGGGAGTCTCTGAGGATCTC
		CTGTAAGGGTTCTGGCTACAC
		ATTCACCACTTACTGGATGCA
		CTGGGTGCGACAGGCCCCTGG
		ACAAGGGCTTGAGTGGATGG
		GTAATATTTATCCTGGTACTG
		GTGGTTCTAACTTCGATGAGA
		AGTTCAAGAACAGATTCACCA
		TCTCCAGAGACAATTCCAAGA
		ACACGCTGTATCTTCAAATGA
		ACAGCCTGAGAGCCGAGGAC
		ACGGCCGTGTATTACTGTACA
		AGATGGACTACTGGGACGGG
		AGCTTATTGGGGCCAGGGCAC
SEQ ID NO: 221	DNA VH	CACCGTGACCGTGTCCTCC
		EVQLVQSGAEVKKPGESLRISC
		KGSGYTFTTYWMHWVRQAPG
		QGLEWMGNIYPGTGGSNFDEK
		FKNRFTISRDNSKNTLYLQMNS
SEQ ID NO: 222	HC	LRAEDTAVYYCTRWTTGTGAY

WGQGTTVTVSSASTKGPSVFPL
APCSRSTSESTAALGCLVKDYF
PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA
VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT
KTYTCNVDHKPSNTKVDKRVE
SKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFL
FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV
DVSQEDPEVQFNWYVDGVEV
HNAKTKPREEQFNSTYRVVSV
LTVLHQDWLNGKEYKCKVSN
KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK
GFYPSDIAVEWESNGQPENNY
KTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVD
KSRWQEGNVFSCSVMHEALHN
HYTQKSLSLSLGK

SEQ ID NO: 223 DNA HC

GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCT
GGAGCAGAGGTGAAAAAGCC
CGGGGAGTCTCTGAGGATCTC
CTGTAAGGGTTCTGGCTACAC
ATTCACCACTTACTGGATGCA
CTGGGTGCGACAGGCCCCTGG
ACAAGGGCTTGAGTGGATGG
GTAATATTTATCCTGGTACTG
GTGGTTCTAACTTCGATGAGA
AGTTCAAGAACAGATTCACCA
TCTCCAGAGACAATTCCAAGA
ACACGCTGTATCTTCAAATGA
ACAGCCTGAGAGCCGAGGAC
ACGGCCGTGTATTACTGTACA
AGATGGACTACTGGGACGGG

AGCTTATTGGGGCCAGGGCAC
CACCGTGACCGTGTCCTCCGC
TTCCACCAAGGGCCCATCCGT
CTTCCCCCTGGCGCCCTGCTC
CAGGAGCACCTCCGAGAGCA
CAGCCGCCCTGGGCTGCCTGG
TCAAGGACTACTTCCCCGAAC
CGGTGACGGTGTCGTGGAACT
CAGGCGCCCTGACCAGCGGC
GTGCACACCTTCCCGGCTGTC
CTACAGTCCTCAGGACTCTAC
TCCCTCAGCAGCGTGGTGACC
GTGCCCTCCAGCAGCTTGGGC
ACGAAGACCTACACCTGCAAC
GTAGATCACAAGCCCAGCAA
CACCAAGGTGGACAAGAGAG
TTGAGTCCAAATATGGTCCCC
CATGCCCACCGTGCCCAGCAC
CTGAGTTCCTGGGGGGACCAT
CAGTCTTCCTGTTCCCCCCAA
AACCCAAGGACACTCTCATGA
TCTCCCGGACCCCTGAGGTCA
CGTGCGTGGTGGTGGACGTGA
GCCAGGAAGACCCCGAGGTC
CAGTTCAACTGGTACGTGGAT
GGCGTGGAGGTGCATAATGCC
AAGACAAAGCCGCGGGAGGA
GCAGTTCAACAGCACGTACCG
TGTGGTCAGCGTCCTCACCGT
CCTGCACCAGGACTGGCTGAA
CGGCAAGGAGTACAAGTGCA

		AGGTGTCCAACAAAGGCCTCC
		CGTCCTCCATCGAGAAAACCA
		TCTCCAAAGCCAAAGGGCAG
		CCCCGAGAGCCACAGGTGTAC
		ACCCTGCCCCCATCCCAGGAG
		GAGATGACCAAGAACCAGGT
		CAGCCTGACCTGCCTGGTCAA
		AGGCTTCTACCCCAGCGACAT
		CGCCGTGGAGTGGGAGAGCA
		ATGGGCAGCCGGAGAACAAC
		TACAAGACCACGCCTCCCGTG
		CTGGACTCCGACGGCTCCTTC
		TTCCTCTACAGCAGGCTAACC
		GTGGACAAGAGCAGGTGGCA
		GGAGGGGAATGTCTTCTCATG
		CTCCGTGATGCATGAGGCTCT
		GCACAACCACTACACACAGA
		AGAGCCTCTCCCTGTCTCTGG
		GTAAA

BAP049-hum16 LC

SEQ ID NO: 146 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
SEQ ID NO: 147 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 166 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT
SEQ ID NO: 149 (Chothia)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
SEQ ID NO: 150 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 167 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY
		EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITC
		KSSQSLLDSGNQKNFLTWYQQ
		KPGQAPRLLIYWASTRESGVPS
SEQ ID NO: 200	VL	RFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDA

		ATYYCQNDYSYPYTFGQGTKV
		EIK
		GAAATTGTGCTGACTCAGTCT
		CCAGACTTTCAGTCTGTGACT
		CCAAAGGAGAAAGTCACCAT
		CACCTGCAAGTCCAGTCAGAG
		TCTGTTAGACAGTGGAAATCA
		AAAGAACTTCTTGACCTGGTA
		CCAGCAGAAACCTGGCCAGG
		CTCCCAGGCTCCTCATCTATT
		GGGCATCCACTAGGGAATCTG
		GGGTCCCCTCGAGGTTCAGTG
		GCAGTGGATCTGGGACAGATT
		TCACCTTTACCATCAGTAGCC
		TGGAAGCTGAAGATGCTGCA
		ACATATTACTGTCAGAATGAT
		TATAGTTATCCGTACACGTTC
		GGCCAAGGGACCAAGGTGGA
SEQ ID NO: 201	DNA VL	AATCAAA
		EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITC
		KSSQSLLDSGNQKNFLTWYQQ
		KPGQAPRLLIYWASTRESGVPS
		RFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDA
		ATYYCQNDYSYPYTFGQGTKV
		EIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS
		GTASVVCLLNNFYPREAKVQW
		KVDNALQSGNSQESVTEQDSK
		DSTYSLSSTLTLSKADYEKHKV
		YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE
SEQ ID NO: 202	LC	C

GAAATTGTGCTGACTCAGTCT
CCAGACTTTCAGTCTGTGACT
CCAAAGGAGAAAGTCACCAT
CACCTGCAAGTCCAGTCAGAG
TCTGTTAGACAGTGGAAATCA
AAAGAACTTCTTGACCTGGTA
CCAGCAGAAACCTGGCCAGG
CTCCCAGGCTCCTCATCTATT
GGGCATCCACTAGGGAATCTG
GGGTCCCCTCGAGGTTCAGTG
GCAGTGGATCTGGGACAGATT
TCACCTTTACCATCAGTAGCC
TGGAAGCTGAAGATGCTGCA
ACATATTACTGTCAGAATGAT
TATAGTTATCCGTACACGTTC
GGCCAAGGGACCAAGGTGGA
AATCAAACGTACGGTGGCTGC
ACCATCTGTCTTCATCTTCCCG
CCATCTGATGAGCAGTTGAAA
TCTGGAACTGCCTCTGTTGTG
TGCCTGCTGAATAACTTCTAT
CCCAGAGAGGCCAAAGTACA
GTGGAAGGTGGATAACGCCCT
CCAATCGGGTAACTCCCAGGA
GAGTGTCACAGAGCAGGACA
GCAAGGACAGCACCTACAGC
CTCAGCAGCACCCTGACGCTG
AGCAAAGCAGACTACGAGAA
ACACAAAGTCTACGCCTGCGA
AGTCACCCATCAGGGCCTGAG

SEQ ID NO: 203 DNA LC CTCGCCCGTCACAAAGAGCTT

		CAACAGGGGAGAGTGT

BAP049-純系-A HC

SEQ ID NO: 137 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 138 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 139 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 140 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 141 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 139 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
		EVQLVQSGAEVKKPGESLRISC
		KGSGYTFTTYWMHWVRQATG
		QGLEWMGNIYPGTGGSNFDEK
		FKNRVTITADKSTSTAYMELSS
		LRSEDTAVYYCTRWTTGTGAY
SEQ ID NO: 172	VH	WGQGTTVTVSS
		GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCT
		GGCGCCGAAGTGAAGAAGCC
		TGGCGAGTCCCTGCGGATCTC
		CTGCAAGGGCTCTGGCTACAC
		CTTCACCACCTACTGGATGCA
		CTGGGTGCGACAGGCTACCGG
		CCAGGGCCTGGAATGGATGG
		GCAACATCTATCCTGGCACCG
		GCGGCTCCAACTTCGACGAGA
		AGTTCAAGAACAGAGTGACC
		ATCACCGCCGACAAGTCCACC
		TCCACCGCCTACATGGAACTG
		TCCTCCCTGAGATCCGAGGAC
		ACCGCCGTGTACTACTGCACC
		CGGTGGACAACCGGCACAGG
SEQ ID NO: 224	DNA VH	CGCTTATTGGGGCCAGGGCAC

		CACAGTGACCGTGTCCTCT
		EVQLVQSGAEVKKPGESLRISC KGSGYTFTTYWMHWVRQATG QGLEWMGNIYPGTGGSNFDEK FKNRVTITADKSTSTAYMELSS LRSEDTAVYYCTRWTTGTGAY WGQGTTVTVSSASTKGPSVFPL APCSRSTSESTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT KTYTCNVDHKPSNTKVDKRVE SKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV DVSQEDPEVQFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQFNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVD KSRWQEGNVFSCSVMHEALHN
SEQ ID NO: 225	HC	HYTQKSLSLSLG
		GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCT GGCGCCGAAGTGAAGAAGCC TGGCGAGTCCCTGCGGATCTC CTGCAAGGGCTCTGGCTACAC CTTCACCACCTACTGGATGCA CTGGGTGCGACAGGCTACCGG CCAGGGCCTGGAATGGATGG
SEQ ID NO: 226	DNA HC	GCAACATCTATCCTGGCACCG

GCGGCTCCAACTTCGACGAGA
AGTTCAAGAACAGAGTGACC
ATCACCGCCGACAAGTCCACC
TCCACCGCCTACATGGAACTG
TCCTCCCTGAGATCCGAGGAC
ACCGCCGTGTACTACTGCACC
CGGTGGACAACCGGCACAGG
CGCTTATTGGGGCCAGGGCAC
CACAGTGACCGTGTCCTCTGC
TTCTACCAAGGGGCCCAGCGT
GTTCCCCCTGGCCCCCTGCTC
CAGAAGCACCAGCGAGAGCA
CAGCCGCCCTGGGCTGCCTGG
TGAAGGACTACTTCCCCGAGC
CCGTGACCGTGTCCTGGAACA
GCGGAGCCCTGACCAGCGGC
GTGCACACCTTCCCCGCCGTG
CTGCAGAGCAGCGGCCTGTAC
AGCCTGAGCAGCGTGGTGACC
GTGCCCAGCAGCAGCCTGGGC
ACCAAGACCTACACCTGTAAC
GTGGACCACAAGCCCAGCAA
CACCAAGGTGGACAAGAGGG
TGGAGAGCAAGTACGGCCCA
CCCTGCCCCCCCTGCCCAGCC
CCCGAGTTCCTGGGCGGACCC
AGCGTGTTCCTGTTCCCCCCC
AAGCCCAAGGACACCCTGAT
GATCAGCAGAACCCCCGAGG
TGACCTGTGTGGTGGTGGACG
TGTCCCAGGAGGACCCCGAG

GTCCAGTTCAACTGGTACGTG
GACGGCGTGGAGGTGCACAA
CGCCAAGACCAAGCCCAGAG
AGGAGCAGTTTAACAGCACCT
ACCGGGTGGTGTCCGTGCTGA
CCGTGCTGCACCAGGACTGGC
TGAACGGCAAAGAGTACAAG
TGTAAGGTCTCCAACAAGGGC
CTGCCAAGCAGCATCGAAAA
GACCATCAGCAAGGCCAAGG
GCCAGCCTAGAGAGCCCCAG
GTCTACACCCTGCCACCCAGC
CAAGAGGAGATGACCAAGAA
CCAGGTGTCCCTGACCTGTCT
GGTGAAGGGCTTCTACCCAAG
CGACATCGCCGTGGAGTGGG
AGAGCAACGGCCAGCCCGAG
AACAACTACAAGACCACCCCC
CCAGTGCTGGACAGCGACGG
CAGCTTCTTCCTGTACAGCAG
GCTGACCGTGGACAAGTCCAG
ATGGCAGGAGGGCAACGTCTT
TAGCTGCTCCGTGATGCACGA
GGCCCTGCACAACCACTACAC
CCAGAAGAGCCTGAGCCTGTC
CCTGGGC

BAP049-純系-A LC

SEQ ID NO: 146 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
SEQ ID NO: 147 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 166 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT

SEQ ID NO: 149 (Chothia)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
SEQ ID NO: 150 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 167 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY
		EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC
		KSSQSLLDSGNQKNFLTWYQQ
		KPGQAPRLLIYWASTRESGVPS
		RFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDF
		ATYYCQNDYSYPYTFGQGTKV
SEQ ID NO: 176	VL	EIK
		GAGATCGTGCTGACCCAGTCC
		CCTGCCACCCTGTCACTGTCT
		CCAGGCGAGAGAGCTACCCT
		GTCCTGCAAGTCCTCCCAGTC
		CCTGCTGGACTCCGGCAACCA
		GAAGAACTTCCTGACCTGGTA
		TCAGCAGAAGCCCGGCCAGG
		CCCCCAGACTGCTGATCTACT
		GGGCCTCCACCCGGGAATCTG
		GCGTGCCCTCTAGATTCTCCG
		GCTCCGGCTCTGGCACCGAGT
		TTACCCTGACCATCTCCAGCC
		TGCAGCCCGACGACTTCGCCA
		CCTACTACTGCCAGAACGACT
		ACTCCTACCCCTACACCTTCG
		GCCAGGGCACCAAGGTGGAA
SEQ ID NO: 227	DNA VL	ATCAAG
		EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC
		KSSQSLLDSGNQKNFLTWYQQ
		KPGQAPRLLIYWASTRESGVPS
SEQ ID NO: 178	LC	RFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDF

		ATYYCQNDYSYPYTFGQGTKV
		EIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS
		GTASVVCLLNNFYPREAKVQW
		KVDNALQSGNSQESVTEQDSK
		DSTYSLSSTLTLSKADYEKHKV
		YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE
		C
		GAGATCGTGCTGACCCAGTCC
		CCTGCCACCCTGTCACTGTCT
		CCAGGCGAGAGAGCTACCCT
		GTCCTGCAAGTCCTCCCAGTC
		CCTGCTGGACTCCGGCAACCA
		GAAGAACTTCCTGACCTGGTA
		TCAGCAGAAGCCCGGCCAGG
		CCCCCAGACTGCTGATCTACT
		GGGCCTCCACCCGGGAATCTG
		GCGTGCCCTCTAGATTCTCCG
		GCTCCGGCTCTGGCACCGAGT
		TTACCCTGACCATCTCCAGCC
		TGCAGCCCGACGACTTCGCCA
		CCTACTACTGCCAGAACGACT
		ACTCCTACCCCTACACCTTCG
		GCCAGGGCACCAAGGTGGAA
		ATCAAGCGTACGGTGGCCGCT
		CCCAGCGTGTTCATCTTCCCC
		CCAAGCGACGAGCAGCTGAA
		GAGCGGCACCGCCAGCGTGG
		TGTGTCTGCTGAACAACTTCT
		ACCCCAGGGAGGCCAAGGTG
		CAGTGGAAGGTGGACAACGC
SEQ ID NO: 228	DNA LC	CCTGCAGAGCGGCAACAGCC

		AGGAGAGCGTCACCGAGCAG
		GACAGCAAGGACTCCACCTAC
		AGCCTGAGCAGCACCCTGACC
		CTGAGCAAGGCCGACTACGA
		GAAGCACAAGGTGTACGCCT
		GTGAGGTGACCCACCAGGGC
		CTGTCCAGCCCCGTGACCAAG
		AGCTTCAACAGGGGCGAGTG
		C

BAP049-純系-B HC

SEQ ID NO: 137 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 138 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 139 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 140 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 141 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 139 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
		EVQLVQSGAEVKKPGESLRISC
		KGSGYTFTTYWMHWVRQATG
		QGLEWMGNIYPGTGGSNFDEK
		FKNRVTITADKSTSTAYMELSS
		LRSEDTAVYYCTRWTTGTGAY
SEQ ID NO: 172	VH	WGQGTTVTVSS
		GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCA
		GGCGCCGAAGTGAAGAAGCC
		CGGCGAGTCACTGAGAATTAG
		CTGTAAAGGTTCAGGCTACAC
		CTTCACTACCTACTGGATGCA
		CTGGGTCCGCCAGGCTACCGG
		TCAAGGCCTCGAGTGGATGGG
SEQ ID NO: 229	DNA VH	TAATATCTACCCCGGCACCGG

		CGGCTCTAACTTCGACGAGAA
		GTTTAAGAATAGAGTGACTAT
		CACCGCCGATAAGTCTACTAG
		CACCGCCTATATGGAACTGTC
		TAGCCTGAGATCAGAGGACA
		CCGCCGTCTACTACTGCACTA
		GGTGGACTACCGGCACAGGC
		GCCTACTGGGGTCAAGGCACT
		ACCGTGACCGTGTCTAGC
		EVQLVQSGAEVKKPGESLRISC
		KGSGYTFTTYWMHWVRQATG
		QGLEWMGNIYPGTGGSNFDEK
		FKNRVTITADKSTSTAYMELSS
		LRSEDTAVYYCTRWTTGTGAY
		WGQGTTVTVSSASTKGPSVFPL
		APCSRSTSESTAALGCLVKDYF
		PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA
		VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT
		KTYTCNVDHKPSNTKVDKRVE
		SKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFL
		FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV
		DVSQEDPEVQFNWYVDGVEV
		HNAKTKPREEQFNSTYRVVSV
		LTVLHQDWLNGKEYKCKVSN
		KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQV
		YTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK
		GFYPSDIAVEWESNGQPENNY
		KTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVD
		KSRWQEGNVFSCSVMHEALHN
SEQ ID NO: 225	HC	HYTQKSLSLSLG

GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCA
GGCGCCGAAGTGAAGAAGCC
CGGCGAGTCACTGAGAATTAG
CTGTAAAGGTTCAGGCTACAC
CTTCACTACCTACTGGATGCA
CTGGGTCCGCCAGGCTACCGG
TCAAGGCCTCGAGTGGATGGG
TAATATCTACCCCGGCACCGG
CGGCTCTAACTTCGACGAGAA
GTTTAAGAATAGAGTGACTAT
CACCGCCGATAAGTCTACTAG
CACCGCCTATATGGAACTGTC
TAGCCTGAGATCAGAGGACA
CCGCCGTCTACTACTGCACTA
GGTGGACTACCGGCACAGGC
GCCTACTGGGGTCAAGGCACT
ACCGTGACCGTGTCTAGCGCT
AGCACTAAGGGCCCGTCCGTG
TTCCCCCTGGCACCTTGTAGC
CGGAGCACTAGCGAATCCACC
GCTGCCCTCGGCTGCCTGGTC
AAGGATTACTTCCCGGAGCCC
GTGACCGTGTCCTGGAACAGC
GGAGCCCTGACCTCCGGAGTG
CACACCTTCCCCGCTGTGCTG
CAGAGCTCCGGGCTGTACTCG
CTGTCGTCGGTGGTCACGGTG
CCTTCATCTAGCCTGGGTACC
AAGACCTACACTTGCAACGTG
GACCACAAGCCTTCCAACACT

SEQ ID NO: 230 DNA HC AAGGTGGACAAGCGCGTCGA

ATCGAAGTACGGCCCACCGTG
CCCGCCTTGTCCCGCGCCGGA
GTTCCTCGGCGGTCCCTCGGT
CTTTCTGTTCCCACCGAAGCC
CAAGGACACTTTGATGATTTC
CCGCACCCCTGAAGTGACATG
CGTGGTCGTGGACGTGTCACA
GGAAGATCCGGAGGTGCAGT
TCAATTGGTACGTGGATGGCG
TCGAGGTGCACAACGCCAAA
ACCAAGCCGAGGGAGGAGCA
GTTCAACTCCACTTACCGCGT
CGTGTCCGTGCTGACGGTGCT
GCATCAGGACTGGCTGAACG
GGAAGGAGTACAAGTGCAAA
GTGTCCAACAAGGGACTTCCT
AGCTCAATCGAAAAGACCATC
TCGAAAGCCAAGGGACAGCC
CCGGGAACCCCAAGTGTATAC
CCTGCCACCGAGCCAGGAAG
AAATGACTAAGAACCAAGTCT
CATTGACTTGCCTTGTGAAGG
GCTTCTACCCATCGGATATCG
CCGTGGAATGGGAGTCCAAC
GGCCAGCCGGAAAACAACTA
CAAGACCACCCCTCCGGTGCT
GGACTCAGACGGATCCTTCTT
CCTCTACTCGCGGCTGACCGT
GGATAAGAGCAGATGGCAGG
AGGGAAATGTGTTCAGCTGTT
CTGTGATGCATGAAGCCCTGC

		ACAACCACTACACTCAGAAGT
		CCCTGTCCCTCTCCCTGGGA
BAP049-純系-B LC		
SEQ ID NO: 146 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
SEQ ID NO: 147 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 166 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT
SEQ ID NO: 149 (Chothia)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
SEQ ID NO: 150 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 167 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY
		EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC
		KSSQSLLDSGNQKNFLTWYQQ
		KPGKAPKLLIYWASTRESGVPS
		RFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIA
		TYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEI
SEQ ID NO: 188	VL	K
		GAGATCGTCCTGACTCAGTCA
		CCCGCTACCCTGAGCCTGAGC
		CCTGGCGAGCGGGCTACACTG
		AGCTGTAAATCTAGTCAGTCA
		CTGCTGGATAGCGGTAATCAG
		AAGAACTTCCTGACCTGGTAT
		CAGCAGAAGCCCGGTAAAGC
		CCCTAAGCTGCTGATCTACTG
		GGCCTCTACTAGAGAATCAGG
		CGTGCCCTCTAGGTTTAGCGG
		TAGCGGTAGTGGCACCGACTT
		CACCTTCACTATCTCTAGCCT
		GCAGCCCGAGGATATCGCTAC
		CTACTACTGTCAGAACGACTA
SEQ ID NO: 231	DNA VL	TAGCTACCCCTACACCTTCGG

		TCAAGGCACTAAGGTCGAGAT
		TAAG
		EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC
		KSSQSLLDSGNQKNFLTWYQQ
		KPGKAPKLLIYWASTRESGVPS
		RFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIA
		TYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEI
		KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGT
		ASVVCLLNNFYPREAKVQWKV
		DNALQSGNSQESVTEQDSKDST
		YSLSSTLTLSKADYEKHKVYAC
SEQ ID NO: 190	LC	EVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
		GAGATCGTCCTGACTCAGTCA
		CCCGCTACCCTGAGCCTGAGC
		CCTGGCGAGCGGGCTACACTG
		AGCTGTAAATCTAGTCAGTCA
		CTGCTGGATAGCGGTAATCAG
		AAGAACTTCCTGACCTGGTAT
		CAGCAGAAGCCCGGTAAAGC
		CCCTAAGCTGCTGATCTACTG
		GGCCTCTACTAGAGAATCAGG
		CGTGCCCTCTAGGTTTAGCGG
		TAGCGGTAGTGGCACCGACTT
		CACCTTCACTATCTCTAGCCT
		GCAGCCCGAGGATATCGCTAC
		CTACTACTGTCAGAACGACTA
		TAGCTACCCCTACACCTTCGG
		TCAAGGCACTAAGGTCGAGAT
		TAAGCGTACGGTGGCCGCTCC
SEQ ID NO: 232	DNA LC	CAGCGTGTTCATCTTCCCCCC

		CAGCGACGAGCAGCTGAAGA
		GCGGCACCGCCAGCGTGGTGT
		GCCTGCTGAACAACTTCTACC
		CCCGGGAGGCCAAGGTGCAG
		TGGAAGGTGGACAACGCCCT
		GCAGAGCGGCAACAGCCAGG
		AGAGCGTCACCGAGCAGGAC
		AGCAAGGACTCCACCTACAGC
		CTGAGCAGCACCCTGACCCTG
		AGCAAGGCCGACTACGAGAA
		GCATAAGGTGTACGCCTGCGA
		GGTGACCCACCAGGGCCTGTC
		CAGCCCCGTGACCAAGAGCTT
		CAACAGGGGCGAGTGC

BAP049-純系-C HC

SEQ ID NO: 137 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 138 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 139 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 140 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 141 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 139 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
		EVQLVQSGAEVKKPGESLRISC
		KGSGYTFTTYWMHWVRQATG
		QGLEWMGNIYPGTGGSNFDEK
		FKNRVTITADKSTSTAYMELSS
		LRSEDTAVYYCTRWTTGTGAY
SEQ ID NO: 172	VH	WGQGTTVTVSS
		GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCT
		GGCGCCGAAGTGAAGAAGCC
SEQ ID NO: 224	DNA VH	TGGCGAGTCCCTGCGGATCTC

CTGCAAGGGCTCTGGCTACAC
CTTCACCACCTACTGGATGCA
CTGGGTGCGACAGGCTACCGG
CCAGGGCCTGGAATGGATGG
GCAACATCTATCCTGGCACCG
GCGGCTCCAACTTCGACGAGA
AGTTCAAGAACAGAGTGACC
ATCACCGCCGACAAGTCCACC
TCCACCGCCTACATGGAACTG
TCCTCCCTGAGATCCGAGGAC
ACCGCCGTGTACTACTGCACC
CGGTGGACAACCGGCACAGG
CGCTTATTGGGGCCAGGGCAC
CACAGTGACCGTGTCCTCT

SEQ ID NO: 225 HC EVQLVQSGAEVKKPGESLRISC
KGSGYTFTTYWMHWVRQATG
QGLEWMGNIYPGTGGSNFDEK
FKNRVTITADKSTSTAYMELSS
LRSEDTAVYYCTRWTTGTGAY
WGQGTTVTVSSASTKGPSVFPL
APCSRSTSESTAALGCLVKDYF
PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA
VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT
KTYTCNVDHKPSNTKVDKRVE
SKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFL
FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV
DVSQEDPEVQFNWYVDGVEV
HNAKTKPREEQFNSTYRVVSV
LTVLHQDWLNGKEYKCKVSN
KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK

GFYPSDIAVEWESNGQPENNY

KTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVD

KSRWQEGNVFSCSVMHEALHN

HYTQKSLSLSLG

SEQ ID NO: 226	DNA HC	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCT
		GGCGCCGAAGTGAAGAAGCC
		TGGCGAGTCCCTGCGGATCTC
		CTGCAAGGGCTCTGGCTACAC
		CTTCACCACCTACTGGATGCA
		CTGGGTGCGACAGGCTACCGG
		CCAGGGCCTGGAATGGATGG
		GCAACATCTATCCTGGCACCG
		GCGGCTCCAACTTCGACGAGA
		AGTTCAAGAACAGAGTGACC
		ATCACCGCCGACAAGTCCACC
		TCCACCGCCTACATGGAACTG
		TCCTCCCTGAGATCCGAGGAC
		ACCGCCGTGTACTACTGCACC
		CGGTGGACAACCGGCACAGG
		CGCTTATTGGGGCCAGGGCAC
		CACAGTGACCGTGTCCTCTGC
		TTCTACCAAGGGGCCCAGCGT
		GTTCCCCCTGGCCCCCTGCTC
		CAGAAGCACCAGCGAGAGCA
		CAGCCGCCCTGGGCTGCCTGG
		TGAAGGACTACTTCCCCGAGC
		CCGTGACCGTGTCCTGGAACA
		GCGGAGCCCTGACCAGCGGC
		GTGCACACCTTCCCCGCCGTG
		CTGCAGAGCAGCGGCCTGTAC
		AGCCTGAGCAGCGTGGTGACC

GTGCCCAGCAGCAGCCTGGGC
ACCAAGACCTACACCTGTAAC
GTGGACCACAAGCCCAGCAA
CACCAAGGTGGACAAGAGGG
TGGAGAGCAAGTACGGCCCA
CCCTGCCCCCCCTGCCCAGCC
CCCGAGTTCCTGGGCGGACCC
AGCGTGTTCCTGTTCCCCCCC
AAGCCCAAGGACACCCTGAT
GATCAGCAGAACCCCCGAGG
TGACCTGTGTGGTGGTGGACG
TGTCCCAGGAGGACCCCGAG
GTCCAGTTCAACTGGTACGTG
GACGGCGTGGAGGTGCACAA
CGCCAAGACCAAGCCCAGAG
AGGAGCAGTTTAACAGCACCT
ACCGGGTGGTGTCCGTGCTGA
CCGTGCTGCACCAGGACTGGC
TGAACGGCAAAGAGTACAAG
TGTAAGGTCTCCAACAAGGGC
CTGCCAAGCAGCATCGAAAA
GACCATCAGCAAGGCCAAGG
GCCAGCCTAGAGAGCCCCAG
GTCTACACCCTGCCACCCAGC
CAAGAGGAGATGACCAAGAA
CCAGGTGTCCCTGACCTGTCT
GGTGAAGGGCTTCTACCCAAG
CGACATCGCCGTGGAGTGGG
AGAGCAACGGCCAGCCCGAG
AACAACTACAAGACCACCCCC
CCAGTGCTGGACAGCGACGG

		CAGCTTCTTCCTGTACAGCAG
		GCTGACCGTGGACAAGTCCAG
		ATGGCAGGAGGGCAACGTCTT
		TAGCTGCTCCGTGATGCACGA
		GGCCCTGCACAACCACTACAC
		CCAGAAGAGCCTGAGCCTGTC
		CCTGGGC

BAP049-純系-C LC

SEQ ID NO: 146 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
SEQ ID NO: 147 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 166 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT
SEQ ID NO: 149 (Chothia)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
SEQ ID NO: 150 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 167 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY
		EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITC
		KSSQSLLDSGNQKNFLTWYQQ
		KPGQAPRLLIYWASTRESGVPS
		RFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDA
		ATYYCQNDYSYPYTFGQGTKV
SEQ ID NO: 200	VL	EIK
		GAGATCGTGCTGACCCAGTCC
		CCCGACTTCCAGTCCGTGACC
		CCCAAAGAAAAAGTGACCAT
		CACATGCAAGTCCTCCCAGTC
		CCTGCTGGACTCCGGCAACCA
		GAAGAACTTCCTGACCTGGTA
		TCAGCAGAAGCCCGGCCAGG
		CCCCCAGACTGCTGATCTACT
		GGGCCTCCACCCGGGAATCTG
SEQ ID NO: 233	DNA VL	GCGTGCCCTCTAGATTCTCCG

		GCTCCGGCTCTGGCACCGACT TTACCTTCACCATCTCCAGCC TGGAAGCCGAGGACGCCGCC ACCTACTACTGCCAGAACGAC TACTCCTACCCCTACACCTTC GGCCAGGGCACCAAGGTGGA AATCAAG
SEQ ID NO: 202	LC	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITC KSSQSLLDSGNQKNFLTWYQQ KPGQAPRLLIYWASTRESGVPS RFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDA ATYYCQNDYSYPYTFGQGTKV EIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS GTASVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYSLSSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C
		GAGATCGTGCTGACCCAGTCC CCCGACTTCCAGTCCGTGACC CCCAAAGAAAAAGTGACCAT CACATGCAAGTCCTCCCAGTC CCTGCTGGACTCCGGCAACCA GAAGAACTTCCTGACCTGGTA TCAGCAGAAGCCCGGCCAGG CCCCCAGACTGCTGATCTACT GGGCCTCCACCCGGGAATCTG GCGTGCCCTCTAGATTCTCCG GCTCCGGCTCTGGCACCGACT
SEQ ID NO: 234	DNA LC	TTACCTTCACCATCTCCAGCC

		TGGAAGCCGAGGACGCCGCC ACCTACTACTGCCAGAACGAC TACTCCTACCCCTACACCTTC GGCCAGGGCACCAAGGTGGA AATCAAGCGTACGGTGGCCGC TCCCAGCGTGTTCATCTTCCC CCCAAGCGACGAGCAGCTGA AGAGCGGCACCGCCAGCGTG GTGTGTCTGCTGAACAACTTC TACCCCAGGGAGGCCAAGGT GCAGTGGAAGGTGGACAACG CCCTGCAGAGCGGCAACAGC CAGGAGAGCGTCACCGAGCA GGACAGCAAGGACTCCACCT ACAGCCTGAGCAGCACCCTGA CCCTGAGCAAGGCCGACTACG AGAAGCACAAGGTGTACGCC TGTGAGGTGACCCACCAGGGC CTGTCCAGCCCCGTGACCAAG AGCTTCAACAGGGGCGAGTG C
BAP049-純系-D HC		
SEQ ID NO: 137 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 138 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 139 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 140 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 141 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 139 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 184	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISC KGSGYTFTTYWMHWIRQSPSR

		GLEWLGNIYPGTGGSNFDEKFK
		NRFTISRDNSKNTLYLQMNSLR
		AEDTAVYYCTRWTTGTGAYW
		GQGTTVTVSS
		GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCT
		GGCGCCGAAGTGAAGAAGCC
		TGGCGAGTCCCTGCGGATCTC
		CTGCAAGGGCTCTGGCTACAC
		CTTCACCACCTACTGGATGCA
		CTGGATCCGGCAGTCCCCCTC
		TAGGGGCCTGGAATGGCTGG
		GCAACATCTACCCTGGCACCG
		GCGGCTCCAACTTCGACGAGA
		AGTTCAAGAACAGGTTCACCA
		TCTCCCGGGACAACTCCAAGA
		ACACCCTGTACCTGCAGATGA
		ACTCCCTGCGGGCCGAGGACA
		CCGCCGTGTACTACTGTACCA
		GATGGACCACCGGAACCGGC
		GCCTATTGGGGCCAGGGCACA
SEQ ID NO: 235	DNA VH	ACAGTGACCGTGTCCTCC
		EVQLVQSGAEVKKPGESLRISC
		KGSGYTFTTYWMHWIRQSPSR
		GLEWLGNIYPGTGGSNFDEKFK
		NRFTISRDNSKNTLYLQMNSLR
		AEDTAVYYCTRWTTGTGAYW
		GQGTTVTVSSASTKGPSVFPLA
		PCSRSTSESTAALGCLVKDYFP
		EPVTVSWNSGALTSGVHTFPA
SEQ ID NO: 236	HC	VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT

KTYTCNVDHKPSNTKVDKRVE
SKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFL
FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV
DVSQEDPEVQFNWYVDGVEV
HNAKTKPREEQFNSTYRVVSV
LTVLHQDWLNGKEYKCKVSN
KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK
GFYPSDIAVEWESNGQPENNY
KTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVD
KSRWQEGNVFSCSVMHEALHN
HYTQKSLSLSLG

SEQ ID NO: 237 DNA HC

GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCT
GGCGCCGAAGTGAAGAAGCC
TGGCGAGTCCCTGCGGATCTC
CTGCAAGGGCTCTGGCTACAC
CTTCACCACCTACTGGATGCA
CTGGATCCGGCAGTCCCCCTC
TAGGGGCCTGGAATGGCTGG
GCAACATCTACCCTGGCACCG
GCGGCTCCAACTTCGACGAGA
AGTTCAAGAACAGGTTCACCA
TCTCCCGGGACAACTCCAAGA
ACACCCTGTACCTGCAGATGA
ACTCCCTGCGGGCCGAGGACA
CCGCCGTGTACTACTGTACCA
GATGGACCACCGGAACCGGC
GCCTATTGGGGCCAGGGCACA
ACAGTGACCGTGTCCTCCGCT
TCTACCAAGGGGCCCAGCGTG
TTCCCCCTGGCCCCCTGCTCC

AGAAGCACCAGCGAGAGCAC
AGCCGCCCTGGGCTGCCTGGT
GAAGGACTACTTCCCCGAGCC
CGTGACCGTGTCCTGGAACAG
CGGAGCCCTGACCAGCGGCGT
GCACACCTTCCCCGCCGTGCT
GCAGAGCAGCGGCCTGTACA
GCCTGAGCAGCGTGGTGACCG
TGCCCAGCAGCAGCCTGGGCA
CCAAGACCTACACCTGTAACG
TGGACCACAAGCCCAGCAAC
ACCAAGGTGGACAAGAGGGT
GGAGAGCAAGTACGGCCCAC
CCTGCCCCCCCTGCCCAGCCC
CCGAGTTCCTGGGCGGACCCA
GCGTGTTCCTGTTCCCCCCCA
AGCCCAAGGACACCCTGATG
ATCAGCAGAACCCCCGAGGT
GACCTGTGTGGTGGTGGACGT
GTCCCAGGAGGACCCCGAGG
TCCAGTTCAACTGGTACGTGG
ACGGCGTGGAGGTGCACAAC
GCCAAGACCAAGCCCAGAGA
GGAGCAGTTTAACAGCACCTA
CCGGGTGGTGTCCGTGCTGAC
CGTGCTGCACCAGGACTGGCT
GAACGGCAAAGAGTACAAGT
GTAAGGTCTCCAACAAGGGCC
TGCCAAGCAGCATCGAAAAG
ACCATCAGCAAGGCCAAGGG
CCAGCCTAGAGAGCCCCAGGT

		CTACACCCTGCCACCCAGCCA
		AGAGGAGATGACCAAGAACC
		AGGTGTCCCTGACCTGTCTGG
		TGAAGGGCTTCTACCCAAGCG
		ACATCGCCGTGGAGTGGGAG
		AGCAACGGCCAGCCCGAGAA
		CAACTACAAGACCACCCCCCC
		AGTGCTGGACAGCGACGGCA
		GCTTCTTCCTGTACAGCAGGC
		TGACCGTGGACAAGTCCAGAT
		GGCAGGAGGGCAACGTCTTTA
		GCTGCTCCGTGATGCACGAGG
		CCCTGCACAACCACTACACCC
		AGAAGAGCCTGAGCCTGTCCC
		TGGGC

BAP049-純系-D LC

SEQ ID NO: 146 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
SEQ ID NO: 147 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 166 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT
SEQ ID NO: 149 (Chothia)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
SEQ ID NO: 150 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 167 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY
		EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC
		KSSQSLLDSGNQKNFLTWYQQ
		KPGQAPRLLIYWASTRESGVPS
		RFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDA
		ATYYCQNDYSYPYTFGQGTKV
SEQ ID NO: 204	VL	EIK
		GAGATCGTGCTGACCCAGTCC
SEQ ID NO: 238	DNA VL	CCTGCCACCCTGTCACTGTCT

		CCAGGCGAGAGAGCTACCCT GTCCTGCAAGTCCTCCCAGTC CCTGCTGGACTCCGGCAACCA GAAGAACTTCCTGACCTGGTA TCAGCAGAAGCCCGGCCAGG CCCCCAGACTGCTGATCTACT GGGCCTCCACCCGGGAATCTG GCGTGCCCTCTAGATTCTCCG GCTCCGGCTCTGGCACCGACT TTACCTTCACCATCTCCAGCC TGGAAGCCGAGGACGCCGCC ACCTACTACTGCCAGAACGAC TACTCCTACCCCTACACCTTC GGCCAGGGCACCAAGGTGGA AATCAAG
		EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC KSSQSLLDSGNQKNFLTWYQQ KPGQAPRLLIYWASTRESGVPS RFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDA ATYYCQNDYSYPYTFGQGTKV EIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS GTASVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYSLSSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C
SEQ ID NO: 206	LC	
SEQ ID NO: 239	DNA LC	GAGATCGTGCTGACCCAGTCC CCTGCCACCCTGTCACTGTCT CCAGGCGAGAGAGCTACCCT GTCCTGCAAGTCCTCCCAGTC

CCTGCTGGACTCCGGCAACCA
GAAGAACTTCCTGACCTGGTA
TCAGCAGAAGCCCGGCCAGG
CCCCCAGACTGCTGATCTACT
GGGCCTCCACCCGGGAATCTG
GCGTGCCCTCTAGATTCTCCG
GCTCCGGCTCTGGCACCGACT
TTACCTTCACCATCTCCAGCC
TGGAAGCCGAGGACGCCGCC
ACCTACTACTGCCAGAACGAC
TACTCCTACCCCTACACCTTC
GGCCAGGGCACCAAGGTGGA
AATCAAGCGTACGGTGGCCGC
TCCCAGCGTGTTCATCTTCCC
CCCAAGCGACGAGCAGCTGA
AGAGCGGCACCGCCAGCGTG
GTGTGTCTGCTGAACAACTTC
TACCCCAGGGAGGCCAAGGT
GCAGTGGAAGGTGGACAACG
CCCTGCAGAGCGGCAACAGC
CAGGAGAGCGTCACCGAGCA
GGACAGCAAGGACTCCACCT
ACAGCCTGAGCAGCACCCTGA
CCCTGAGCAAGGCCGACTACG
AGAAGCACAAGGTGTACGCC
TGTGAGGTGACCCACCAGGGC
CTGTCCAGCCCCGTGACCAAG
AGCTTCAACAGGGGCGAGTG
C

BAP049-純系-E HC

SEQ ID NO: 137 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 138 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 139 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 140 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 141 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 139 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
		EVQLVQSGAEVKKPGESLRISC
		KGSGYTFTTYWMHWVRQATG
		QGLEWMGNIYPGTGGSNFDEK
		FKNRVTITADKSTSTAYMELSS
		LRSEDTAVYYCTRWTTGTGAY
SEQ ID NO: 172	VH	WGQGTTVTVSS
		GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCA
		GGCGCCGAAGTGAAGAAGCC
		CGGCGAGTCACTGAGAATTAG
		CTGTAAAGGTTCAGGCTACAC
		CTTCACTACCTACTGGATGCA
		CTGGGTCCGCCAGGCTACCGG
		TCAAGGCCTCGAGTGGATGGG
		TAATATCTACCCCGGCACCGG
		CGGCTCTAACTTCGACGAGAA
		GTTTAAGAATAGAGTGACTAT
		CACCGCCGATAAGTCTACTAG
		CACCGCCTATATGGAACTGTC
		TAGCCTGAGATCAGAGGACA
		CCGCCGTCTACTACTGCACTA
		GGTGGACTACCGGCACAGGC
		GCCTACTGGGGTCAAGGCACT
SEQ ID NO: 229	DNA VH	ACCGTGACCGTGTCTAGC
SEQ ID NO: 225	HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISC

KGSGYTFTTYWMHWVRQATG
QGLEWMGNIYPGTGGSNFDEK
FKNRVTITADKSTSTAYMELSS
LRSEDTAVYYCTRWTTGTGAY
WGQGTTVTVSSASTKGPSVFPL
APCSRSTSESTAALGCLVKDYF
PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA
VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT
KTYTCNVDHKPSNTKVDKRVE
SKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFL
FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV
DVSQEDPEVQFNWYVDGVEV
HNAKTKPREEQFNSTYRVVSV
LTVLHQDWLNGKEYKCKVSN
KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK
GFYPSDIAVEWESNGQPENNY
KTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVD
KSRWQEGNVFSCSVMHEALHN
HYTQKSLSLSLG

SEQ ID NO: 230 DNA HC GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCA
GGCGCCGAAGTGAAGAAGCC
CGGCGAGTCACTGAGAATTAG
CTGTAAAGGTTCAGGCTACAC
CTTCACTACCTACTGGATGCA
CTGGGTCCGCCAGGCTACCGG
TCAAGGCCTCGAGTGGATGGG
TAATATCTACCCCGGCACCGG
CGGCTCTAACTTCGACGAGAA
GTTTAAGAATAGAGTGACTAT
CACCGCCGATAAGTCTACTAG

CACCGCCTATATGGAACTGTC
TAGCCTGAGATCAGAGGACA
CCGCCGTCTACTACTGCACTA
GGTGGACTACCGGCACAGGC
GCCTACTGGGGTCAAGGCACT
ACCGTGACCGTGTCTAGCGCT
AGCACTAAGGGCCCGTCCGTG
TTCCCCCTGGCACCTTGTAGC
CGGAGCACTAGCGAATCCACC
GCTGCCCTCGGCTGCCTGGTC
AAGGATTACTTCCCGGAGCCC
GTGACCGTGTCCTGGAACAGC
GGAGCCCTGACCTCCGGAGTG
CACACCTTCCCCGCTGTGCTG
CAGAGCTCCGGGCTGTACTCG
CTGTCGTCGGTGGTCACGGTG
CCTTCATCTAGCCTGGGTACC
AAGACCTACACTTGCAACGTG
GACCACAAGCCTTCCAACACT
AAGGTGGACAAGCGCGTCGA
ATCGAAGTACGGCCCACCGTG
CCCGCCTTGTCCCGCGCCGGA
GTTCCTCGGCGGTCCCTCGGT
CTTTCTGTTCCCACCGAAGCC
CAAGGACACTTTGATGATTTC
CCGCACCCCTGAAGTGACATG
CGTGGTCGTGGACGTGTCACA
GGAAGATCCGGAGGTGCAGT
TCAATTGGTACGTGGATGGCG
TCGAGGTGCACAACGCCAAA
ACCAAGCCGAGGGAGGAGCA

GTTCAACTCCACTTACCGCGT
CGTGTCCGTGCTGACGGTGCT
GCATCAGGACTGGCTGAACG
GGAAGGAGTACAAGTGCAAA
GTGTCCAACAAGGGACTTCCT
AGCTCAATCGAAAAGACCATC
TCGAAAGCCAAGGGACAGCC
CCGGGAACCCCAAGTGTATAC
CCTGCCACCGAGCCAGGAAG
AAATGACTAAGAACCAAGTCT
CATTGACTTGCCTTGTGAAGG
GCTTCTACCCATCGGATATCG
CCGTGGAATGGGAGTCCAAC
GGCCAGCCGGAAAACAACTA
CAAGACCACCCCTCCGGTGCT
GGACTCAGACGGATCCTTCTT
CCTCTACTCGCGGCTGACCGT
GGATAAGAGCAGATGGCAGG
AGGGAAATGTGTTCAGCTGTT
CTGTGATGCATGAAGCCCTGC
ACAACCACTACACTCAGAAGT
CCCTGTCCCTCTCCCTGGGA

BAP049-純系-E LC

SEQ ID NO: 146 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
SEQ ID NO: 147 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 166 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT
SEQ ID NO: 149 (Chothia)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
SEQ ID NO: 150 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 167 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY
SEQ ID NO: 204	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC

		KSSQSLLDSGNQKNFLTWYQQ
		KPGQAPRLLIYWASTRESGVPS
		RFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDA
		ATYYCQNDYSYPYTFGQGTKV
		EIK
		GAGATCGTCCTGACTCAGTCA
		CCCGCTACCCTGAGCCTGAGC
		CCTGGCGAGCGGGCTACACTG
		AGCTGTAAATCTAGTCAGTCA
		CTGCTGGATAGCGGTAATCAG
		AAGAACTTCCTGACCTGGTAT
		CAGCAGAAGCCCGGTCAAGC
		CCCTAGACTGCTGATCTACTG
		GGCCTCTACTAGAGAATCAGG
		CGTGCCCTCTAGGTTTAGCGG
		TAGCGGTAGTGGCACCGACTT
		CACCTTCACTATCTCTAGCCT
		GGAAGCCGAGGACGCCGCTA
		CCTACTACTGTCAGAACGACT
		ATAGCTACCCCTACACCTTCG
		GTCAAGGCACTAAGGTCGAG
SEQ ID NO: 240	DNA VL	ATTAAG
		EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC
		KSSQSLLDSGNQKNFLTWYQQ
		KPGQAPRLLIYWASTRESGVPS
		RFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDA
		ATYYCQNDYSYPYTFGQGTKV
		EIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS
		GTASVVCLLNNFYPREAKVQW
SEQ ID NO: 206	LC	KVDNALQSGNSQESVTEQDSK

		DSTYSLSSTLTLSKADYEKHKV
		YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE
		C
		GAGATCGTCCTGACTCAGTCA
		CCCGCTACCCTGAGCCTGAGC
		CCTGGCGAGCGGGCTACACTG
		AGCTGTAAATCTAGTCAGTCA
		CTGCTGGATAGCGGTAATCAG
		AAGAACTTCCTGACCTGGTAT
		CAGCAGAAGCCCGGTCAAGC
		CCCTAGACTGCTGATCTACTG
		GGCCTCTACTAGAGAATCAGG
		CGTGCCCTCTAGGTTTAGCGG
		TAGCGGTAGTGGCACCGACTT
		CACCTTCACTATCTCTAGCCT
		GGAAGCCGAGGACGCCGCTA
		CCTACTACTGTCAGAACGACT
		ATAGCTACCCCTACACCTTCG
		GTCAAGGCACTAAGGTCGAG
		ATTAAGCGTACGGTGGCCGCT
		CCCAGCGTGTTCATCTTCCCC
		CCCAGCGACGAGCAGCTGAA
		GAGCGGCACCGCCAGCGTGG
		TGTGCCTGCTGAACAACTTCT
		ACCCCCGGGAGGCCAAGGTG
		CAGTGGAAGGTGGACAACGC
		CCTGCAGAGCGGCAACAGCC
		AGGAGAGCGTCACCGAGCAG
		GACAGCAAGGACTCCACCTAC
		AGCCTGAGCAGCACCCTGACC
SEQ ID NO: 241	DNA LC	CTGAGCAAGGCCGACTACGA

		GAAGCATAAGGTGTACGCCTG
		CGAGGTGACCCACCAGGGCCT
		GTCCAGCCCCGTGACCAAGAG
		CTTCAACAGGGGCGAGTGC
BAP049 HC		
SEQ ID NO: 242 (Kabat)	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC
		AATATTTATCCTGGTACTGGT
		GGTTCTAACTTCGATGAGAAG
SEQ ID NO: 243 (Kabat)	HCDR2	TTCAAGAAC
		TGGACTACTGGGACGGGAGCT
SEQ ID NO: 244 (Kabat)	HCDR3	TAT
SEQ ID NO: 245 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACATTCACCACTTAC
SEQ ID NO: 246 (Chothia)	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
		TGGACTACTGGGACGGGAGCT
SEQ ID NO: 244 (Chothia)	HCDR3	TAT
BAP049 LC		
		AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTA
		GACAGTGGAAATCAAAAGAA
SEQ ID NO: 247 (Kabat)	LCDR1	CTTCTTGACC
SEQ ID NO: 248 (Kabat)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
		CAGAATGATTATAGTTATCCG
SEQ ID NO: 249 (Kabat)	LCDR3	TGCACG
		AGTCAGAGTCTGTTAGACAGT
SEQ ID NO: 250 (Chothia)	LCDR1	GGAAATCAAAAGAACTTC
SEQ ID NO: 251 (Chothia)	LCDR2	TGGGCATCC
SEQ ID NO: 252 (Chothia)	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTGC
BAP049-chi HC		
SEQ ID NO: 242 (Kabat)	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC
SEQ ID NO: 243 (Kabat)	HCDR2	AATATTTATCCTGGTACTGGT

		GGTTCTAACTTCGATGAGAAG
		TTCAAGAAC
		TGGACTACTGGGACGGGAGCT
SEQ ID NO: 244 (Kabat)	HCDR3	TAT
SEQ ID NO: 245 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACATTCACCACTTAC
SEQ ID NO: 246 (Chothia)	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
		TGGACTACTGGGACGGGAGCT
SEQ ID NO: 244 (Chothia)	HCDR3	TAT
BAP049-chi LC		
		AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTA
		GACAGTGGAAATCAAAAGAA
SEQ ID NO: 247 (Kabat)	LCDR1	CTTCTTGACC
SEQ ID NO: 248 (Kabat)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
		CAGAATGATTATAGTTATCCG
SEQ ID NO: 249 (Kabat)	LCDR3	TGCACG
		AGTCAGAGTCTGTTAGACAGT
SEQ ID NO: 250 (Chothia)	LCDR1	GGAAATCAAAAGAACTTC
SEQ ID NO: 251 (Chothia)	LCDR2	TGGGCATCC
SEQ ID NO: 252 (Chothia)	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTGC
BAP049-chi Y HC		
SEQ ID NO: 242 (Kabat)	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC
		AATATTTATCCTGGTACTGGT
		GGTTCTAACTTCGATGAGAAG
SEQ ID NO: 243 (Kabat)	HCDR2	TTCAAGAAC
		TGGACTACTGGGACGGGAGCT
SEQ ID NO: 244 (Kabat)	HCDR3	TAT
SEQ ID NO: 245 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACATTCACCACTTAC
SEQ ID NO: 246 (Chothia)	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
		TGGACTACTGGGACGGGAGCT
SEQ ID NO: 244 (Chothia)	HCDR3	TAT

BAP049-chi Y LC

		AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTA
		GACAGTGGAAATCAAAAGAA
SEQ ID NO: 247 (Kabat)	LCDR1	CTTCTTGACC
SEQ ID NO: 248 (Kabat)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
		CAGAATGATTATAGTTATCCG
SEQ ID NO: 253 (Kabat)	LCDR3	TACACG
		AGTCAGAGTCTGTTAGACAGT
SEQ ID NO: 250 (Chothia)	LCDR1	GGAAATCAAAAGAACTTC
SEQ ID NO: 251 (Chothia)	LCDR2	TGGGCATCC
SEQ ID NO: 254 (Chothia)	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTAC

BAP049-hum01 HC

SEQ ID NO: 242 (Kabat)	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC
		AATATTTATCCTGGTACTGGT
		GGTTCTAACTTCGATGAGAAG
SEQ ID NO: 243 (Kabat)	HCDR2	TTCAAGAAC
		TGGACTACTGGGACGGGAGCT
SEQ ID NO: 244 (Kabat)	HCDR3	TAT
SEQ ID NO: 245 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACATTCACCACTTAC
SEQ ID NO: 246 (Chothia)	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
		TGGACTACTGGGACGGGAGCT
SEQ ID NO: 244 (Chothia)	HCDR3	TAT

BAP049-hum01 LC

		AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTA
		GACAGTGGAAATCAAAAGAA
SEQ ID NO: 247 (Kabat)	LCDR1	CTTCTTGACC
SEQ ID NO: 248 (Kabat)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
		CAGAATGATTATAGTTATCCG
SEQ ID NO: 253 (Kabat)	LCDR3	TACACG
SEQ ID NO: 250 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGT

		GGAAATCAAAAGAACTTC
SEQ ID NO: 251 (Chothia)	LCDR2	TGGGCATCC
SEQ ID NO: 254 (Chothia)	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTAC
BAP049-hum02 HC		
SEQ ID NO: 242 (Kabat)	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC
		AATATTTATCCTGGTACTGGT
		GGTTCTAACTTCGATGAGAAG
SEQ ID NO: 243 (Kabat)	HCDR2	TTCAAGAAC
		TGGACTACTGGGACGGGAGCT
SEQ ID NO: 244 (Kabat)	HCDR3	TAT
SEQ ID NO: 245 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACATTCACCACTTAC
SEQ ID NO: 246 (Chothia)	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
		TGGACTACTGGGACGGGAGCT
SEQ ID NO: 244 (Chothia)	HCDR3	TAT
BAP049-hum02 LC		
		AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTA
		GACAGTGGAAATCAAAAGAA
SEQ ID NO: 247 (Kabat)	LCDR1	CTTCTTGACC
SEQ ID NO: 248 (Kabat)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
		CAGAATGATTATAGTTATCCG
SEQ ID NO: 253 (Kabat)	LCDR3	TACACG
		AGTCAGAGTCTGTTAGACAGT
SEQ ID NO: 250 (Chothia)	LCDR1	GGAAATCAAAAGAACTTC
SEQ ID NO: 251 (Chothia)	LCDR2	TGGGCATCC
SEQ ID NO: 254 (Chothia)	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTAC
BAP049-hum03 HC		
SEQ ID NO: 242 (Kabat)	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC
		AATATTTATCCTGGTACTGGT
		GGTTCTAACTTCGATGAGAAG
SEQ ID NO: 243 (Kabat)	HCDR2	TTCAAGAAC

		TGGACTACTGGGACGGGAGCT
SEQ ID NO: 244 (Kabat)	HCDR3	TAT
SEQ ID NO: 245 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACATTCACCACTTAC
SEQ ID NO: 246 (Chothia)	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
		TGGACTACTGGGACGGGAGCT
SEQ ID NO: 244 (Chothia)	HCDR3	TAT
BAP049-hum03 LC		
		AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTA
		GACAGTGGAAATCAAAAGAA
SEQ ID NO: 247 (Kabat)	LCDR1	CTTCTTGACC
SEQ ID NO: 248 (Kabat)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
		CAGAATGATTATAGTTATCCG
SEQ ID NO: 253 (Kabat)	LCDR3	TACACG
		AGTCAGAGTCTGTTAGACAGT
SEQ ID NO: 250 (Chothia)	LCDR1	GGAAATCAAAAGAACTTC
SEQ ID NO: 251 (Chothia)	LCDR2	TGGGCATCC
SEQ ID NO: 254 (Chothia)	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTAC
BAP049-hum04 HC		
SEQ ID NO: 242 (Kabat)	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC
		AATATTTATCCTGGTACTGGT
		GGTTCTAACTTCGATGAGAAG
SEQ ID NO: 243 (Kabat)	HCDR2	TTCAAGAAC
		TGGACTACTGGGACGGGAGCT
SEQ ID NO: 244 (Kabat)	HCDR3	TAT
SEQ ID NO: 245 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACATTCACCACTTAC
SEQ ID NO: 246 (Chothia)	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
		TGGACTACTGGGACGGGAGCT
SEQ ID NO: 244 (Chothia)	HCDR3	TAT
BAP049-hum04 LC		
SEQ ID NO: 247 (Kabat)	LCDR1	AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTA

		GACAGTGGAAATCAAAAGAA
		CTTCTTGACC
SEQ ID NO: 248 (Kabat)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
		CAGAATGATTATAGTTATCCG
SEQ ID NO: 253 (Kabat)	LCDR3	TACACG
		AGTCAGAGTCTGTTAGACAGT
SEQ ID NO: 250 (Chothia)	LCDR1	GGAAATCAAAAGAACTTC
SEQ ID NO: 251 (Chothia)	LCDR2	TGGGCATCC
SEQ ID NO: 254 (Chothia)	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTAC
BAP049-hum05 HC		
SEQ ID NO: 242 (Kabat)	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC
		AATATTTATCCTGGTACTGGT
		GGTTCTAACTTCGATGAGAAG
SEQ ID NO: 243 (Kabat)	HCDR2	TTCAAGAAC
		TGGACTACTGGGACGGGAGCT
SEQ ID NO: 244 (Kabat)	HCDR3	TAT
SEQ ID NO: 245 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACATTCACCACTTAC
SEQ ID NO: 246 (Chothia)	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
		TGGACTACTGGGACGGGAGCT
SEQ ID NO: 244 (Chothia)	HCDR3	TAT
BAP049-hum05 LC		
		AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTA
		GACAGTGGAAATCAAAAGAA
SEQ ID NO: 247 (Kabat)	LCDR1	CTTCTTGACC
SEQ ID NO: 248 (Kabat)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
		CAGAATGATTATAGTTATCCG
SEQ ID NO: 253 (Kabat)	LCDR3	TACACG
		AGTCAGAGTCTGTTAGACAGT
SEQ ID NO: 250 (Chothia)	LCDR1	GGAAATCAAAAGAACTTC
SEQ ID NO: 251 (Chothia)	LCDR2	TGGGCATCC

SEQ ID NO: 254 (Chothia)	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTAC
BAP049-hum06 HC		
SEQ ID NO: 242 (Kabat)	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC
		AATATTTATCCTGGTACTGGT
		GGTTCTAACTTCGATGAGAAG
SEQ ID NO: 243 (Kabat)	HCDR2	TTCAAGAAC
		TGGACTACTGGGACGGGAGCT
SEQ ID NO: 244 (Kabat)	HCDR3	TAT
SEQ ID NO: 245 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACATTCACCACTTAC
SEQ ID NO: 246 (Chothia)	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
		TGGACTACTGGGACGGGAGCT
SEQ ID NO: 244 (Chothia)	HCDR3	TAT
BAP049-hum06 LC		
		AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTA
		GACAGTGGAAATCAAAAGAA
SEQ ID NO: 247 (Kabat)	LCDR1	CTTCTTGACC
SEQ ID NO: 248 (Kabat)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
		CAGAATGATTATAGTTATCCG
SEQ ID NO: 253 (Kabat)	LCDR3	TACACG
		AGTCAGAGTCTGTTAGACAGT
SEQ ID NO: 250 (Chothia)	LCDR1	GGAAATCAAAAGAACTTC
SEQ ID NO: 251 (Chothia)	LCDR2	TGGGCATCC
SEQ ID NO: 254 (Chothia)	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTAC
BAP049-hum07 HC		
SEQ ID NO: 242 (Kabat)	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC
		AATATTTATCCTGGTACTGGT
		GGTTCTAACTTCGATGAGAAG
SEQ ID NO: 243 (Kabat)	HCDR2	TTCAAGAAC
		TGGACTACTGGGACGGGAGCT
SEQ ID NO: 244 (Kabat)	HCDR3	TAT

SEQ ID NO: 245 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACATTCACCACTTAC
SEQ ID NO: 246 (Chothia)	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
		TGGACTACTGGGACGGGAGCT
SEQ ID NO: 244 (Chothia)	HCDR3	TAT
BAP049-hum07 LC		
		AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTA
		GACAGTGGAAATCAAAAGAA
SEQ ID NO: 247 (Kabat)	LCDR1	CTTCTTGACC
SEQ ID NO: 248 (Kabat)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
		CAGAATGATTATAGTTATCCG
SEQ ID NO: 253 (Kabat)	LCDR3	TACACG
		AGTCAGAGTCTGTTAGACAGT
SEQ ID NO: 250 (Chothia)	LCDR1	GGAAATCAAAAGAACTTC
SEQ ID NO: 251 (Chothia)	LCDR2	TGGGCATCC
SEQ ID NO: 254 (Chothia)	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTAC
BAP049-hum08 HC		
SEQ ID NO: 242 (Kabat)	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC
		AATATTTATCCTGGTACTGGT
		GGTTCTAACTTCGATGAGAAG
SEQ ID NO: 243 (Kabat)	HCDR2	TTCAAGAAC
		TGGACTACTGGGACGGGAGCT
SEQ ID NO: 244 (Kabat)	HCDR3	TAT
SEQ ID NO: 245 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACATTCACCACTTAC
SEQ ID NO: 246 (Chothia)	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
		TGGACTACTGGGACGGGAGCT
SEQ ID NO: 244 (Chothia)	HCDR3	TAT
BAP049-hum08 LC		
		AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTA
		GACAGTGGAAATCAAAAGAA
SEQ ID NO: 247 (Kabat)	LCDR1	CTTCTTGACC

SEQ ID NO: 248 (Kabat)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT CAGAATGATTATAGTTATCCG
SEQ ID NO: 253 (Kabat)	LCDR3	TACACG AGTCAGAGTCTGTTAGACAGT
SEQ ID NO: 250 (Chothia)	LCDR1	GGAAATCAAAAGAACTTC
SEQ ID NO: 251 (Chothia)	LCDR2	TGGGCATCC
SEQ ID NO: 254 (Chothia)	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTAC
BAP049-hum09 HC		
SEQ ID NO: 242 (Kabat)	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC AATATTTATCCTGGTACTGGT GGTTCTAACTTCGATGAGAAG
SEQ ID NO: 243 (Kabat)	HCDR2	TTCAAGAAC TGGACTACTGGGACGGGAGCT
SEQ ID NO: 244 (Kabat)	HCDR3	TAT
SEQ ID NO: 245 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACATTCACCACTTAC
SEQ ID NO: 246 (Chothia)	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT TGGACTACTGGGACGGGAGCT
SEQ ID NO: 244 (Chothia)	HCDR3	TAT
BAP049-hum09 LC		
		AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTA GACAGTGGAAATCAAAAGAA
SEQ ID NO: 247 (Kabat)	LCDR1	CTTCTTGACC
SEQ ID NO: 248 (Kabat)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT CAGAATGATTATAGTTATCCG
SEQ ID NO: 253 (Kabat)	LCDR3	TACACG AGTCAGAGTCTGTTAGACAGT
SEQ ID NO: 250 (Chothia)	LCDR1	GGAAATCAAAAGAACTTC
SEQ ID NO: 251 (Chothia)	LCDR2	TGGGCATCC
SEQ ID NO: 254 (Chothia)	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTAC
BAP049-hum10 HC		

SEQ ID NO: 242 (Kabat)	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC
		AATATTTATCCTGGTACTGGT
		GGTTCTAACTTCGATGAGAAG
SEQ ID NO: 243 (Kabat)	HCDR2	TTCAAGAAC
		TGGACTACTGGGACGGGAGCT
SEQ ID NO: 244 (Kabat)	HCDR3	TAT
SEQ ID NO: 245 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACATTCACCACTTAC
SEQ ID NO: 246 (Chothia)	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
		TGGACTACTGGGACGGGAGCT
SEQ ID NO: 244 (Chothia)	HCDR3	TAT
BAP049-hum10 LC		
		AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTA
		GACAGTGGAAATCAAAAGAA
SEQ ID NO: 247 (Kabat)	LCDR1	CTTCTTGACC
SEQ ID NO: 248 (Kabat)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
		CAGAATGATTATAGTTATCCG
SEQ ID NO: 253 (Kabat)	LCDR3	TACACG
		AGTCAGAGTCTGTTAGACAGT
SEQ ID NO: 250 (Chothia)	LCDR1	GGAAATCAAAAGAACTTC
SEQ ID NO: 251 (Chothia)	LCDR2	TGGGCATCC
SEQ ID NO: 254 (Chothia)	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTAC
BAP049-hum11 HC		
SEQ ID NO: 242 (Kabat)	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC
		AATATTTATCCTGGTACTGGT
		GGTTCTAACTTCGATGAGAAG
SEQ ID NO: 243 (Kabat)	HCDR2	TTCAAGAAC
		TGGACTACTGGGACGGGAGCT
SEQ ID NO: 244 (Kabat)	HCDR3	TAT
SEQ ID NO: 245 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACATTCACCACTTAC
SEQ ID NO: 246 (Chothia)	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT

		TGGACTACTGGGACGGGAGCT
SEQ ID NO: 244 (Chothia)	HCDR3	TAT
BAP049-hum11 LC		
		AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTA
		GACAGTGGAAATCAAAAGAA
SEQ ID NO: 247 (Kabat)	LCDR1	CTTCTTGACC
SEQ ID NO: 248 (Kabat)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
		CAGAATGATTATAGTTATCCG
SEQ ID NO: 253 (Kabat)	LCDR3	TACACG
		AGTCAGAGTCTGTTAGACAGT
SEQ ID NO: 250 (Chothia)	LCDR1	GGAAATCAAAAGAACTTC
SEQ ID NO: 251 (Chothia)	LCDR2	TGGGCATCC
SEQ ID NO: 254 (Chothia)	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTAC
BAP049-hum12 HC		
SEQ ID NO: 242 (Kabat)	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC
		AATATTTATCCTGGTACTGGT
		GGTTCTAACTTCGATGAGAAG
SEQ ID NO: 243 (Kabat)	HCDR2	TTCAAGAAC
		TGGACTACTGGGACGGGAGCT
SEQ ID NO: 244 (Kabat)	HCDR3	TAT
SEQ ID NO: 245 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACATTCACCACTTAC
SEQ ID NO: 246 (Chothia)	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
		TGGACTACTGGGACGGGAGCT
SEQ ID NO: 244 (Chothia)	HCDR3	TAT
BAP049-hum12 LC		
		AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTA
		GACAGTGGAAATCAAAAGAA
SEQ ID NO: 247 (Kabat)	LCDR1	CTTCTTGACC
SEQ ID NO: 248 (Kabat)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
SEQ ID NO: 253 (Kabat)	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCG

		TACACG
		AGTCAGAGTCTGTTAGACAGT
SEQ ID NO: 250 (Chothia)	LCDR1	GGAAATCAAAAGAACTTC
SEQ ID NO: 251 (Chothia)	LCDR2	TGGGCATCC
SEQ ID NO: 254 (Chothia)	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTAC
BAP049-hum13 HC		
SEQ ID NO: 242 (Kabat)	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC
		AATATTTATCCTGGTACTGGT
		GGTTCTAACTTCGATGAGAAG
SEQ ID NO: 243 (Kabat)	HCDR2	TTCAAGAAC
		TGGACTACTGGGACGGGAGCT
SEQ ID NO: 244 (Kabat)	HCDR3	TAT
SEQ ID NO: 245 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACATTCACCACTTAC
SEQ ID NO: 246 (Chothia)	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
		TGGACTACTGGGACGGGAGCT
SEQ ID NO: 244 (Chothia)	HCDR3	TAT
BAP049-hum13 LC		
		AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTA
		GACAGTGGAAATCAAAAGAA
SEQ ID NO: 285 (Kabat)	LCDR1	CTTCTTAACC
SEQ ID NO: 248 (Kabat)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
		CAGAATGATTATAGTTATCCG
SEQ ID NO: 253 (Kabat)	LCDR3	TACACG
		AGTCAGAGTCTGTTAGACAGT
SEQ ID NO: 250 (Chothia)	LCDR1	GGAAATCAAAAGAACTTC
SEQ ID NO: 251 (Chothia)	LCDR2	TGGGCATCC
SEQ ID NO: 254 (Chothia)	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTAC
BAP049-hum14 HC		
SEQ ID NO: 242 (Kabat)	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC
SEQ ID NO: 243 (Kabat)	HCDR2	AATATTTATCCTGGTACTGGT

		GGTTCTAACTTCGATGAGAAG
		TTCAAGAAC
		TGGACTACTGGGACGGGAGCT
SEQ ID NO: 255 (Kabat)	HCDR3	TAC
SEQ ID NO: 245 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACATTCACCACTTAC
SEQ ID NO: 246 (Chothia)	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
		TGGACTACTGGGACGGGAGCT
SEQ ID NO: 255 (Chothia)	HCDR3	TAC
BAP049-hum14 LC		
		AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTA
		GACAGTGGAAATCAAAAGAA
SEQ ID NO: 247 (Kabat)	LCDR1	CTTCTTGACC
SEQ ID NO: 248 (Kabat)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
		CAGAATGATTATAGTTATCCG
SEQ ID NO: 253 (Kabat)	LCDR3	TACACG
		AGTCAGAGTCTGTTAGACAGT
SEQ ID NO: 250 (Chothia)	LCDR1	GGAAATCAAAAGAACTTC
SEQ ID NO: 251 (Chothia)	LCDR2	TGGGCATCC
SEQ ID NO: 254 (Chothia)	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTAC
BAP049-hum15 HC		
SEQ ID NO: 242 (Kabat)	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC
		AATATTTATCCTGGTACTGGT
		GGTTCTAACTTCGATGAGAAG
SEQ ID NO: 243 (Kabat)	HCDR2	TTCAAGAAC
		TGGACTACTGGGACGGGAGCT
SEQ ID NO: 255 (Kabat)	HCDR3	TAC
SEQ ID NO: 245 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACATTCACCACTTAC
SEQ ID NO: 246 (Chothia)	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
		TGGACTACTGGGACGGGAGCT
SEQ ID NO: 255 (Chothia)	HCDR3	TAC

BAP049-hum15 LC

		AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTA
		GACAGTGGAAATCAAAAGAA
SEQ ID NO: 247 (Kabat)	LCDR1	CTTCTTGACC
SEQ ID NO: 248 (Kabat)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
		CAGAATGATTATAGTTATCCG
SEQ ID NO: 253 (Kabat)	LCDR3	TACACG
		AGTCAGAGTCTGTTAGACAGT
SEQ ID NO: 250 (Chothia)	LCDR1	GGAAATCAAAAGAACTTC
SEQ ID NO: 251 (Chothia)	LCDR2	TGGGCATCC
SEQ ID NO: 254 (Chothia)	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTAC

BAP049-hum16 HC

SEQ ID NO: 242 (Kabat)	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC
		AATATTTATCCTGGTACTGGT
		GGTTCTAACTTCGATGAGAAG
SEQ ID NO: 243 (Kabat)	HCDR2	TTCAAGAAC
		TGGACTACTGGGACGGGAGCT
SEQ ID NO: 244 (Kabat)	HCDR3	TAT
SEQ ID NO: 245 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACATTCACCACTTAC
SEQ ID NO: 246 (Chothia)	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
		TGGACTACTGGGACGGGAGCT
SEQ ID NO: 244 (Chothia)	HCDR3	TAT

BAP049-hum16 LC

		AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTA
		GACAGTGGAAATCAAAAGAA
SEQ ID NO: 247 (Kabat)	LCDR1	CTTCTTGACC
SEQ ID NO: 248 (Kabat)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
		CAGAATGATTATAGTTATCCG
SEQ ID NO: 253 (Kabat)	LCDR3	TACACG
SEQ ID NO: 250 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGT

		GGAAATCAAAAGAACTTC
SEQ ID NO: 251 (Chothia)	LCDR2	TGGGCATCC
SEQ ID NO: 254 (Chothia)	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTAC
BAP049-純系-A HC		
SEQ ID NO: 256 (Kabat)	HCDR1	ACCTACTGGATGCAC
		AACATCTATCCTGGCACCGGC
		GGCTCCAACTTCGACGAGAAG
SEQ ID NO: 257 (Kabat)	HCDR2	TTCAAGAAC
		TGGACAACCGGCACAGGCGC
SEQ ID NO: 258 (Kabat)	HCDR3	TTAT
SEQ ID NO: 259 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACCTTCACCACCTAC
SEQ ID NO: 260 (Chothia)	HCDR2	TATCCTGGCACCGGCGGC
		TGGACAACCGGCACAGGCGC
SEQ ID NO: 258 (Chothia)	HCDR3	TTAT
BAP049-純系-A LC		
		AAGTCCTCCCAGTCCCTGCTG
		GACTCCGGCAACCAGAAGAA
SEQ ID NO: 261 (Kabat)	LCDR1	CTTCCTGACC
SEQ ID NO: 262 (Kabat)	LCDR2	TGGGCCTCCACCCGGGAATCT
		CAGAACGACTACTCCTACCCC
SEQ ID NO: 263 (Kabat)	LCDR3	TACACC
		TCCCAGTCCCTGCTGGACTCC
SEQ ID NO: 264 (Chothia)	LCDR1	GGCAACCAGAAGAACTTC
SEQ ID NO: 265 (Chothia)	LCDR2	TGGGCCTCC
SEQ ID NO: 266 (Chothia)	LCDR3	GACTACTCCTACCCCTAC
BAP049-純系-B HC		
SEQ ID NO: 267 (Kabat)	HCDR1	ACCTACTGGATGCAC
		AATATCTACCCCGGCACCGGC
		GGCTCTAACTTCGACGAGAAG
SEQ ID NO: 268 (Kabat)	HCDR2	TTTAAGAAT

		TGGACTACCGGCACAGGCGCC
SEQ ID NO: 269 (Kabat)	HCDR3	TAC
SEQ ID NO: 270 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACCTTCACTACCTAC
SEQ ID NO: 271 (Chothia)	HCDR2	TACCCCGGCACCGGCGGC
		TGGACTACCGGCACAGGCGCC
SEQ ID NO: 269 (Chothia)	HCDR3	TAC
BAP049-純系-B LC		
		AAATCTAGTCAGTCACTGCTG
		GATAGCGGTAATCAGAAGAA
SEQ ID NO: 272 (Kabat)	LCDR1	CTTCCTGACC
SEQ ID NO: 273 (Kabat)	LCDR2	TGGGCCTCTACTAGAGAATCA
		CAGAACGACTATAGCTACCCC
SEQ ID NO: 274 (Kabat)	LCDR3	TACACC
		AGTCAGTCACTGCTGGATAGC
SEQ ID NO: 275 (Chothia)	LCDR1	GGTAATCAGAAGAACTTC
SEQ ID NO: 276 (Chothia)	LCDR2	TGGGCCTCT
SEQ ID NO: 277 (Chothia)	LCDR3	GACTATAGCTACCCCTAC
BAP049-純系-C HC		
SEQ ID NO: 256 (Kabat)	HCDR1	ACCTACTGGATGCAC
		AACATCTATCCTGGCACCGGC
		GGCTCCAACTTCGACGAGAAG
SEQ ID NO: 257 (Kabat)	HCDR2	TTCAAGAAC
		TGGACAACCGGCACAGGCGC
SEQ ID NO: 258 (Kabat)	HCDR3	TTAT
SEQ ID NO: 259 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACCTTCACCACCTAC
SEQ ID NO: 260 (Chothia)	HCDR2	TATCCTGGCACCGGCGGC
		TGGACAACCGGCACAGGCGC
SEQ ID NO: 258 (Chothia)	HCDR3	TTAT
BAP049-純系-C LC		
SEQ ID NO: 261 (Kabat)	LCDR1	AAGTCCTCCCAGTCCCTGCTG

		GACTCCGGCAACCAGAAGAA
		CTTCCTGACC
SEQ ID NO: 262 (Kabat)	LCDR2	TGGGCCTCCACCCGGGAATCT
		CAGAACGACTACTCCTACCCC
SEQ ID NO: 263 (Kabat)	LCDR3	TACACC
		TCCCAGTCCCTGCTGGACTCC
SEQ ID NO: 264 (Chothia)	LCDR1	GGCAACCAGAAGAACTTC
SEQ ID NO: 265 (Chothia)	LCDR2	TGGGCCTCC
SEQ ID NO: 266 (Chothia)	LCDR3	GACTACTCCTACCCCTAC
BAP049-純系-D HC		
SEQ ID NO: 256 (Kabat)	HCDR1	ACCTACTGGATGCAC
		AACATCTACCCTGGCACCGGC
		GGCTCCAACTTCGACGAGAAG
SEQ ID NO: 278 (Kabat)	HCDR2	TTCAAGAAC
		TGGACCACCGGAACCGGCGC
SEQ ID NO: 279 (Kabat)	HCDR3	CTAT
SEQ ID NO: 259 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACCTTCACCACCTAC
SEQ ID NO: 280 (Chothia)	HCDR2	TACCCTGGCACCGGCGGC
		TGGACCACCGGAACCGGCGC
SEQ ID NO: 279 (Chothia)	HCDR3	CTAT
BAP049-純系-D LC		
		AAGTCCTCCCAGTCCCTGCTG
		GACTCCGGCAACCAGAAGAA
SEQ ID NO: 261 (Kabat)	LCDR1	CTTCCTGACC
SEQ ID NO: 262 (Kabat)	LCDR2	TGGGCCTCCACCCGGGAATCT
		CAGAACGACTACTCCTACCCC
SEQ ID NO: 263 (Kabat)	LCDR3	TACACC
		TCCCAGTCCCTGCTGGACTCC
SEQ ID NO: 264 (Chothia)	LCDR1	GGCAACCAGAAGAACTTC
SEQ ID NO: 265 (Chothia)	LCDR2	TGGGCCTCC

SEQ ID NO: 266 (Chothia)	LCDR3	GACTACTCCTACCCCTAC
BAP049-純系-E HC		
SEQ ID NO: 267 (Kabat)	HCDR1	ACCTACTGGATGCAC
		AATATCTACCCCGGCACCGGC
		GGCTCTAACTTCGACGAGAAG
SEQ ID NO: 268 (Kabat)	HCDR2	TTTAAGAAT
		TGGACTACCGGCACAGGCGCC
SEQ ID NO: 269 (Kabat)	HCDR3	TAC
SEQ ID NO: 270 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACCTTCACTACCTAC
SEQ ID NO: 271 (Chothia)	HCDR2	TACCCCGGCACCGGCGGC
		TGGACTACCGGCACAGGCGCC
SEQ ID NO: 269 (Chothia)	HCDR3	TAC
BAP049-純系-E LC		
		AAATCTAGTCAGTCACTGCTG
		GATAGCGGTAATCAGAAGAA
SEQ ID NO: 272 (Kabat)	LCDR1	CTTCCTGACC
SEQ ID NO: 273 (Kabat)	LCDR2	TGGGCCTCTACTAGAGAATCA
		CAGAACGACTATAGCTACCCC
SEQ ID NO: 274 (Kabat)	LCDR3	TACACC
		AGTCAGTCACTGCTGGATAGC
SEQ ID NO: 275 (Chothia)	LCDR1	GGTAATCAGAAGAACTTC
SEQ ID NO: 276 (Chothia)	LCDR2	TGGGCCTCT
SEQ ID NO: 277 (Chothia)	LCDR3	GACTATAGCTACCCCTAC

在實施例中，PD-1之抑制劑係除抗體或其片段外之分子。在實施例中，PD-1之抑制劑包含RNA分子，例如dsRNA分子，例如dsRNA分子(例如RNAi劑，例如shRNA、siRNA、miRNA、成簇規則間隔之短迴文重複(CRISPR)、轉錄活化劑樣效應物核酸酶(TALEN)或靶向及調節或調控(例如抑制) PD-1之鋅指內核酸酶(ZFN))，如例如於2014年12月19日提出申

請之國際公開案WO2015/090230之段落[00489]及表16及17中所述，該公開案係全文以引用方式併入本文中。

PD-1、PD-L1及PD-L2之抗體、抗體片段以及其他抑制劑可在業內獲得且可與本文所述之本發明CAR表現細胞組合使用。在一些實施例中，PD-1抑制劑選自PDR001 (Novartis)、尼沃魯單抗(Bristol-Myers Squibb)、派姆單抗(Merck & Co)、匹利珠單抗(CureTech)、MEDI0680 (Medimmune)、REGN2810 (Regeneron)、TSR-042 (Tesaro)、PF-06801591 (Pfizer)、BGB-A317 (Beigene)、BGB-108 (Beigene)、INCSHR1210 (Incyte)或AMP-224 (Amplimmune)。

尼沃魯單抗(亦稱為BMS-936558或MDX1106; Bristol-Myers Squibb)係特異性阻斷PD-1之完整人類IgG4單株抗體。尼沃魯單抗(純系5C4)及特異性結合至PD-1之其他人類單株抗體揭示於US 8,008,449及WO2006/121168中。

在一些實施例中，抗PD-1抗體係尼沃魯單抗。尼沃魯單抗之替代性名稱包括MDX-1106、MDX-1106-04、ONO-4538、OPDIVO®或BMS-936558。在一些實施例中，抗PD-1抗體係尼沃魯單抗(CAS登記號：946414-94-4)。尼沃魯單抗係特異性阻斷PD1之完整人類IgG4單株抗體。尼沃魯單抗(純系5C4)及特異性結合至PD1之其他人類單株抗體揭示於US 8,008,449及WO2006/121168中。在一個實施例中，PD-1之抑制劑係尼沃魯單抗，且具有本文所揭示之序列(或與其實質上一致或相似之序列，例如與指定序列至少85%、90%、95%或更高一致之序列)。在一個實施例中，抗PD-1抗體分子包含尼沃魯單抗之一或多個CDR序列(或全部所有CDR序列)、重鏈或輕鏈可變區序列或重鏈或輕鏈序列。

尼沃魯單抗之重鏈及輕鏈胺基酸序列如下：

重鏈

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLDCKASGITFSNSGMHWVRQAPG
KGLEWVAVIWYDGSKRYYADSVKGRFTISRDNSKNTLFLQMNSLRA
EDTAVYYCATNDDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSEST
AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV
TVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLG
GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGL
PSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI
AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF
SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK (SEQ ID NO: 281)

輕鏈

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAP
RLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQSSN
WPRTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYP
REAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE
KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 282)

派姆單抗(之前稱為蘭布魯珠單抗(lambrolizumab)，且亦稱為MK03475; Merck)係結合至PD-1之人類化IgG4單株抗體。派姆單抗及其他人類化抗PD-1抗體揭示於US 8,354,509及WO2009/114335中。AMP-224 (B7-DCIg; Amplimmune；例如揭示於WO2010/027827及WO2011/066342中)係阻斷PD-1與B7-H1之間之相互作用之PD-L2 Fc融合

物可溶性受體。其他抗PD-1抗體尤其包括AMP 514 (Amplimmune)，例如US 8,609,089、US 2010028330及/或US 20120114649中所揭示之抗PD-1抗體。

在一些實施例中，抗PD-1抗體係派姆單抗。派姆單抗(亦稱為蘭布魯珠單抗、MK-3475、MK03475、SCH-900475或KEYTRUDA®; Merck)係結合至PD-1之人類化IgG4單株抗體。派姆單抗及其他人類化抗PD-1抗體揭示於Hamid, O.等人(2013) *New England Journal of Medicine* 369 (2): 134-44, US 8,354,509及WO2009/114335中。

派姆單抗

在一個實施例中，PD-1之抑制劑係例如US 8,354,509及WO 2009/114335中所揭示之派姆單抗，且具有本文所揭示之序列(或與其實質上一致或相似之序列，例如與指定序列至少85%、90%、95%或更高一致之序列)。在一個實施例中，抗PD-1抗體分子包含派姆單抗之一或多個CDR序列(或全部所有CDR序列)、重鏈或輕鏈可變區序列或重鏈或輕鏈序列。

在一些實施例中，抗PD1抗體分子包含：

(i) 重鏈可變(VH)區，其包含SEQ ID NO: 530之VHCDR1胺基酸序列；SEQ ID NO: 531之VHCDR2胺基酸序列；及SEQ ID NO: 532之VHCDR3胺基酸序列；及

(ii) 輕鏈可變(VL)區，其包含SEQ ID NO: 527之VLCDR1胺基酸序列；SEQ ID NO: 528之VLCDR2胺基酸序列；及SEQ ID NO: 529之VLCDR3胺基酸序列，

或與其相似之序列，例如至少85%、90%、95%或更高一致之序列。

在其他實施例中，抗PD1抗體分子包含重鏈，其包含SEQ ID NO: 283之胺基酸；及輕鏈，其包含SEQ ID NO: 284之胺基酸，或與其一致或相似之序列，例如至少85%、90%、95%或更高一致之序列。

派姆單抗之重鏈、輕鏈、重鏈CDR及輕鏈CDR之胺基酸序列係如下文所揭示：

重鏈

```
QVQLVQSGVE VKKPGASVKV SCKASGYTFT NYYMYWVRQA PGQGLEWMGG 50
INPSNGGTNF NEKFKNRVTL TTDSSTTTAY MELKSLQFDD TAVYYCARRD 100
YRFDMGFDYW GQGTTVTVSS ASTKGPSVFP LAPCSRSTSE STAALGCLVK 150
DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTKT 200
YTCNVDHKPS NTKVDKRVES KYGPPCPPCP APEFLGGPSV FLFPPKPKDT 250
LMISRTPEVT CVVVDVSQED PEVQFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQFNSTY 300
RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKGLPS SIEKTISKAK GQPREPQVYT 350
LPPSQEEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTPPVLDS 400
DGSFFLYSRL TVDKSRWQEG NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSLGK    447
```

(SEQ ID NO: 283)

輕鏈

```
EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCRASKGVS TSGYSYLHWY QQKPGQAPRL 50
LIYLASYLES GVPARFSGSG SGTDFTLTIS SLEPEDFAVY YCQHSRDLPL 100
TFGGGTKVEI KRTVAAPSVF IFPPSDEQLK SGTASVVCLL NNFYPREAKV 150
QWKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSLS STLTLSKADY EKHKVYACEV 200
THQGLSSPVT KSFNRGEC                                    218
```

(SEQ ID NO: 284)

輕鏈CDR1：RASKGVSTSGYSYLH (SEQ ID NO: 527)

輕鏈CDR2：LASYLES (SEQ ID NO: 528)

輕鏈CDR3：QHSRDLPLT (SEQ ID NO: 529)

重鏈CDR1：NYYMY (SEQ ID NO: 530)

重鏈CDR2：GINPSNGGTNFNEKFKN (SEQ ID NO: 531)

重鏈CDR3：RDYRFDMGFDY (SEQ ID NO: 532)

在一些實施例中，抗PD-1抗體係匹利珠單抗。匹利珠單抗(CT-

011；Cure Tech)係結合至PD1之人類化IgG1k單株抗體。匹利珠單抗及其他人類化抗PD-1單株抗體揭示於WO2009/101611、Rosenblatt, J.等人(2011) *J Immunotherapy* 34(5): 409-18、US 7,695,715、US 7,332,582及US 8,686,119中，該等專利係全文以引用方式併入本文中。在一個實施例中，抗PD-1抗體分子包含匹利珠單抗之一或多個CDR序列(或全部所有CDR序列)、重鏈或輕鏈可變區序列或重鏈或輕鏈序列。

在一個實施例中，抗PD-1抗體分子係MEDI0680 (Medimmune)，亦稱為AMP-514。MEDI0680及其他抗PD-1抗體揭示於US 9,205,148及WO 2012/145493中，該等專利係全文以引用方式併入本文中。在一個實施例中，抗PD-1抗體分子包含MEDI0680之一或多個CDR序列(或全部所有CDR序列)、重鏈或輕鏈可變區序列或重鏈或輕鏈序列。

在一個實施例中，抗PD-1抗體分子係REGN2810 (Regeneron)。在一個實施例中，抗PD-1抗體分子包含REGN2810之一或多個CDR序列(或全部所有CDR序列)、重鏈或輕鏈可變區序列或重鏈或輕鏈序列。

在一個實施例中，抗PD-1抗體分子係PF-06801591 (Pfizer)。在一個實施例中，抗PD-1抗體分子包含PF-06801591之一或多個CDR序列(或全部所有CDR序列)、重鏈或輕鏈可變區序列或重鏈或輕鏈序列。

在一個實施例中，抗PD-1抗體分子係BGB-A317或BGB-108 (Beigene)。在一個實施例中，抗PD-1抗體分子包含BGB-A317或BGB-108之一或多個CDR序列(或全部所有CDR序列)、重鏈或輕鏈可變區序列或重鏈或輕鏈序列。

在一個實施例中，抗PD-1抗體分子係INCSHR1210 (Incyte)，亦稱為INCSHR01210或SHR-1210。在一個實施例中，抗PD-1抗體分子包含

INCSHR1210之一或多個CDR序列(或全部所有CDR序列)、重鏈或輕鏈可變區序列或重鏈或輕鏈序列。

在一個實施例中，抗PD-1抗體分子係TSR-042 (Tesaro)，亦稱為ANB011。在一個實施例中，抗PD-1抗體分子包含TSR-042之一或多個CDR序列(或全部所有CDR序列)、重鏈或輕鏈可變區序列或重鏈或輕鏈序列。

其他抗PD1抗體尤其包括AMP 514 (Amplimmune)，例如US 8,609,089、US 2010028330及/或US 20120114649中所揭示之抗PD1抗體。其他已知抗PD-1抗體包括例如以下專利中所述之彼等：WO 2015/112800、WO 2016/092419、WO 2015/085847、WO 2014/179664、WO 2014/194302、WO 2014/209804、WO 2015/200119、US 8,735,553、US 7,488,802、US 8,927,697、US 8,993,731及US 9,102,727，其係全文以引用方式併入本文中。

在一個實施例中，抗PD-1抗體係與本文所述抗PD-1抗體中之一者競爭結合及/或與其結合至PD-1上之相同表位之抗體。

在一個實施例中，PD-1抑制劑係抑制PD-1信號傳導路徑之肽，例如如US 8,907,053中所述，該專利係全文以引用方式併入本文中。在一些實施例中，PD-1抑制劑係免疫黏附素(例如包含融合至恆定區(例如免疫球蛋白序列之Fc區)之PD-L1或PD-L2之細胞外或PD-1結合部分的免疫黏附素)。在一些實施例中，PD-1抑制劑係AMP-224 (B7-DCIg; Amplimmune；例如WO2010/027827及WO2011/066342中所揭示)，其係阻斷PD1與B7-H1之間之相互作用的PD-L2 Fc融合物可溶性受體。

在一個實施例中，抗PD-1抗體或其片段係如標題為「Antibody

Molecules to PD-1 and Uses Thereof」之US 2015/0210769中所述之抗PD-1抗體分子，該專利係全文以引用方式併入本文中。在一個實施例中，抗PD-1抗體分子包括至少一個、兩個、三個、四個、五個或六個CDR (或全部所有CDR)，其來自選自以下中之任一者之抗體之重鏈及輕鏈可變區：BAP049-hum01、BAP049-hum02、BAP049-hum03、BAP049-hum04、BAP049-hum05、BAP049-hum06、BAP049-hum07、BAP049-hum08、BAP049-hum09、BAP049-hum10、BAP049-hum11、BAP049-hum12、BAP049-hum13、BAP049-hum14、BAP049-hum15、BAP049-hum16、BAP049-純系-A、BAP049-純系-B、BAP049-純系-C、BAP049-純系-D或BAP049-純系-E；或如US 2015/0210769之表1中所述，或由表1中之核苷酸序列編碼，或與上述序列中之任一者實質上一致(例如至少80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%或更高一致)之序列；或密切相關之CDR，例如一致或具有至少一個胺基酸變化，但不超過兩個、三個或四個變化(例如取代、缺失或插入，例如保守取代)之CDR。

在另一實施例中，抗PD-1抗體分子包含至少一個、兩個、三個或四個可變區，其來自本文所述抗體，例如選自以下中之任一者之抗體：BAP049-hum01、BAP049-hum02、BAP049-hum03、BAP049-hum04、BAP049-hum05、BAP049-hum06、BAP049-hum07、BAP049-hum08、BAP049-hum09、BAP049-hum10、BAP049-hum11、BAP049-hum12、BAP049-hum13、BAP049-hum14、BAP049-hum15、BAP049-hum16、BAP049-純系-A、BAP049-純系-B、BAP049-純系-C、BAP049-純系-D或BAP049-純系-E；或如US 2015/0210769之表1中所述，或由表1中之核

苷酸序列編碼；或與上述序列中之任一者實質上一致(例如至少80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%或更高一致)之序列。

於疾病及病症之治療應用

抗原(例如CD19)相關疾病及/或病症

本發明提供用於治療例如與抗原(例如CD19)之表現相關之疾病及病症(例如癌症)之組合物及方法。在一態樣中，本發明提供治療其中癌症之一部分對抗原(例如CD19)呈陰性、且癌症之一部分對抗原(例如CD19)呈陽性之疾病的方法。

舉例而言，本發明之方法及組合物可用於治療已復發或患有難治性疾病(例如癌症，例如CD19+癌症)之個體。

在某些實施例中，在投與本文所述之CAR表現細胞及/或PD-1抑制劑之前，先前已向個體投與化學療法，例如本文所述之化學療法(例如淋巴細胞清除化學療法、卡鉑及/或吉西他濱)。在實施例中，在投與本文所述之CAR表現細胞及/或PD-1抑制劑之前，先前已向個體投與免疫療法，例如同種異體骨髓移植。在實施例中，在投與本文所述之CAR表現細胞及/或PD-1抑制劑之前，個體先前已經歷放射療法。

可用本文所述之組合療法(例如CAR表現細胞及PD-1抑制劑)治療之實例性癌症包括血液癌。實例性血液癌更詳細闡述於下文中。

本發明包括(尤其)一種類型之細胞療法，其中T細胞經遺傳修飾以表現嵌合抗原受體(CAR)且將CAR T細胞輸注至有需要之接受者。所輸注細胞能夠殺死接受者中之腫瘤細胞。與抗體療法不同，CAR修飾之T細胞能夠在活體內複製，從而產生可引起持續腫瘤控制之長期持久性。在多個態樣中，在向患者投與T細胞後，投與患者之T細胞或其後代在患者中存留

至少4個月、5個月、6個月、7個月、8個月、9個月、10個月、11個月、12個月、13個月、14個月、15個月、16個月、17個月、18個月、19個月、20個月、21個月、22個月、23個月、2年、3年、4年或5年。

本發明亦包括一種類型之細胞療法，其中免疫效應細胞(例如NK細胞或T細胞)經例如活體外轉錄之RNA修飾以瞬時表現嵌合抗原受體(CAR)且將CAR表現(例如CART)細胞輸注至有需要之接受者。所輸注細胞能夠殺死接受者中之癌細胞。因此，在多個態樣中，在向患者投與CAR表現細胞(例如T細胞)後，投與患者之CAR表現細胞(例如T細胞)存在小於1個月，例如3週、2週、1週。

不希望受限於任何具體理論，由CAR修飾之T細胞引發之抗癌免疫反應可為主動或被動免疫反應，或者可歸因於直接對間接免疫反應。在一態樣中，CAR (例如CD19-CAR)轉導之T細胞展現特異性促發炎細胞介素分泌及強效的因應表現靶抗原(例如CD19)之人類癌細胞之細胞溶解活性，抵抗可溶性靶抗原抑制，調介旁觀者殺死並調介現有人類癌症之消退。舉例而言，靶抗原表現癌症之異質場內的無抗原癌細胞可能易受靶抗原重定向T細胞間接破壞之影響，該間接破壞係先前抵抗毗鄰抗原陽性癌細胞作出之反應。

在一態樣中，本發明之特徵在於治療個體之癌症之方法。該方法包含向個體投與組合療法，其包括投與CAR表現細胞(例如CD19 CAR表現細胞)及PD-1抑制劑，使得治療個體之癌症。可藉由本文所述之組合療法治療之癌症之實例係與抗原(例如CD19)之表現相關之癌症。在一態樣中，與抗原(例如CD19)之表現相關之癌症選自本文所述之任一血液癌，例如淋巴瘤，例如濾泡性淋巴瘤或DLBCL。

在一個實施例中，例如與單獨CAR表現細胞或PD-1抑制劑之單一療法相比，本文所述之CAR表現細胞(例如CD19 CAR表現細胞)及PD-1抑制劑之組合療法引起以下各項中之一或多者：改良或增加CAR表現細胞(例如CD19 CAR表現細胞)之抗腫瘤活性；增加CAR表現細胞之增殖或持久性；改良或增加CAR表現細胞之浸潤；改良腫瘤進展之抑制；延遲腫瘤進展；抑制或減少癌細胞增殖；及/或減小腫瘤負荷，例如腫瘤體積或大小。在一個實施例中，組合療法可增加CAR表現細胞之持久性並延長B細胞恢復，例如呈現為B細胞發育不全。在一個實施例中，組合療法可增加CAR表現細胞之持久性並降低(例如減小)復發風險。

本發明提供抑制抗原表現(例如CD19表現)細胞群體之增殖或減小該細胞群體之方法。在一個實施例中，該等方法包含投與組合療法，例如包含CAR表現細胞(例如CD19 CAR表現細胞)或CAR表現細胞群體及PD-1抑制劑之組合。在某些實施例中，相對於經單獨CAR表現(例如CD19 CAR表現)細胞或PD-1抑制劑治療之個體中細胞及/或癌細胞之數量、數目、量或百分比，在具有抗原(例如CD19)或與抗原表現(例如CD19表現)細胞相關之另一癌症之個體或動物模型中，本文所述之組合療法使細胞及/或癌細胞之數量、數目、量或百分比減少至少5%、10%、至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或至少99%。在一個實施例中，個體係人類。在實施例中，個體係猴，例如食蟹猴。

本發明亦提供用於預防、治療及/或管控病症(例如與抗原表現細胞(例如CD19表現細胞)相關之病症，例如本文所述之癌症)之方法，該等方

法包含向有需要之個體投與CAR表現細胞(例如CD19 CAR表現細胞)或CAR表現細胞群體及PD-1抑制劑。在一態樣中，個體係人類。

在一態樣中，本發明係關於抑制癌細胞(例如抗原表現癌細胞，例如CD19表現癌細胞)之生長之方法，其包含使癌細胞與本文所述之CAR表現(例如CD19 CAR表現)細胞(例如CD19 CART細胞)及一或多個其他CAR表現細胞(例如如本文所述)接觸，使得CART因應抗原而活化且靶向癌細胞，其中癌症之生長受抑制。CAR表現細胞(例如T細胞)係與PD-1 (例如本文所述之PD-1)組合投與。

本發明亦提供用於預防、治療及/或管控疾病(例如與抗原表現(例如CD19表現)細胞相關之疾病，例如血液癌或表現抗原(例如CD19)之非典型癌症)之方法，該等方法包含向有需要之個體投與結合至抗原表現細胞之CAR表現(例如CD19 CAR表現)細胞及投與本文所述之PD-1抑制劑。在一態樣中，個體係人類。與抗原(例如CD19)表現細胞相關之病症之非限制性實例包括自體免疫病症(例如狼瘡)、發炎性病症(例如過敏及氣喘)及癌症(例如血液癌或表現抗原(例如CD19)之非典型癌症)。

本發明亦提供用於預防、治療及/或管控與抗原表現(例如CD19表現)細胞相關之疾病之方法，該等方法包含向有需要之個體投與結合至抗原表現(例如CD19表現)細胞之本發明CART細胞(例如抗CD19 CART細胞)。在一態樣中，個體係人類。

本發明亦提供用於預防例如與抗原表現(例如CD19表現)細胞相關之癌症復發之方法，該等方法包含向有需要之個體投與結合至抗原表現(例如CD19表現)細胞之本發明CART細胞(例如抗CD19 CART細胞)。在一態樣中，該等方法包含向有需要之個體投與有效量之結合至抗原表現(例如

CD19表現)細胞之本文所述CART細胞(例如抗CD19 CART細胞)與有效量之另一療法(例如PD-1抑制劑)的組合。

例如與抗原(例如CD19)之表現相關之非癌症相關適應症包括(但不限於)例如自體免疫疾病(例如狼瘡)、發炎性病症(過敏及氣喘)及移植。

本文所述之CAR表現細胞可單獨投與，或作為醫藥組合物與稀釋劑及/或其他組分(例如IL-2或其他細胞介素或細胞群體)組合投與。

在一些實施例中，本文所述之CAR表現細胞(例如CD19 CAR表現細胞)用於清除B細胞(例如B細胞，例如調控B細胞群體)。不期望受限於理論，人們認為，清除B細胞(例如調控B細胞)可改良腫瘤微環境，使得組合療法(例如本文所述之組合療法)可更有效(例如比不清除B細胞之情況更有效)。因此，本文提供減少(例如清除)調控細胞(例如調控B細胞)之方法。該方法包括投與足以減少調控細胞之量的本文所述之CAR表現細胞(例如CD19 CAR表現細胞)。在一些實施例中，該等方法可用於調節腫瘤微環境，例如增強本文所述療法之有效性。

血液癌

血液癌病況係侵襲血液、骨髓及淋巴系統之癌症類型，例如白血病、淋巴瘤及惡性淋巴組織增生性病況。

在一個實施例中，血液癌係白血病。在一個實施例中，癌症選自由以下組成之群：一或多種急性白血病，包括(但不限於) B細胞急性淋巴母細胞性白血病(BALL)、T細胞急性淋巴母細胞性白血病(TALL)、小淋巴球性淋巴瘤(SLL)、急性淋巴母細胞性白血病(ALL)；一或多種慢性白血病，包括(但不限於)慢性骨髓性白血病(CML)、慢性淋巴球性白血病(CLL)；其他血液癌或血液病況，包括(但不限於)外套細胞淋巴瘤

(MCL)、B細胞幼淋巴球性白血病、母細胞性漿細胞樣樹突細胞瘤、柏基特淋巴瘤、瀰漫性大B細胞淋巴瘤、濾泡性淋巴瘤、毛細胞白血病、小細胞或大細胞濾泡性淋巴瘤、惡性淋巴組織增生性病況、MALT淋巴瘤、邊緣區淋巴瘤、多發性骨髓瘤、骨髓發育不良及骨髓發育不良症候群、非霍奇金氏淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤、漿母細胞性淋巴瘤、漿細胞樣樹突細胞瘤、華氏巨球蛋白血症及「白血病前期」(其係因骨髓血球之無效產生(或發育不良)集合在一起之血液病況之不同集合)。與抗原(例如CD19)表現相關之疾病包括(但不限於)表現抗原(例如CD19)之非典型及/或非古典癌症、惡性病、癌前病況或增生性疾病；及其任何組合。

白血病可分類為急性白血病及慢性白血病。急性白血病可進一步分類為急性骨髓性白血病(AML)及急性淋巴母細胞性白血病(ALL)。慢性白血病包括慢性骨髓性白血病(CML)及慢性淋巴性白血病(CLL)。其他相關病況包括骨髓發育不良症候群(MDS，之前稱為「白血病前期」)，其係因骨髓血球之無效產生(或發育不良)及轉形成AML之風險而集合在一起之血液病況之不同集合。

淋巴瘤係自淋巴球發育而來之血球腫瘤之群。實例性淋巴瘤包括非霍奇金氏淋巴瘤及霍奇金氏淋巴瘤。

在態樣中，本發明係關於治療患有霍奇金氏淋巴瘤之哺乳動物之方法，其包含向哺乳動物投與有效量之表現CAR分子(例如CD19 CAR分子，例如本文所述之CD19 CAR分子)之細胞及B細胞抑制劑。

在一態樣中，本發明之組合物及CART細胞或CAR表現NK細胞尤其可用於治療B細胞惡性病，例如非霍奇金氏淋巴瘤，例如DLBCL、濾泡性淋巴瘤或CLL。

非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)係自B或T細胞形成之淋巴球之癌症之群。NHL發生在任一年齡且特徵通常在於大於正常之淋巴結、體重損失及發熱。不同類型之NHL分類為攻擊(快速生長)型及惰(緩慢生長)型。B細胞非霍奇金氏淋巴瘤包括柏基特淋巴瘤、慢性淋巴球性白血病/小淋巴球性淋巴瘤(CLL/SLL)、瀰漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)、濾泡性淋巴瘤、免疫母細胞大細胞淋巴瘤、前體B淋巴母細胞性淋巴瘤及外套細胞淋巴瘤。T細胞非霍奇金氏淋巴瘤之實例包括蕈樣肉芽腫、退行性大細胞淋巴瘤及前體T淋巴母細胞性淋巴瘤。在骨髓或幹細胞移植後發生之淋巴瘤通常係B細胞非霍奇金氏淋巴瘤。參見例如Maloney. NEJM. 366.21(2012):2008-16。在一些實施例中，非霍奇金氏淋巴瘤(例如DLBCL、濾泡性淋巴瘤或CLL)可具有PD-L1之高表現，此可與較差臨床結果相關。

瀰漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)係自B細胞發育而來之NHL形式。DLBCL係攻擊性淋巴瘤，其可在淋巴結中或在淋巴系統外，例如在胃腸道、睪丸、甲狀腺、皮膚、乳房、骨或腦中產生。通常在DLBCL中觀察到細胞形態之三種變體：中心母細胞性、免疫母細胞性及退行性。中心母細胞性形態最為常見且具有大小為中等至大之淋巴球及最少細胞質之外觀。存在DLBCL之若干亞型。舉例而言，原發性中樞神經系統淋巴瘤係一種僅侵襲腦之類型之DLBCL且以與侵襲腦外區域之DLBCL不同之方式治療。另一類型之DLBCL係原發性縱膈B細胞淋巴瘤，其通常發生在較年輕患者中且在胸中快速生長。DLBCL之症狀包括頸、腋窩或腹股溝之無痛快速腫脹，其係由擴大的淋巴結引起。對於一些個體，腫脹可為疼痛的。DLBCL之其他症狀包括盜汗、不明原因的發熱及體重損失。儘管大多數DLBCL患者為成人，但此疾病有時發生在兒童中。

在一些實施例中，DLBCL患者之亞組展示*PD-L1*及/或*PD-L2*基因座變化。舉例而言，在19%患者中觀察到*PD-L1*及*PD-L2*基因座之變化，其中12%患者展示拷貝數增多，3%呈現擴增且4%展示易位。在一些實施例中，PD-L1表現可藉由患者(包括具有*PD-L1*及*PD-L2*基因座之易位或擴增之彼等)樣品之免疫組織化學(IHC)來檢測。

遺傳改變亦可存在於DLBCL之非GCB (生髮中心B細胞)亞型中。在一些實施例中，可在非GCB DLBCL患者中觀察到PD-L1表現。在一些實施例中，根據PD-L1/PD-L2表現或遺傳改變，非GCB DLBCL患者之古典霍奇金氏淋巴瘤(cHL)相似。

DLBCL之治療包括化學療法(例如環磷醯胺、多柔比星(doxorubicin)、長春新鹼(vincristine)、普賴松(prednisone)、依託泊苷(etoposide))、抗贅瘤藥物(例如匹杉瓊(Pixantrone))、抗體(例如瑞圖宣(Rituxan))、含蒽環之方案、輻射或幹細胞移植，例如自體幹細胞移植(ASCT)或同種異體造血幹細胞移植(HSCT)。在一些實施例中，DLBCL之治療可包括組合療法包括(但不限於)：R-CHOP (環磷醯胺、多柔比星、長春新鹼、普賴松/普賴蘇濃(prednisolone)及利妥昔單抗(rituximab))；R-ICE (利妥昔單抗、異環磷醯胺、卡鉑及依託泊苷)；R-DHAP (利妥昔單抗、地塞米松(dexamethasone)、阿糖胞苷(cytarabine)及順鉑)；R-GDP (利妥昔單抗、地塞米松、吉西他濱及順鉑)；GemOX (吉西他濱及奧沙利鉑(oxaliplatin))；或HDCT (高劑量化學療法)及ASCT。

可投與DLBCL之該等治療(例如多線療法)作為第一線療法、第二線療法、第三線療法或第四線療法。在一些實施例中，DLBCL之治療可包

括一或多線療法，例如一線、二線、三線或四線療法。在一些實施例中，DLBCL之治療可包括本文所揭示治療中之一或多者或其組合。

在一些實施例中，第一線療法包含R-CHOP、R-ICE、R-DHAP、R-GDP、GemOx、利妥昔單抗、HDCT及ASCT、匹杉瓊、同種異體HSCT、CART療法(例如CTL019、CTL119或BCMA CAR)或研究劑。在一些實施例中，第一線療法係R-CHOP。

在一些實施例中，第二線療法包含R-CHOP、R-ICE、R-DHAP、R-GDP、GemOx、利妥昔單抗、HDCT及ASCT、匹杉瓊、同種異體HSCT、CART療法(例如CTL019、CTL119或BCMA CAR)或研究劑。在一些實施例中，第二線療法包含R-ICE、R-DHAP、R-GDP、GemOx、利妥昔單抗、HDCT及ASCT或研究劑。在一些實施例中，第二線療法係R-ICE、R-DHAP或R-GDP。在一些實施例中，第二線療法係HDCT與ASCT之組合。在一些實施例中，第二線療法係利妥昔單抗。在一些實施例中，第二線療法係GemOx。在一些實施例中，第二線療法係研究劑。

在一些實施例中，第三線療法包含R-CHOP、R-ICE、R-DHAP、R-GDP、GemOx、利妥昔單抗、HDCT及ASCT、匹杉瓊、同種異體HSCT、CART療法(例如CTL019、CTL119或BCMA CAR)或研究劑。在一些實施例中，第三線療法係匹杉瓊。在一些實施例中，第三線療法係研究劑。在一些實施例中，第三線療法係CART療法(例如CTL019、CTL119或BCMA CAR)。在其他實施例中，第三線療法係同種異體HSCT。

在一些實施例中，第四線療法包含R-CHOP、R-ICE、R-DHAP、R-GDP、GemOx、利妥昔單抗、HDCT及ASCT、匹杉瓊、同種異體

HSCT、CART療法(例如CTL019、CTL119或BCMA CAR)或研究劑。在一些實施例中，第四線療法包含研究劑。

約60%之患者對含有利妥昔單抗之第一線療法有反應。在一些實施例中，接受二線以上療法(例如二線、三線或四線療法)之患者具有較差預後。接受R-DHAP及O-DHAP作為第二線療法之患者分別具有2.1個月及1.8個月之中值無進展存活期(PFS)以及分別13.2個月及13.7個月之中值總存活期(OS)。在自體HSCT後補救療法失敗或復發之患者具有4.4個月之中值OS。該等患者之1年OS為23%且該等患者之2年OS為15.7%。另外，對於第三線化學療法或對於自體移植失敗或無資格進行自體移植之患者不存在標準護理。因此，業內迫切需要r/r DLBCL。

CART療法可具有潛在治癒性，但並非用於所有r/r DLBCL患者。儘管CART療法提供比現有療法改良之結果，但約2/3之r/rDLBCL患者將不具有針對CART療法之耐久反應。CART療法及檢查點抑制劑(例如抗PD-1抗體(例如派姆單抗))之組合可改良r/r DLBCL患者之反應。

在一些實施例中，CART療法(例如CTL019、CTL119或BCMA CAR)與檢查點抑制劑(例如抗PD-1抗體(例如派姆單抗))之組合可用作第三線療法。在一些實施例中，組合療法可在例如r/r DLBCL患者中產生耐久反應率。在一些實施例中，組合療法可延長CART療法(例如CTL019、CTL119或BCMA CAR)在腫瘤位點處(例如血液、骨髓或脾中)之持久性。在其他實施例中，組合療法可優於CART單一療法，例如CTL019、CTL119或BCMA CAR之單一療法。在一些實施例中，組合療法可增強例如在淋巴清除後個體中之正常T細胞群體恢復時反應之持續時間。在其他實施例中，抗PD-1抗體(例如派姆單抗)可阻斷PD-1介導之自發免疫反應

抑制。在一些實施例中，接受組合療法之個體患有DLBCL，例如GCB或非GCB DLBCL。在一些實施例中，可基於PD-L1表現或遺傳改變選擇患有DLBCL (例如GCB或非GCB DLBCL)之個體用於組合療法。

濾泡性淋巴瘤係一種類型之非霍奇金氏淋巴瘤且係濾泡中心B細胞(中心細胞及中心母細胞)之淋巴瘤，其具有至少部分濾泡模式。濾泡性淋巴瘤細胞表現B細胞標記物CD10、CD19、CD20及CD22。濾泡性淋巴瘤細胞通常對CD5呈陰性。在形態上，濾泡性淋巴瘤腫瘤係由含有中心細胞(亦稱為裂解濾泡中心細胞或小細胞)及中心母細胞(亦稱為大非裂解濾泡中心細胞或大細胞)之混合物之濾泡構成。濾泡由非惡性細胞、幾乎T細胞包圍。濾泡主要含有中心細胞及少量中心母細胞。世界衛生組織(WHO)在形態上將疾病分為以下等級：等級1 (<5個中心母細胞/高倍視野(hpf)；等級2 (6-15個中心母細胞/hpf)；等級3 (>15個中心母細胞/hpf)。等級3進一步細分成以下各級：等級3A (仍存在中心細胞)；等級3B (濾泡幾乎完全由中心母細胞組成)。

濾泡性淋巴瘤之治療包括化學療法(例如烷基化劑)、核苷類似物、含蒽環之方案(例如稱為CHOP-環磷醯胺、多柔比星、長春新鹼、普賴松/普賴蘇濃之組合療法)、抗體(例如利妥昔單抗)、放射性免疫療法及造血幹細胞移植。

CLL係特徵在於骨髓、血液、淋巴結及脾中之贅瘤細胞增殖及累積之B細胞惡性病。診斷CLL時之中值年齡為約65歲。當前治療包括化學療法、放射療法、生物療法或骨髓移植。有時，症狀係以手術方式(例如脾切除術移除擴大的脾)或藉由放射療法(例如對腫脹淋巴結減積)治療。用於治療CLL之化學治療劑包括例如氟達拉濱、2-氯去氧腺苷(克拉屈濱

(cladribine))、氮芥苯丁酸、長春新鹼、噴司他汀(pentostatin)、環磷醯胺、阿倫單抗(alemtuzumab) (坎帕斯-1H)、多柔比星及普賴松。用於CLL之生物療法包括抗體，例如阿倫單抗、利妥昔單抗及奧法木單抗(ofatumumab)；以及酪胺酸激酶抑制劑療法。可使用多個準則來分類CLL之階段，例如Rai或Binet系統。Rai系統將CLL闡述為具有5個階段：階段0，其中僅存在淋巴球增多；階段I，其中存在淋巴結病；階段II，其中處之脾腫大、淋巴結病或二者皆有；階段III，其中存在貧血、器官巨大症或二者皆有(進展定義為體重損失、疲勞、發熱、肥大器官巨大症及淋巴球計數快速增加)；及階段IV，其中存在貧血、血小板減少症、器官巨大症或其組合。在Binet分期系統下存在三個類別：階段A，其中存在淋巴球增多且少於三個淋巴結擴大(此階段包括所有Rai階段0患者、一半Rai階段I患者及1/3之Rai階段II患者)；階段B，其中涉及兩個或更多個淋巴結；及階段C，其中存在貧血或血小板減少症或二者皆有。該等分類系統可與免疫球蛋白基因之突變量測值組合以提供疾病狀態之更準確表徵。存在突變免疫球蛋白基因與改良之預後相關聯。

在另一實施例中，本發明之CAR表現細胞用於治療癌症或例如具有白血病幹細胞之白血病。舉例而言，白血病幹細胞係$CD34^+/CD38^-$白血病細胞。

組合療法

本文所述之任一方法可與其他已知藥劑及療法組合使用。

本文所述之組合(例如CAR表現細胞(例如CD19 CAR表現細胞)及PD-1抑制劑)及至少一種其他治療劑可同時、在相同或單獨組合物中或依序投與。對於依序投與，本文所述之CAR表現細胞及/或PD-1抑制劑可在

其他治療劑之後投與，或可顛倒投與順序，其中治療劑可在本文所述之CAR表現細胞及/或PD-1抑制劑之後投與。或者，其他治療劑可在投與CAR表現細胞與PD-1抑制劑之間投與。

在其他態樣中，本文所述之組合(例如CAR表現細胞(例如CD19 CAR表現細胞)及PD-1抑制劑)可於治療方案中與以下各項組合使用：手術、化學療法、輻射、免疫阻抑劑(例如環孢素、硫唑嘌呤、胺甲喋呤、黴酚酸酯及FK506)、抗體或其他免疫燒蝕劑(例如坎帕斯、抗CD3抗體或其他抗體療法)、細胞毒素、氟達拉濱、環孢素、FK506、雷帕黴素、黴酚酸、類固醇、FR901228、細胞介素及輻照，例如Izumoto等人，2008 J Neurosurg 108:963-971中所述之肽疫苗。

在一個實施例中，本文所述之組合(例如CAR表現細胞(例如CD19 CAR表現細胞)及PD-1抑制劑)可與化學治療劑組合使用。實例性化學治療劑包括蒽環(例如多柔比星(例如脂質體多柔比星))；長春花生物鹼(例如長春鹼(vinblastine)、長春新鹼、長春地辛(vindesine)、長春瑞濱(vinorelbine))；烷基化劑(例如環磷醯胺、達卡巴嗪(decarbazine)、美法侖、異環磷醯胺、替莫唑胺(temozolomide))；免疫細胞抗體(例如阿倫單抗、吉妥珠單抗(gemtuzumab)、利妥昔單抗、托西莫單抗(tositumomab))；抗代謝物(包括例如葉酸拮抗劑、嘧啶類似物、嘌呤類似物及腺苷去胺酶抑制劑(例如氟達拉濱))；mTOR抑制劑；TNFR醣皮質激素誘導之TNFR相關蛋白(GITR)激動劑；蛋白酶體抑制劑(例如阿克拉黴素(aclacinomycin) A、黴膠毒素或硼替佐米(bortezomib))；免疫調節劑，例如沙利竇邁(thalidomide)或沙利竇邁衍生物(例如雷利竇邁(lenalidomide))。

一般化學治療劑揭示於2016年4月8日提出申請之國際申請案WO 2016/164731之第268-269頁中，該申請案係全文以引用方式併入本文中。

實例性烷基化劑揭示於2016年4月8日提出申請之國際申請案WO 2016/164731之第270-271頁中，該申請案係全文以引用方式併入本文中。

實例性mTOR抑制劑包括例如替西羅莫司(temsirolimus)；瑞達福羅莫司(ridaforolimus) (之前稱為地磷莫司(deferolimus)，(1*R*,2*R*,4*S*)-二甲基亞磷酸4-[(2*R*)-2[(1*R*,9*S*,12*S*,15*R*,16*E*,18*R*,19*R*,21*R*,23*S*,24*E*,26*E*,28*Z*,30*S*,32*S*,35*R*)-1,18-二羥基-19,30-二甲氧基-15,17,21,23,29,35-六甲基-2,3,10,14,20-五側氧基-11,36-二氧雜-4-氮雜三環[30.3.1.$0^{4,9}$]三十六碳-16,24,26,28-四烯-12-基]丙基]-2-甲氧基環己基酯，亦稱為AP23573及MK8669，且闡述於PCT公開案第WO 03/064383號中)；依維莫司(everolimus) (Afinitor®或RAD001)；雷帕黴素(AY22989, Sirolimus®)；塞馬莫德(semapimod，CAS 164301-51-3)；青黴西羅莫司(emsirolimus)，(5-{2,4-雙[(3*S*)-3-甲基嗎啉-4-基]吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7-基}-2-甲氧基苯基)甲醇(AZD8055)；2-胺基-8-[反式-4-(2-羥基乙氧基)環己基]-6-(6-甲氧基-3-吡啶基)-4-甲基-吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮(PF04691502, CAS 1013101-36-4)；及N^2-[1,4-二側氧基-4-[[4-(4-側氧基-8-苯基-4*H*-1-苯并吡喃-2-基)嗎啉鎓-4-基]甲氧基]丁基]-L-精胺醯基甘胺醯基-L-α-天冬胺醯基L-絲胺酸-內鹽(SEQ ID NO: 526) (SF1126, CAS 936487-67-1)；及XL765。

實例性免疫調節劑包括例如阿福圖珠單抗(afutuzumab) (可以

Roche®購得)；聚乙二醇非格司亭(pegfilgrastim) (Neulasta®)；雷利竇邁(CC-5013, Revlimid®)；沙利竇邁(Thalomid®)、艾迪美(actimid) (CC4047)；及IRX-2 (人類細胞介素(包括介白素1、介白素2及干擾素γ)之混合物，CAS 951209-71-5，購自IRX Therapeutics)。

實例性蒽環包括例如多柔比星(Adriamycin®及Rubex®)；博來黴素(lenoxane®)；道諾黴素(daunorubicin) (鹽酸道諾黴素、柔紅黴素(daunomycin)及鹽酸紅比黴素(rubidomycin hydrochloride)，Cerubidine®)；道諾黴素脂質體(檸檬酸道諾黴素脂質體，DaunoXome®)；米托蒽醌(mitoxantrone) (DHAD，Novantrone®)；泛艾黴素(epirubicin) (Ellence™)；伊達比星(idarubicin) (Idamycin®、Idamycin PFS®)；絲裂黴素C (mitomycin C) (Mutamycin®)；格爾德黴素(geldanamycin)；除莠黴素(herbimycin)；近灰黴素(ravidomycin)；及去乙醯拉維黴素(desacetylravidomycin)。

實例性長春花生物鹼包括例如酒石酸長春瑞濱(Navelbine®)、長春新鹼(Oncovin®)及長春地辛(Eldisine®)；長春鹼(亦稱為硫酸長春鹼、長春花鹼(vincaleukoblastine)及VLB，Alkaban-AQ®及Velban®)；及長春瑞濱(Navelbine®)。

實例性蛋白體抑制劑包括硼替佐米(Velcade®)；卡非佐米(carfilzomib) (PX-171-007，(*S*)-4-甲基-*N*-((*S*)-1-(((*S*)-4-甲基-1-((*R*)-2-甲基環氧乙烷-2-基)-1-側氧基戊-2-基)胺基)-1-側氧基-3-苯基丙-2-基)-2-((*S*)-2-(2-嗎啉基乙醯胺基)-4-苯基丁醯胺基)-戊醯胺)；馬瑞佐米(marizomib) (NPI-0052)；檸檬酸艾沙佐米(ixazomib citrate) (MLN-9708)；德蘭佐米(delanzomib) (CEP-18770)；及*O*-甲基-*N*-[(2-甲基-5-噻

唑基)羰基]-L-絲胺醯基-*O*-甲基-*N*-[(1*S*)-2-[(2*R*)-2-甲基-2-環氧乙烷基]-2-側氧基-1-(苯基甲基)乙基]-L-絲胺醯胺(ONX-0912)。

在實施例中，本文所述之組合(例如CAR表現細胞(例如CD19 CAR表現細胞)及PD-1抑制劑)係與貝倫妥單抗(brentuximab)組合投與個體。貝倫妥單抗係抗CD30抗體及單甲基奧裡斯他汀E之抗體-藥物偶聯物。在實施例中，個體患有霍奇金氏淋巴瘤(HL)，例如復發性或難治性HL。在實施例中，個體包含CD30+ HL。在實施例中，個體已經歷自體幹細胞移植(ASCT)。在實施例中，個體尚未經歷ASCT。在實施例中，貝倫妥單抗係以約1-3 mg/kg (例如約1-1.5 mg/kg、1.5-2 mg/kg、2-2.5 mg/kg或2.5-3 mg/kg)之劑量，例如靜脈內，例如每3週投與。

在實施例中，本文所述之組合(例如CAR表現細胞(例如CD19 CAR表現細胞)及PD-1抑制劑)係與貝倫妥單抗及達卡巴嗪組合或與貝倫妥單抗及苯達莫司汀組合投與個體。達卡巴嗪係化學名稱為5-(3,3-二甲基-1-三氮烯基)咪唑-4-甲醯胺之烷基化劑。苯達莫斯汀係化學名稱為4-[5-[雙(2-氯乙基)胺基]-1-甲基苯并咪唑-2-基]丁酸之烷基化劑。在實施例中，個體患有霍奇金氏淋巴瘤(HL)。在實施例中，個體先前未經癌症療法治療。在實施例中，個體為至少60歲，例如60歲、65歲、70歲、75歲、80歲、85歲或更年長。在實施例中，達卡巴嗪係以約300-450 mg/m^2 (例如約300-325 mg/m^2、325-350 mg/m^2、350-375 mg/m^2、375-400 mg/m^2、400-425 mg/m^{2}或425-450 mg/m^2)之劑量，例如靜脈內投與。在實施例中，苯達莫司汀係以約75-125 mg/m^2 (例如75-100 mg/m^{2}或100-125 mg/m^2，例如約90 mg/m^2)之劑量，例如靜脈內投與。在實施例中，貝倫妥單抗係以約1-3 mg/kg (例如約1-1.5 mg/kg、1.5-2 mg/kg、2-2.5 mg/kg或2.5-3

mg/kg)之劑量，例如靜脈內，例如每3週投與。

在一些實施例中，本文所述之CAR表現細胞係與CD20抑制劑(例如抗CD20抗體(例如抗CD20單或雙特異性抗體)或其片段)組合投與個體。實例性抗CD20抗體包括(但不限於)利妥昔單抗、奧法木單抗、歐瑞珠單抗(ocrelizumab)、維妥珠單抗(veltuzumab)、奧妥珠單抗(obinutuzumab)、TRU-015 (Trubion Pharmaceuticals)、奧卡妥珠單抗(ocaratuzumab)及Pro131921 (Genentech)。參見例如Lim等人，Haematologica. 95.1(2010):135-43。

在一些實施例中，抗CD20抗體包含利妥昔單抗。利妥昔單抗係結合至CD20且引起CD20表現細胞之細胞溶解之嵌合小鼠/人類單株抗體IgG1κ，例如如www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/103705s5311lbl.pdf中所述。在實施例中，本文所述之CAR表現細胞係與利妥昔單抗組合投與個體。在實施例中，個體患有CLL或SLL。

在一些實施例中，利妥昔單抗係經靜脈內(例如以靜脈內輸注)投與。舉例而言，每一輸注提供約500-2000 mg (例如約500-550 mg、550-600 mg、600-650 mg、650-700 mg、700-750 mg、750-800 mg、800-850 mg、850-900 mg、900-950 mg、950-1000 mg、1000-1100 mg、1100-1200 mg、1200-1300 mg、1300-1400 mg、1400-1500 mg、1500-1600 mg、1600-1700 mg、1700-1800 mg、1800-1900 mg或1900-2000 mg)之利妥昔單抗。在一些實施例中，利妥昔單抗係以150 mg/m^{2}至750 mg/m^2(例如約150-175 mg/m^2、175-200 mg/m^2、200-225 mg/m^2、225-250 mg/m^2、250-300 mg/m^2、300-325 mg/m^2、325-350 mg/m^2、350-375

mg/m^2、375-400 mg/m^2、400-425 mg/m^2、425-450 mg/m^2、450-475 mg/m^2、475-500 mg/m^2、500-525 mg/m^2、525-550 mg/m^2、550-575 mg/m^2、575-600 mg/m^2、600-625 mg/m^2、625-650 mg/m^2、650-675 mg/m^{2}或675-700 mg/m^2)之劑量投與，其中m^{2}指示個體之體表面積。在一些實施例中，利妥昔單抗係以至少4天(例如4天、7天、14天、21天、28天、35天或更長)之投藥間隔投與。舉例而言，利妥昔單抗係以至少0.5週(例如0.5週、1週、2週、3週、4週、5週、6週、7週、8週或更長)之投藥間隔投與。在一些實施例中，利妥昔單抗係以本文所述之劑量及投藥間隔持續一段時間(例如至少2週，例如至少2週、3週、4週、5週、6週、7週、8週、9週、10週、11週、12週、13週、14週、15週、16週、17週、18週、19週、20週或更長時間)投與。舉例而言，利妥昔單抗係以本文所述之劑量及投藥間隔持續總共至少4個劑量/治療週期(例如至少4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、11個、12個、13個、14個、15個、16個或更多個劑量/治療週期)投與。

在一些實施例中，抗CD20抗體包含奧法木單抗。奧法木單抗係分子量為約149 kDa之抗CD20 IgG1κ人類單株抗體。舉例而言，奧法木單抗係利用轉基因小鼠及雜交瘤技術產生且係自重組鼠類細胞系(NS0)表現及純化。參見例如www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/125326lbl.pdf；及臨床試驗標識符編號NCT01363128、NCT01515176、NCT01626352及NCT01397591。在實施例中，本文所述之CAR表現細胞係與奧法木單抗組合投與個體。在實施例中，個體患有CLL或SLL。

在一些實施例中，奧法木單抗係以靜脈內輸注來投與。舉例而言，

每一輸注提供約150-3000 mg (例如約150-200 mg、200-250 mg、250-300 mg、300-350 mg、350-400 mg、400-450 mg、450-500 mg、500-550 mg、550-600 mg、600-650 mg、650-700 mg、700-750 mg、750-800 mg、800-850 mg、850-900 mg、900-950 mg、950-1000 mg、1000-1200 mg、1200-1400 mg、1400-1600 mg、1600-1800 mg、1800-2000 mg、2000-2200 mg、2200-2400 mg、2400-2600 mg、2600-2800 mg或2800-3000 mg)之奧法木單抗。在實施例中，奧法木單抗係以約300 mg之起始劑量、隨後2000 mg，例如持續約11個劑量，例如持續24週投與。在一些實施例中，奧法木單抗係以至少4天(例如4天、7天、14天、21天、28天、35天或更長)之投藥間隔投與。舉例而言，奧法木單抗係以至少1週(例如1週、2週、3週、4週、5週、6週、7週、8週、9週、10週、11週、12週、24週、26週、28週、20週、22週、24週、26週、28週、30週或更長)之投藥間隔投與。在一些實施例中，奧法木單抗係以本文所述之劑量及投藥間隔持續一段時間(例如至少1週，例如1週、2週、3週、4週、5週、6週、7週、8週、9週、10週、11週、12週、13週、14週、15週、16週、17週、18週、19週、20週、22週、24週、26週、28週、30週、40週、50週、60週或更長時間、或1月、2月、3月、4月、5月、6月、7月、8月、9月、10月、11月、12個月或更長時間、或1年、2年、3年、4年、5年或更長時間)投與。舉例而言，奧法木單抗係以本文所述之劑量及投藥間隔持續總共至少2個劑量/治療週期(例如至少2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、11個、12個、13個、14個、15個、16個、18個、20個或更多個劑量/治療週期)投與。

在一些情形下，抗CD20抗體包含歐瑞珠單抗。歐瑞珠單抗係人類化

抗CD20單株抗體，例如如臨床試驗標識符編號NCT00077870、NCT01412333、NCT00779220、NCT00673920、NCT01194570及Kappos等人Lancet. 19.378(2011):1779-87中所述。

在一些情形下，抗CD20抗體包含維妥珠單抗。維妥珠單抗係針對CD20之人類化單株抗體。參見例如臨床試驗標識符編號NCT00547066、NCT00546793、NCT01101581及Goldenberg等人，Leuk Lymphoma. 51(5)(2010):747-55。

在一些情形下，抗CD20抗體包含GA101。GA101 (亦稱為奧妥珠單抗或RO5072759)係人類化及經醣基化改造之抗CD20單株抗體。參見例如Robak. Curr. Opin. Investig. Drugs. 10.6(2009):588-96；臨床試驗標識符編號：NCT01995669、NCT01889797、NCT02229422及NCT01414205；及www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/125486s000lbl.pdf。

在一些情形下，抗CD20抗體包含AME-133v。AME-133v (亦稱為LY2469298或奧卡妥珠單抗)係針對CD20之人類化IgG1單株抗體，其具有與利妥昔單抗相比增加的FcγRIIIa受體親和力及增強的抗體依賴性細胞毒性(ADCC)活性。參見例如Robak等人，BioDrugs 25.1(2011):13-25；及Forero-Torres等人，Clin Cancer Res. 18.5(2012):1395-403。

在一些情形下，抗CD20抗體包含PRO131921。PRO131921係人類化抗CD20單株抗體，其經改造以具有與利妥昔單抗相比較佳的FcγRIIIa結合及增強的ADCC。參見例如Robak等人，BioDrugs 25.1(2011):13-25；及Casulo等人，Clin Immunol. 154.1(2014):37-46；及臨床試驗標識符編號NCT00452127。

在一些情形下，抗CD20抗體包含TRU-015。TRU-015係源自針對CD20之抗體之結構域的抗CD20融合蛋白。TRU-015小於單株抗體，但保留Fc介導之效應物功能。參見例如Robak等人，BioDrugs 25.1(2011):13-25。TRU-015含有連接至人類IgG1鉸鏈、CH2及CH3結構域之抗CD20單鏈可變片段(scFv)，但缺少CH1及CL結構域。

在一些實施例中，本文所述之抗CD20抗體係偶聯或以其他方式結合至本文所述之治療劑，例如化學治療劑，(例如癌得星、氟達拉濱、組織蛋白去乙醯酶抑制劑、去甲基化劑、肽疫苗、抗腫瘤抗生素、酪胺酸激酶抑制劑、烷基化劑、抗微管或抗有絲分裂劑)、抗過敏劑、抗噁心劑(或鎮吐劑)、止痛劑或細胞保護劑。

在實施例中，本文所述之CAR表現細胞係與B細胞淋巴瘤2 (BCL-2)抑制劑(例如維尼托克萊克斯(venetoclax)，亦稱為ABT-199或GDC-0199)及/或利妥昔單抗組合投與個體。在實施例中，本文所述之CAR表現細胞係與維尼托克萊克斯及利妥昔單抗組合投與個體。維尼托克萊克斯係抑制抗細胞凋亡蛋白BCL-2之小分子。維尼托克萊克斯具有化學名稱：4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}六氫吡嗪-1-基)-*N*-({3-硝基-4-[(四氫-2*H*-吡喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺)。

在實施例中，個體患有CLL。在實施例中，個體患有復發性CLL，例如先前已向個體投與癌症療法。在實施例中，維尼托克萊克斯係以約15-600 mg (例如15-20 mg、20-50 mg、50-75 mg、75-100 mg、100-200 mg、200-300 mg、300-400 mg、400-500 mg或500-600 mg)之劑量，例如每日投與。在實施例中，利妥昔單抗係以約350-550 mg/m^2 (例如350-

375 mg/m^2、375-400 mg/m^2、400-425 mg/m^2、425-450 mg/m^2、450-475 mg/m^{2}或475-500 mg/m^2)之劑量，例如靜脈內，例如每月投與。

在一些實施例中，本文所述之組合(例如CAR表現細胞(例如CD19 CAR表現細胞)及PD-1抑制劑)係與溶瘤病毒組合投與。在實施例中，溶瘤病毒能夠在癌細胞中選擇性複製且觸發癌細胞之死亡或減緩癌細胞之生長。在一些情形下，溶瘤病毒對非癌細胞無效應或具有最小效應。溶瘤病毒包括(但不限於)溶瘤腺病毒、溶瘤單純皰疹病毒、溶瘤反轉錄病毒、溶瘤小病毒、溶瘤牛痘病毒、溶瘤辛得比斯病毒(oncolytic Sinbis virus)、溶瘤流行性感冒病毒或溶瘤RNA病毒(例如溶瘤裡奧病毒、溶瘤新城雞瘟病毒(NDV)、溶瘤麻疹病毒或溶瘤水皰性口炎病毒(VSV))。

在一些實施例中，溶瘤病毒係病毒，例如US2010/0178684 A1中所述之重組溶瘤病毒，該專利係全文以引用方式併入本文中。在一些實施例中，重組溶瘤病毒包含編碼免疫或發炎反應之抑制劑之核酸序列(例如異源核酸序列)，例如如US2010/0178684 A1中所述，該專利係全文以引用方式併入本文中。在實施例中，重組溶瘤病毒(例如溶瘤NDV)包含促細胞凋亡蛋白(例如凋亡素)、細胞介素(例如GM-CSF、干擾素-γ、介白素-2(IL-2)、腫瘤壞死因子-α)、免疫球蛋白(例如針對ED-B纖連蛋白之抗體)、腫瘤相關抗原、雙特異性轉接蛋白(例如針對NDV HN蛋白及T細胞共刺激受體(例如CD3或CD28)之雙特異性抗體或抗體片段；或人類IL-2與針對NDV HN蛋白之單鏈抗體之間的融合蛋白)。參見例如Zamarin等人，Future Microbiol. 7.3(2012):347-67，該文獻係全文以引用方式併入本文中。在一些實施例中，溶瘤病毒係US 8591881 B2、US 2012/0122185 A1或US 2014/0271677 A1中所述之嵌合溶瘤NDV，該等

專利各自係全文以引用方式併入本文中。

在一些實施例中，溶瘤病毒包含條件複製型腺病毒(CRAd)，其經設計以排他性地在癌細胞中複製。參見例如Alemany等人，Nature Biotechnol. 18(2000):723-27。在一些實施例中，溶瘤腺病毒包含Alemany等人之第725頁上之表1中所述者，該文獻係全文以引用方式併入本文中。

實例性溶瘤病毒包括(但不限於)以下各項：

B群溶瘤腺病毒(ColoAd1) (PsiOxus Therapeutics Ltd.) (參見例如臨床試驗標識符：NCT02053220)；ONCOS-102 (先前稱為CGTG-102)，其係包含顆粒球-巨噬細胞群落刺激因子(GM-CSF)之腺病毒(Oncos Therapeutics) (參見例如臨床試驗標識符：NCT01598129)；VCN-01，其係經遺傳修飾之編碼人類PH20玻尿酸酶之溶瘤人類腺病毒(VCN Biosciences, S.L.) (參見例如臨床試驗標識符：NCT02045602及NCT02045589)；條件複製型腺病毒ICOVIR-5，其係其已經修飾以在癌細胞中利用下調的視網膜母細胞瘤/E2F路徑選擇性複製之源自野生型人類腺病毒血清型5 (Had5)之病毒(Institut Català d'Oncologia) (參見例如臨床試驗標識符：NCT01864759)；塞裡病毒(Celyvir)，其包含源自感染溶瘤腺病毒ICOVIR5之自體間葉幹細胞(MSC)之骨髓(Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid, Spain/ Ramon Alemany) (參見例如臨床試驗標識符：NCT01844661)；CG0070，其係條件複製型溶瘤血清型5腺病毒(Ad5)，其中人類E2F-1啟動子驅動必需E1a病毒基因之表現，由此將病毒複製及細胞毒性限於Rb路徑缺陷性腫瘤細胞(Cold Genesys, Inc.) (參見例如臨床試驗標識符：NCT02143804)；或DNX-2401 (之前稱為δ-

24-RGD)，其係已經改造以在視網膜母細胞瘤(Rb)路徑缺乏細胞中選擇性複製且更有效地感染表現某些RGD結合整聯蛋白之細胞之腺病毒(Clinica Universidad de Navarra, Universidad de Navarra/ DNAtrix, Inc.) (參見例如臨床試驗標識符：NCT01956734)。

在一些實施例中，本文所述之溶瘤病毒係藉由注射(例如皮下、動脈內、靜脈內、肌內、鞘內或腹膜內注射)來投與。在實施例中，本文所述之溶瘤病毒係經腫瘤內、經皮、經黏膜、經口、鼻內或經肺投與來投與。

在實施例中，本文所述之表現CAR之細胞係與減小Treg細胞群體之分子組合投與個體。減少(例如清除) Treg細胞數之方法為業內已知且包括例如CD25清除、環磷醯胺投與、調節GITR功能。不希望受限於理論，人們認為在血球分離之前或投與本文所述之CAR表現細胞之前減少個體中之Treg細胞數會減少腫瘤微環境中之不期望免疫細胞(例如Treg)數且降低個體復發之風險。

在一個實施例中，本文所述之組合(例如CAR表現細胞(例如CD19 CAR表現細胞)及PD-1抑制劑)係與靶向GITR及/或調節GITR功能之分子(例如GITR激動劑及/或清除調控T細胞(Treg)之GITR抗體)組合投與個體。在一個實施例中，GITR結合分子及/或調節GITR功能之分子(例如GITR激動劑及/或清除Treg之GITR抗體)係在CAR表現細胞之前投與。舉例而言，在一個實施例中，GITR激動劑可在細胞之血球分離之前投與。在一個實施例中，個體患有CLL。實例性GITR激動劑包括例如GITR融合蛋白及抗GITR抗體(例如二價抗GITR抗體)，例如美國專利第6,111,090號、歐洲專利第090505B1號、美國專利第8,586,023號、PCT公開案第WO 2010/003118號及第2011/090754號中所述之GITR融合蛋白；或例如

美國專利第7,025,962號、歐洲專利第1947183B1號、美國專利第7,812,135號、美國專利第8,388,967號、美國專利第8,591,886號、歐洲專利第EP 1866339號、PCT公開案第WO 2011/028683號、PCT公開案第WO 2013/039954號、PCT公開案第WO2005/007190號、PCT公開案第WO 2007/133822號、PCT公開案第WO2005/055808號、PCT公開案第WO 99/40196號、PCT公開案第WO 2001/03720號、PCT公開案第WO99/20758號、PCT公開案第WO2006/083289號、PCT公開案第WO 2005/115451號、美國專利第7,618,632號及PCT公開案第WO 2011/051726號中所述之抗GITR抗體。

在一個實施例中，本文所述之組合(例如CAR表現細胞(例如CD19 CAR表現細胞)及PD-1抑制劑)係與mTOR抑制劑(例如本文所述之mTOR抑制劑，例如雷帕黴素類似物，例如依維莫司)組合投與個體。在一個實施例中，mTOR抑制劑係在CAR表現細胞之前投與。舉例而言，在一個實施例中，mTOR抑制劑可在細胞之血球分離之前投與。在一個實施例中，個體患有CLL。

在一個實施例中，本文所述之組合(例如CAR表現細胞(例如CD19 CAR表現細胞)及PD-1抑制劑)係與GITR激動劑(例如本文所述之GITR激動劑)組合投與個體。在一個實施例中，GITR激動劑係在CAR表現細胞之前投與。舉例而言，在一個實施例中，GITR激動劑可在細胞之血球分離之前投與。在一個實施例中，個體患有CLL。

在一個實施例中，本文所述之組合(例如CAR表現細胞(例如CD19 CAR表現細胞)及PD-1抑制劑)係與蛋白酪胺酸磷酸酶抑制劑(例如本文所述之蛋白酪胺酸磷酸酶抑制劑)組合投與個體。在一個實施例中，蛋白酪

胺酸磷酸酶抑制劑係SHP-1抑制劑，例如本文所述之SHP-1抑制劑，例如葡萄糖酸銻鈉。在一個實施例中，蛋白酪胺酸磷酸酶抑制劑係SHP-2抑制劑。

在一個實施例中，本文所述之CAR表現細胞可與激酶抑制劑組合使用。在一個實施例中，激酶抑制劑係CDK4抑制劑，例如本文所述之CDK4抑制劑，例如CDK4/6抑制劑，例如6-乙醯基-8-環戊基-5-甲基-2-(5-六氫吡嗪-1-基-吡啶-2-基胺基)-8*H*-吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7-酮鹽酸鹽(亦稱為帕博西林(palbociclib)或PD0332991)。在一個實施例中，激酶抑制劑係BTK抑制劑，例如本文所述之BTK抑制劑，例如依魯替尼(ibrutinib)。在一個實施例中，激酶抑制劑係mTOR抑制劑，例如本文所述之mTOR抑制劑，例如雷帕黴素、雷帕黴素類似物OSI-027。mTOR抑制劑可係例如mTORC1抑制劑及/或mTORC2抑制劑，例如本文所述之mTORC1抑制劑及/或mTORC2抑制劑。在一個實施例中，激酶抑制劑係MNK抑制劑，例如本文所述之MNK抑制劑，例如4-胺基-5-(4-氟苯胺基)-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶。MNK抑制劑可係例如MNK1a、MNK1b、MNK2a及/或MNK2b抑制劑。在一個實施例中，激酶抑制劑係本文所述之雙重PI3K/mTOR抑制劑，例如PF-04695102。

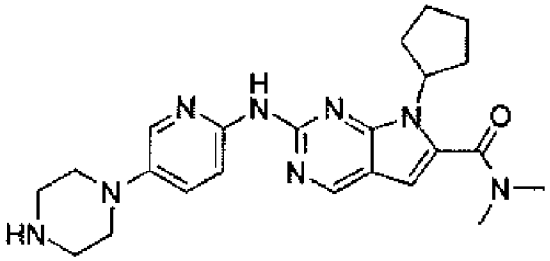
在一個實施例中，激酶抑制劑係選自以下各項之CDK4抑制劑：阿羅辛A (aloisine A)；夫拉平度(flavopiridol)或HMR-1275，2-(2-氯苯基)-5,7-二羥基-8-[(3S,4R)-3-羥基-1-甲基-4-六氫吡啶基]-4-吭酮；克唑替尼(crizotinib) (PF-02341066)；2-(2-氯苯基)-5,7-二羥基-8-[(2*R*,3*S*)-2-(羥基甲基)-1-甲基-3-吡咯啶基]-4*H*-1-苯并吡喃-4-酮鹽酸鹽(P276-00)；1-甲基-5-[[2-[5-(三氟甲基)-1*H*-咪唑-2-基]-4-吡啶基]氧基]-*N*-[4-(三氟甲基)

苯基]-1*H*-苯并咪唑-2-胺(RAF265)；因地蘇蘭(indisulam) (E7070)；羅可韋汀(roscovitine) (CYC202)；帕博西林(PD0332991)；地那西布(dinaciclib) (SCH727965)；N-[5-[[(5-第三丁基噁唑-2-基)甲基]硫基]噻唑-2-基]六氫吡啶-4-甲醯胺(BMS 387032)；4-[[9-氯-7-(2,6-二氟苯基)-5*H*-嘧啶并[5,4-*d*][2]苯氮呼-2-基]胺基]-苯甲酸(MLN8054)；5-[3-(4,6-二氟-1H-苯并咪唑-2-基)-1H-吲唑-5-基]-N-乙基-4-甲基-3-吡啶甲胺(AG-024322)；4-(2,6-二氯苯甲醯基胺基)-1H-吡唑-3-甲酸N-(六氫吡啶-4-基)醯胺(AT7519)；4-[2-甲基-1-(1-甲基乙基)-1*H*-咪唑-5-基]-*N*-[4-(甲基磺醯基)苯基]-2-嘧啶胺(AZD5438)；及XL281 (BMS908662)。

在一個實施例中，激酶抑制劑係CDK4抑制劑，例如帕博西林(PD0332991)，且帕博西林係以每日約50 mg、60 mg、70 mg、75 mg、80 mg、90 mg、100 mg、105 mg、110 mg、115 mg、120 mg、125 mg、130 mg、135 mg (例如75 mg、100 mg或125 mg)之劑量持續一段時間(例如每日持續28天週期之14-21天，或每日持續21天週期之7-12天)來投與。在一個實施例中，投與1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、11個、12個或更多個帕博西林週期。

在實施例中，本文所述之組合(例如CAR表現細胞(例如CD19 CAR表現細胞)及PD-1抑制劑)係與週期蛋白依賴性激酶(CDK) 4或6抑制劑(例如本文所述之CDK4抑制劑或CDK6抑制劑)組合投與個體。在實施例中，本文所述之CAR表現細胞係與CDK4/6抑制劑(例如靶向CDK4及CDK6二者之抑制劑)，例如本文所述之CDK4/6抑制劑組合投與個體。在實施例中，個體患有MCL。MCL係對當前可用之療法具有較差反應之攻擊性癌症，即基本上無法治癒。在許多MCL病例中，細胞週期蛋白D1 (CDK4/6之調

節劑)在MCL細胞中表現(例如歸因於涉及免疫球蛋白及細胞週期蛋白D1基因之染色體易位)。因此，不受限於理論，人們認為MCL細胞對具有高特異性(即，對正常免疫細胞具有最小效應)之CDK4/6抑制高度敏感。單獨CDK4/6抑制劑在治療MCL方面具有一定效能，但僅達成部分緩解且具有高復發率。實例性CDK4/6抑制劑係LEE011 (亦稱為瑞博司可裡布(ribociclib))，其結構展示於下文中



。

不受限於理論，人們認為投與本文所述之CAR表現細胞與CDK4/6抑制劑(例如本文所述之LEE011或其他CDK4/6抑制劑)可達成例如與單獨CDK4/6抑制劑相比較高之反應性，例如較高緩解率及/或較低復發率。

在一個實施例中，激酶抑制劑係選自以下各項之BTK抑制劑：依魯替尼(PCI-32765)；GDC-0834；RN-486；CGI-560；CGI-1764；HM-71224；CC-292；ONO-4059；CNX-774；及LFM-A13。在較佳實施例中，BTK抑制劑不會降低或抑制介白素-2誘導型激酶(ITK)之激酶活性，且選自GDC-0834；RN-486；CGI-560；CGI-1764；HM-71224；CC-292；ONO-4059；CNX-774；及LFM-A13。

在一個實施例中，激酶抑制劑係BTK抑制劑，例如依魯替尼(PCI-32765)。在實施例中，本文所述之CAR表現細胞係與BTK抑制劑(例如依魯替尼)組合投與個體。在實施例中，本文所述之CAR表現細胞係與依魯替尼(亦稱為PCI-32765)組合投與個體。依魯替尼具有化學名稱：(1-

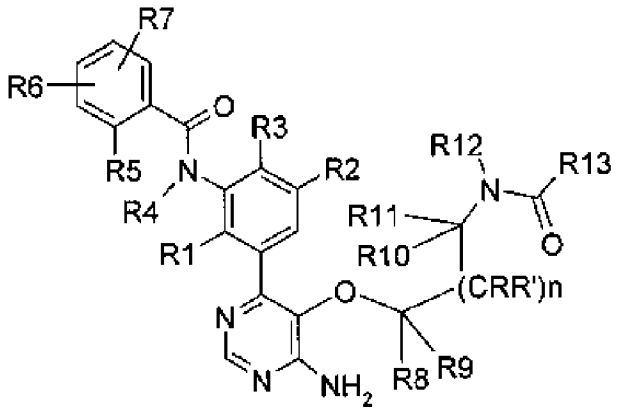
[(3*R*)-3-[4-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]六氫吡啶-1-基]丙-2-烯-1-酮)。

在實施例中，個體患有CLL、外套細胞淋巴瘤(MCL)或小淋巴球性淋巴瘤(SLL)。舉例而言，個體具有染色體17之短臂缺失(del(17p)，例如在白血病細胞中)。在其他實例中，個體不具del(17p)。在實施例中，個體患有復發性CLL或SLL，例如先前已向個體投與癌症療法(例如先前已投與一種、兩種、三種或四種先前癌症療法)。在實施例中，個體患有難治性CLL或SLL。在其他實施例中，個體患有濾泡性淋巴瘤，例如復發或難治性濾泡性淋巴瘤。在一些實施例中，依魯替尼係以約300-600 mg/天(例如約300-350 mg/天、350-400 mg/天、400-450 mg/天、450-500 mg/天、500-550 mg/天或550-600 mg/天，例如約420 mg/天或約560 mg/天)之劑量，例如經口投與。在實施例中，依魯替尼係以每日約250 mg、300 mg、350 mg、400 mg、420 mg、440 mg、460 mg、480 mg、500 mg、520 mg、540 mg、560 mg、580 mg、600 mg (例如250 mg、420 mg或560 mg)之劑量持續一段時間(例如每日持續21天週期，或每日持續28天週期)來投與。在一個實施例中，投與1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、11個、12個或更多個依魯替尼週期。

在一些實施例中，依魯替尼係與利妥昔單抗組合投與。參見例如在第55屆ASH年會及Exposition, New Orleans, LA 7-10 Dec上呈現之Burger等人(2013) Ibrutinib In Combination With Rituximab (iR) Is Well Tolerated and Induces a High Rate Of Durable Remissions In Patients With High-Risk Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): New, Updated Results Of a Phase II Trial In 40 Patients, Abstract 675。不受限於理

論，人們認為添加依魯替尼會增強T細胞增殖反應且可使T細胞自T輔助-2(Th2)移位至T輔助-1 (Th1)表型。Th1及Th2係輔助T細胞之表型，且Th1對Th2針對不同免疫反應路徑。Th1表型與例如用於殺死細胞(例如細胞內病原體/病毒或癌細胞)或使自體免疫反應永存之促發炎反應相關。Th2表型與嗜酸性球累積及抗發炎反應相關。

在本文方法、用途及組合物之一些實施例中，BTK抑制劑係國際申請案WO/2015/079417中所述之BTK抑制劑，該申請案係全文以引用方式併入本文中。例如在一些實施例中，BTK抑制劑係式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽；



(I)

其中，

R1係氫、視情況經羥基取代之C1-C6烷基；

R2係氫或鹵素；

R3係氫或鹵素；

R4係氫；

R5係氫或鹵素；

或R4及R5彼此附接且代表鍵、-CH2-、-CH2-CH2-、-CH=CH-、-CH=CH-CH2-；-CH2-CH=CH-；或-CH2-CH2-CH2-；

R6及R7彼此獨立地代表H、情況經羥基取代之C1-C6烷基視、視情

況經鹵素或羥基取代之C3-C6環烷基或鹵素；

R8、R9、R、R’、R10及R11彼此獨立地代表H或視情況經C1-C6烷氧基取代之C1-C6烷基；或R8、R9、R、R’、R10及R11中之任兩者可與其所結合之碳原子一起形成3-6員飽和碳環；

R12係氫或視情況經鹵素或C1-C6烷氧基取代之C1-C6烷基；

或R12及R8、R9、R、R’、R10或R11中之任一者可與其所結合之原子一起形成4員、5員、6員或7員氮雜環，該環可視情況經鹵素、氰基、羥基、C1-C6烷基或C1-C6烷氧基取代；

n為0或1；且

R13係視情況經C1-C6烷基、C1-C6烷氧基或N,N-二-C1-C6烷基胺基取代之C2-C6烯基；視情況經C1-C6烷基或C1-C6烷氧基取代之C2-C6炔基；或視情況經C1-C6烷基取代之C2-C6伸烷基氧化物。

在一些實施例中，式I之BTK抑制劑選自：N-(3-(5-((1-丙烯醯基氮雜環丁-3-基)氧基)-6-胺基嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺；(E)-N-(3-(6-胺基-5-((1-(丁-2-烯醯基)氮雜環丁-3-基)氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺；N-(3-(6-胺基-5-((1-丙炔醯基氮雜環丁-3-基)氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺；N-(3-(6-胺基-5-((1-(丁-2-炔醯基)氮雜環丁-3-基)氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺；N-(3-(5-((1-丙烯醯基六氫吡啶-4-基)氧基)-6-胺基嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺；N-(3-(6-胺基-5-(2-(N-甲基丙烯醯胺基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺；(E)-N-(3-(6-胺基-5-(2-(N-甲基丁-2-烯醯胺基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯

胺；N-(3-(6-胺基-5-(2-(N-甲基丙炔醯胺基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺；(E)-N-(3-(6-胺基-5-(2-(4-甲氧基-N-甲基丁-2-烯醯胺基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺；N-(3-(6-胺基-5-(2-(N-甲基丁-2-炔醯胺基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺；N-(2-((4-胺基-6-(3-(4-環丙基-2-氟苯甲醯胺基)-5-氟-2-甲基苯基)嘧啶-5-基)氧基)乙基)-N-甲基環氧乙烷-2-甲醯胺；N-(2-((4-胺基-6-(3-(6-環丙基-8-氟-1-側氧基異喹啉-2(1H)-基)苯基)嘧啶-5-基)氧基)乙基)-N-甲基丙烯醯胺；N-(3-(5-(2-丙烯醯胺基乙氧基)-6-胺基嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺；N-(3-(6-胺基-5-(2-(N-乙基丙烯醯胺基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺；N-(3-(6-胺基-5-(2-(N-(2-氟乙基)丙烯醯胺基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺；N-(3-(5-((1-丙烯醯胺基環丙基)甲氧基)-6-胺基嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺；(S)-N-(3-(5-(2-丙烯醯胺基丙氧基)-6-胺基嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺；(S)-N-(3-(6-胺基-5-(2-(丁-2-炔醯胺基)丙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺；(S)-N-(3-(6-胺基-5-(2-(N-甲基丙烯醯胺基)丙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺；(S)-N-(3-(6-胺基-5-(2-(N-甲基丁-2-炔醯胺基)丙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺；N-(3-(6-胺基-5-(3-(N-甲基丙烯醯胺基)丙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺；(S)-N-(3-(5-((1-丙烯醯基吡咯啶-2-基)甲氧基)-6-胺基嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺；(S)-N-(3-(6-胺基-5-((1-(丁-2-炔醯基)吡咯啶-2-基)甲氧基)嘧啶-4-

基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺；(S)-2-(3-(5-((1-丙烯醯基吡咯啶-2-基)甲氧基)-6-胺基嘧啶-4-基)-5-氟-2-(羥基甲基)苯基)-6-環丙基-3,4-二氫異喹啉-1(2H)-酮；N-(2-((4-胺基-6-(3-(6-環丙基-1-側氧基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-5-氟-2-(羥基甲基)苯基)嘧啶-5-基)氧基)乙基)-N-甲基丙烯醯胺；N-(3-(5-(((2S,4R)-1-丙烯醯基-4-甲氧基吡咯啶-2-基)甲氧基)-6-胺基嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺；N-(3-(6-胺基-5-(((2S,4R)-1-(丁-2-炔醯基)-4-甲氧基吡咯啶-2-基)甲氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺；2-(3-(5-(((2S,4R)-1-丙烯醯基-4-甲氧基吡咯啶-2-基)甲氧基)-6-胺基嘧啶-4-基)-5-氟-2-(羥基甲基)苯基)-6-環丙基-3,4-二氫異喹啉-1(2H)-酮；N-(3-(5-(((2S,4S)-1-丙烯醯基-4-甲氧基吡咯啶-2-基)甲氧基)-6-胺基嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺；N-(3-(6-胺基-5-(((2S,4S)-1-(丁-2-炔醯基)-4-甲氧基吡咯啶-2-基)甲氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺；N-(3-(5-(((2S,4R)-1-丙烯醯基-4-氟吡咯啶-2-基)甲氧基)-6-胺基嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺；N-(3-(6-胺基-5-(((2S,4R)-1-(丁-2-炔醯基)-4-氟吡咯啶-2-基)甲氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺；(S)-N-(3-(5-((1-丙烯醯基氮雜環丁-2-基)甲氧基)-6-胺基嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺；(S)-N-(3-(6-胺基-5-((1-丙炔醯基氮雜環丁-2-基)甲氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺；(S)-2-(3-(5-((1-丙烯醯基氮雜環丁-2-基)甲氧基)-6-胺基嘧啶-4-基)-5-氟-2-(羥基甲基)苯基)-6-環丙基-3,4-二氫異喹啉-1(2H)-酮；(R)-N-(3-(5-((1-丙烯醯基氮雜環丁-2-基)甲氧基)-6-胺基嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺；(R)-N-

(3-(5-((1-丙烯醯基六氫吡啶-3-基)甲氧基)-6-胺基嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺；N-(3-(5-(((2R,3S)-1-丙烯醯基-3-甲氧基吡咯啶-2-基)甲氧基)-6-胺基嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺；N-(3-(5-(((2S,4R)-1-丙烯醯基-4-氰基吡咯啶-2-基)甲氧基)-6-胺基嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺；或N-(3-(5-(((2S,4S)-1-丙烯醯基-4-氰基吡咯啶-2-基)甲氧基)-6-胺基嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺。

除非另外提供，否則上文用於闡述式I之BTK抑制劑之化學術語係根據其含義如國際申請案WO/2015/079417中所述來使用，該申請案係全文以引用方式併入本文中。

在一個實施例中，激酶抑制劑係選自以下各項之mTOR抑制劑：替西羅莫司；瑞達福羅莫司(1*R*,2*R*,4*S*)-二甲基亞磷酸4-[(2*R*)-2[(1*R*,9*S*,12*S*,15*R*,16*E*,18*R*,19*R*,21*R*,23*S*,24*E*,26*E*,28*Z*,30*S*,32*S*,35*R*)-1,18-二羥基-19,30-二甲氧基-15,17,21,23,29,35-六甲基-2,3,10,14,20-五側氧基-11,36-二氧雜-4-氮雜三環[30.3.1.$0^{4,9}$]三十六碳-16,24,26,28-四烯-12-基]丙基]-2-甲氧基環己基酯，亦稱為AP23573及MK8669；依維莫司(RAD001)；雷帕黴素(AY22989)；塞馬莫德；(5-{2,4-雙[(3*S*)-3-甲基嗎啉-4-基]吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7-基}-2-甲氧基苯基)甲醇(AZD8055)；2-胺基-8-[反式-4-(2-羥基乙氧基)環己基]-6-(6-甲氧基-3-吡啶基)-4-甲基-吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮(PF04691502)；及N^2-[1,4-二側氧基-4-[[4-(4-側氧基-8-苯基-4*H*-1-苯并吡喃-2-基)嗎啉鎓-4-基]甲氧基]丁基]-L-精胺醯基甘胺醯基-L-α-天冬胺醯基L-絲胺酸-內鹽(SEQ ID NO: 526) (SF1126)；及XL765。

在一個實施例中，激酶抑制劑係mTOR抑制劑，例如雷帕黴素，且雷帕黴素係以每日約3 mg、4 mg、5 mg、6 mg、7 mg、8 mg、9 mg、10 mg (例如6 mg)之劑量持續一段時間(例如每日持續21天週期，或每日持續28天週期)來投與。在一個實施例中，投與1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、11個、12個或更多個雷帕黴素週期。在一個實施例中，激酶抑制劑係mTOR抑制劑，例如依維莫司，且依維莫司係以每日約2 mg、2.5 mg、3 mg、4 mg、5 mg、6 mg、7 mg、8 mg、9 mg、10 mg、11 mg、12 mg、13 mg、14 mg、15 mg (例如10 mg)之劑量持續一段時間(例如每日持續28天週期)來投與。在一個實施例中，投與1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、11個、12個或更多個依維莫司週期。

在一個實施例中，激酶抑制劑係選自以下各項之MNK抑制劑：CGP052088；4-胺基-3-(對-氟苯基胺基)-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶(CGP57380)；尾孢醯胺；ETC-1780445-2；及4-胺基-5-(4-氟苯胺基)-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶。

在一個實施例中，激酶抑制劑係選自以下各項之雙重磷脂醯肌醇3-激酶(PI3K)及mTOR抑制劑：2-胺基-8-[反式-4-(2-羥基乙氧基)環己基]-6-(6-甲氧基-3-吡啶基)-4-甲基-吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮(PF-04691502)；*N*-[4-[[4-(二甲基胺基)-1-六氫吡啶基]羰基]苯基]-*N*'-[4-(4,6-二-4-嗎啉基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲(PF-05212384、PKI-587)；2-甲基-2-{4-[3-甲基-2-側氧基-8-(喹啉-3-基)-2,3-二氫-1*H*-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]苯基}丙腈(BEZ-235)；阿匹西布(apitolisib) (GDC-0980、RG7422)；2,4-二氟-N-{2-(甲基氧基)-5-[4-(4-嗒嗪基)-6-喹啉基]-3-吡啶基}苯磺醯

胺(GSK2126458)；8-(6-甲氧基吡啶-3-基)-3-甲基-1-(4-(六氫吡嗪-1-基)-3-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-2(3H)-酮順丁烯二酸(NVP-BGT226)；3-[4-(4-嗎啉基吡啶并[3',2':4,5]呋喃并[3,2-d]嘧啶-2-基]酚(PI-103)；5-(9-異丙基-8-甲基-2-嗎啉基-9H-嘌呤-6-基)嘧啶-2-胺(VS-5584、SB2343)；及N-[2-[(3,5-二甲氧基苯基)胺基]喹喏啉-3-基]-4-[(4-甲基-3-甲氧基苯基)羰基]胺基苯基磺醯胺(XL765)。

在一個實施例中，激酶抑制劑係選自以下各項之MNK抑制劑：CGP052088；4-胺基-3-(對-氟苯基胺基)-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶(CGP57380)；尾孢醯胺；ETC-1780445-2；及4-胺基-5-(4-氟苯胺基)-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶。

在實施例中，本文所述之組合(例如CAR表現細胞(例如CD19 CAR表現細胞)及PD-1抑制劑)係與磷酸肌醇3-激酶(PI3K)抑制劑(例如本文所述之PI3K抑制劑，例如艾代拉裡斯(idelalisib)或杜維裡斯(duvelisib))及/或利妥昔單抗組合投與個體。在實施例中，本文所述之CAR表現細胞係與艾代拉裡斯及利妥昔單抗組合投與個體。在實施例中，本文所述之CAR表現細胞係與杜維裡斯及利妥昔單抗組合投與個體。艾代拉裡斯(亦稱為GS-1101或CAL-101；Gilead)係阻斷PI3K之δ同種型之小分子。艾代拉裡斯具有化學名稱：(5-氟-3-苯基-2-[(1*S*)-1-(7*H*-嘌呤-6-基胺基)丙基]-4(3*H*)-喹唑啉酮)。

杜維裡斯(亦稱為IPI-145; Infinity Pharmaceuticals and Abbvie)係阻斷PI3K-δ,γ之小分子。杜維裡斯具有化學名稱(8-氯-2-苯基-3-[(1S)-1-(9H-嘌呤-6-基胺基)乙基]-1(2H)-異喹啉酮)。

在實施例中，個體患有CLL。在實施例中，個體患有復發性CLL，

例如先前已向個體投與癌症療法(例如先前已投與抗CD20抗體或先前已投與依魯替尼)。舉例而言，個體具有染色體17之短臂缺失(del(17p)，例如在白血病細胞中)。在其他實例中，個體不具del(17p)。在實施例中，個體包含包括免疫球蛋白重鏈可變區(IgV_H)基因中之突變之白血病細胞。在其他實施例中，個體不包含包括免疫球蛋白重鏈可變區(IgV_H)基因中之突變之白血病細胞。在實施例中，個體具有染色體11之長臂缺失(del(11q))。在其他實例中，個體不具del(11q)。在實施例中，艾代拉裡斯係以約100-400 mg (例如100-125 mg、125-150 mg、150-175 mg、175-200 mg、200-225 mg、225-250 mg、250-275 mg、275-300 mg、325-350 mg、350-375 mg或375-400 mg)之劑量，例如BID投與。在實施例中，杜維裡斯係以約15-100 mg (例如約15-25 mg、25-50 mg、50-75 mg或75-100 mg)之劑量，例如每天兩次投與。在實施例中，利妥昔單抗係以約350-550 mg/m^2 (例如350-375 mg/m^2、375-400 mg/m^2、400-425 mg/m^2、425-450 mg/m^2、450-475 mg/m^2或475-500 mg/m^2)之劑量，例如靜脈內投與。

在一個實施例中，激酶抑制劑係選自以下各項之雙重磷脂醯肌醇3-激酶(PI3K)及mTOR抑制劑：2-胺基-8-[反式-4-(2-羥基乙氧基)環己基]-6-(6-甲氧基-3-吡啶基)-4-甲基-吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮(PF-04691502)；*N*-[4-[[4-(二甲基胺基)-1-六氫吡啶基]羰基]苯基]-*N*'-[4-(4,6-二-4-嗎啉基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲(PF-05212384、PKI-587)；2-甲基-2-{4-[3-甲基-2-側氧基-8-(喹啉-3-基)-2,3-二氫-1*H*-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]苯基}丙腈(BEZ-235)；阿匹西布(GDC-0980、RG7422)；2,4-二氟-N-{2-(甲基氧基)-5-[4-(4-嗒嗪基)-6-喹啉基]-3-吡啶基}苯磺醯胺

(GSK2126458)；8-(6-甲氧基吡啶-3-基)-3-甲基-1-(4-(六氫吡嗪-1-基)-3-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-2(3H)-酮順丁烯二酸(NVP-BGT226)；3-[4-(4-嗎啉基吡啶并[3',2':4,5]呋喃并[3,2-d]嘧啶-2-基]酚(PI-103)；5-(9-異丙基-8-甲基-2-嗎啉基-9H-嘌呤-6-基)嘧啶-2-胺(VS-5584、SB2343)；及N-[2-[(3,5-二甲氧基苯基)胺基]喹喏啉-3-基]-4-[(4-甲基-3-甲氧基苯基)羰基]胺基苯基磺醯胺(XL765)。

在實施例中，本文所述之CAR表現細胞係與退行性淋巴瘤激酶(ALK)抑制劑組合投與個體。實例性ALK激酶包括(但不限於)克唑替尼(Pfizer)、色瑞替尼(ceritinib) (Novartis)、阿雷替尼(alectinib) (Chugai)、博瑞替尼(brigatinib) (亦稱為*AP26113*; Ariad)、恩曲替尼(entrectinib) (Ignyta)、PF-06463922 (Pfizer)、TSR-011 (Tesaro) (參見例如臨床試驗標識符編號NCT02048488)、CEP-37440 (Teva)及X-396 (Xcovery)。在一些實施例中，個體患有實體癌症，例如本文所述之實體癌症，例如肺癌。

克唑替尼之化學名稱係3-[(1*R*)-1-(2,6-二氯-3-氟苯基)乙氧基]-5-(1-六氫吡啶-4-基吡唑-4-基)吡啶-2-胺。色瑞替尼之化學名稱係5-氯-N^2-[2-異丙氧基-5-甲基-4-(4-六氫吡啶基)苯基]-N^4-[2-(異丙基磺醯基)苯基]-2,4-嘧啶二胺。阿雷替尼之化學名稱係9-乙基-6,6-二甲基-8-(4-嗎啉基六氫吡啶-1-基)-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈。博瑞替尼之化學名稱係5-氯-N^2-{4-[4-(二甲基胺基)-1-六氫吡啶基]-2-甲氧基苯基}-N^4-[2-(二甲基磷醯基)苯基]-2,4-嘧啶二胺。恩曲替尼之化學名稱係N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)-2-((四氫-2H-吡喃-4-基)胺基)苯甲醯胺。PF-06463922之化學名稱係(10R)-7-胺基-12-氟-2,10,16-

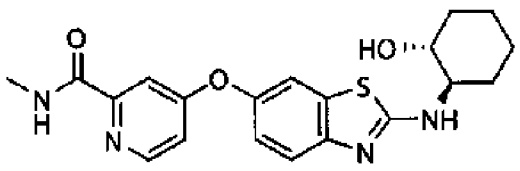
三甲基-15-側氧基-10,15,16,17-四氫-2H-8,4-(次甲基)吡唑并[4,3-h][2,5,11]苯并氧雜二氮雜環十四炔-3-甲腈。CEP-37440之化學結構係(S)-2-((5-氯-2-((6-(4-(2-羥基乙基)六氫吡嗪-1-基)-1-甲氧基-6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯-2-基)胺基)嘧啶-4-基)胺基)-N-甲基苯甲醯胺。X-396之化學名稱係(R)-6-胺基-5-(1-(2,6-二氯-3-氟苯基)乙氧基)-N-(4-(4-甲基六氫吡嗪-1-羰基)苯基)嗒嗪-3-甲醯胺。

亦可使用抑制鈣依賴性磷酸酶鈣調神經磷酸酶(環孢素及FK506)或抑制對生長因子誘導之信號傳導至關重要之p70S6激酶的藥物(雷帕黴素)。(Liu等人，Cell 66:807-815, 1991；Henderson等人，Immun. 73:316-321, 1991；Bierer等人，Curr. Opin. Immun. 5:763-773, 1993)。在另一態樣中，本發明之細胞組合物可與以下各項結合(例如之前、同時或之後)投與患者：骨髓移植、利用化學治療劑(例如氟達拉濱)之T細胞燒蝕療法、外部光束輻射療法(XRT)、環磷醯胺及/或抗體(例如OKT3或坎帕斯)。在一態樣中，本發明之細胞組合物係在B細胞燒蝕療法(例如與CD20反應之藥劑，例如瑞圖宣)之後投與。舉例而言，在一個實施例中，個體可經歷高劑量化學療法然後進行末梢血幹細胞移植之標準治療。在某些實施例中，在移植後，使個體接受本發明之擴增免疫細胞之輸注。在另一實施例中，擴增細胞係在手術之前或之後投與。

在實施例中，本文所述之組合(例如CAR表現細胞(例如CD19 CAR表現細胞)及PD-1抑制劑)係與吲哚胺2,3-雙加氧酶(IDO)抑制劑組合投與個體。IDO係催化胺基酸L-色胺酸降解成犬尿胺酸之酶。許多癌症過表現IDO，例如前列腺癌、結腸直腸癌、胰臟癌、子宮頸癌、胃癌、卵巢癌、頭癌及肺癌。pDC、巨噬細胞及樹突細胞(DC)可表現IDO。不受限於理

論，人們認為L-色胺酸(例如由IDO催化)減少藉由誘導T細胞無效能及細胞凋亡產生免疫阻抑性環境。因此，不受限於理論，人們認為IDO抑制劑可例如藉由減少CAR表現免疫細胞之阻抑或死亡來增強本文所述CAR表現細胞之效能。在實施例中，個體患有實體腫瘤，例如本文所述之實體腫瘤，例如前列腺癌、結腸直腸癌、胰臟癌、子宮頸癌、胃癌、卵巢癌、頭癌或肺癌。IDO之實例性抑制劑包括(但不限於) 1-甲基-色胺酸、吲哚莫德(indoximod) (NewLink Genetics) (參見例如臨床試驗標識符編號NCT01191216；NCT01792050)及INCB024360 (Incyte Corp.) (參見例如臨床試驗標識符編號NCT01604889；NCT01685255)

在實施例中，本文所述之組合(例如CAR表現細胞(例如CD19 CAR表現細胞)及PD-1抑制劑)係與骨髓源阻抑細胞(MDSC)之調節劑組合投與個體。MDSC在周邊及許多實體腫瘤之腫瘤位點處累積。該等細胞阻抑T細胞反應，由此阻礙CAR表現細胞療法之效能。不受限於理論，人們認為投與MDSC調節劑增強本文所述CAR表現細胞之效能。在實施例中，個體患有實體腫瘤，例如本文所述之實體腫瘤，例如神經膠母細胞瘤。MDSC之實例性調節劑包括(但不限於) MCS110及BLZ945。MCS110係針對巨噬細胞群落-刺激因子(M-CSF)之單株抗體(mAb)。參見例如臨床試驗標識符編號NCT00757757。BLZ945係群落刺激因子1受體(CSF1R)之小分子抑制劑。參見例如Pyonteck等人，Nat. Med. 19(2013):1264-72。BLZ945之結構展示於下文中



。

在實施例中，本文所述之組合(例如本文之CAR表現細胞(例如CD19

CAR表現細胞)及PD-1抑制劑)係與抑制或降低免疫阻抑漿細胞活性之藥劑組合投與個體。已展示，免疫阻抑漿細胞阻礙T細胞依賴性免疫原性化學療法，例如奧沙利鉑(Shalapour等人，*Nature* 2015, 521:94-101)。在實施例中，免疫阻抑漿細胞可表現IgA、介白素(IL)-10及PD-L1中之一或多者。在實施例中，藥劑係BCMA CAR表現細胞。

在一些實施例中，本文所述之組合(例如CAR表現細胞(例如CD19 CAR表現細胞)及PD-1抑制劑)係與介白素-15 (IL-15)多肽、介白素-15受體α (IL-15Ra)多肽或IL-15多肽及IL-15Ra多肽二者之組合(例如hetIL-15 (Admune Therapeutics, LLC))組合投與個體。hetIL-15係IL-15及IL-15Ra之異二聚非共價複合體。hetIL-15闡述於例如U.S. 8,124,084、U.S. 2012/0177598、U.S. 2009/0082299、U.S. 2012/0141413及U.S. 2011/0081311中，該等專利以引用方式併入本文中。在實施例中，het-IL-15係經皮下投與。在實施例中，個體患有癌症，例如實體癌症，例如黑色素瘤或結腸癌。在實施例中，個體患有轉移性癌症。

在實施例中，向患有本文所述疾病之個體投與本文所述之組合(例如CAR表現細胞(例如CD19 CAR表現細胞)及PD-1抑制劑)與藥劑(例如細胞毒性或化學治療劑、生物療法(例如抗體(例如單株抗體)或細胞療法)或抑制劑(例如激酶抑制劑))之組合。在實施例中，向個體投與本文所述之CAR表現細胞與細胞毒性劑(例如CPX-351 (Celator Pharmaceuticals)、阿糖胞苷、道諾黴素、沃薩洛辛(vosaroxin) (Sunesis Pharmaceuticals)、沙帕他濱(sapacitabine) (Cyclacel Pharmaceuticals)、伊達比星或米托蒽醌)之組合。CPX-351係包含5:1莫耳比之阿糖胞苷及道諾黴素之脂質體調配物。在實施例中，向個體投與本文所述之CAR表現細胞與低甲基化劑

(例如DNA甲基轉移酶抑制劑，例如阿紮胞苷或地西他濱(decitabine))之組合。在實施例中，向個體投與本文所述之CAR表現細胞與生物療法(例如抗體或細胞療法，例如225Ac-林妥珠單抗(lintuzumab) (Actimab-A; Actinium Pharmaceuticals)、IPH2102 (Innate Pharma/Bristol Myers Squibb)、SGN-CD33A (Seattle Genetics)或吉妥珠單抗奧唑米星(gemtuzumab ozogamicin) (Mylotarg; Pfizer))之組合。SGN-CD33A係包含附接至抗CD33抗體之吡咯并苯并二氮呼二聚體之抗體-藥物偶聯物(ADC)。Actimab-A係經鋼標記之抗CD33抗體(林妥珠單抗)。IPH2102係靶向殺手免疫球蛋白樣受體(KIR)之單株抗體。在實施例中，向個體投與本文所述之CAR表現細胞與FLT3抑制劑(例如索拉菲尼(sorafenib) (Bayer)、米哚妥林(midostaurin) (Novartis)、奎紮替尼(quizartinib) (Daiichi Sankyo)、克萊拉尼(crenolanib) (Arog Pharmaceuticals)、PLX3397 (Daiichi Sankyo)、AKN-028 (Akinion Pharmaceuticals)或ASP2215 (Astellas))之組合。在實施例中，向個體投與本文所述之CAR表現細胞與異檸檬酸去氫酶(IDH)抑制劑(例如AG-221 (Celgene/Agios)或AG-120 (Agios/Celgene))之組合。在實施例中，向個體投與本文所述之CAR表現細胞與細胞週期調節劑(例如polo樣激酶1 (Plk1)之抑制劑，例如伏拉塞替(volasertib) (Boehringer Ingelheim)；或週期蛋白依賴性激酶9 (Cdk9)之抑制劑，例如阿伏昔地(alvocidib) (Tolero Pharmaceuticals/Sanofi Aventis))之組合。在實施例中，向個體投與本文所述之CAR表現細胞與B細胞受體信號傳導網絡抑制劑(例如B細胞淋巴瘤2 (Bcl-2)之抑制劑，例如維尼托克萊克斯(Abbvie/Roche)；或布魯頓酪胺酸激酶(Btk)之抑制劑，例如依魯替尼(Pharmacyclics/Johnson & Johnson

Janssen Pharmaceutical))之組合。在實施例中，向個體投與本文所述之CAR表現細胞與以下各項之組合：M1胺基肽酶抑制劑，例如托舍多特(tosedostat) (CTI BioPharma/Vernalis)；組織蛋白去乙醯酶(HDAC)之抑制劑，例如普西司他(pracinostat) (MEI Pharma)；多激酶抑制劑，例如瑞格色替(rigosertib) (Onconova Therapeutics/Baxter/SymBio)；或肽CXCR4反向激動劑，例如BL-8040 (BioLineRx)。

在另一實施例中，個體在細胞移植(例如同種異體幹細胞移植)之前接受CAR表現細胞(例如本發明組合物)之輸注。在較佳實施例中，CAR表現細胞例如藉由電穿孔編碼CAR之mRNA瞬時表現CAR，其中在輸注供體幹細胞之前終止CAR之表現以避免植入失敗。

一些患者可在投與期間或之後經歷本發明化合物及/或其他抗癌劑之過敏反應；因此，通常投與抗過敏劑以最小化過敏反應之風險。適宜抗過敏劑包括皮質類固醇，例如地塞米松(例如Decadron®)、倍氯米松(beclomethasone) (例如Beclovent®)，氫化可體松(hydrocortisone) (亦稱為可體松、氫化可體松琥珀酸鈉、氫化可體松磷酸鈉且以商標名Ala-Cort®、磷酸氫化可體松、Solu-Cortef®、Hydrocort Acetate®及Lanacort®出售)、普賴蘇濃(以商標名Delta-Cortel®、Orapred®、Pediapred®及Prelone®出售)、普賴松(以商標名Deltasone®、Liquid Red®、Meticorten®及Orasone®出售)、甲基潑尼松龍(methylprednisolone) (亦稱為6-甲基潑尼松龍、乙酸甲基潑尼松龍、甲基潑尼松龍琥珀酸鈉，以商標名Duralone®、Medralone®、Medrol®、M-Prednisol®及Solu-Medrol®出售)；抗組胺，例如苯海拉明(diphenhydramine) (例如Benadryl®)、羥嗪及賽庚啶(cyproheptadine)；

及支氣管擴張劑，例如β腎上腺素能受體激動劑、沙丁胺醇(albuterol) (例如Proventil®)及特布他林(terbutaline) (Brethine®)。

一些患者可在投與本發明化合物及/或其他抗癌劑期間及之後經歷噁心；因此，使用止吐劑來預防噁心(上部胃)及嘔吐。適宜止吐劑包括阿瑞吡坦(aprepitant) (Emend®)、昂丹司瓊(ondansetron) (Zofran®)、鹽酸格拉司瓊(granisetron HCl) (Kytril®)、氯羥去甲安定(lorazepam) (Ativan®)、地塞米松(Decadron®)、丙氯拉嗪(prochlorperazine) (Compazine®)、卡索匹坦(casopitant) (Rezonic®及Zunrisa®)及其組合。

通常開具用以減輕在治療時段期間經歷之疼痛之藥劑以使患者更加舒適。通常使用常見的非處方止痛藥，例如Tylenol®。然而，類鴉片(opioid)止痛藥(例如氫可酮(hydrocodone)/對乙醯胺基酚(paracetamol)或氫可酮/乙醯胺酚(acetaminophen) (例如Vicodin®)、嗎啡(morphine) (例如Astramorph®或Avinza®)、羥考酮(oxycodone) (例如OxyContin®或Percocet®)、鹽酸羥嗎啡酮(oxymorphone hydrochloride) (Opana®)及芬太尼(fentanyl) (例如Duragesic®))亦可用於中度或重度疼痛。

在努力保護正常細胞免受治療毒性並限制器官毒性中，可使用細胞保護劑(例如神經保護劑、自由基清除劑、心臟保護劑、蒽環類外滲物中和劑、營養素及諸如此類)作為輔助療法。適宜細胞保護劑包括阿米福汀(Amifostine) (Ethyol®)、麩醯胺酸、地美司鈉(dimesna) (Tavocept®)、美司鈉(Mesnex®)、右雷佐生(dexrazoxane) (Zinecard®或Totect®)、紮利羅登(xaliproden) (Xaprila®)及甲醯四氫葉酸(亦稱為甲醯四氫葉酸鈣、噬橙菌因子(citrovorum factor)及亞葉酸)。

藉由編號、通用名或商品名來鑑別之活性化合物之結構可自標準綱

要「The Merck Index」之現行版本或自例如國際專利(例如IMS World Publications)等數據庫獲得。

可與本發明化合物組合使用之上文所提及化合物可如業內，例如上文所引用文件中所述來製備及投與。

在一個實施例中，本發明提供醫藥組合物，其包含至少一種本發明化合物(例如本發明化合物)或其醫藥上可接受之鹽以及適於單獨或與其他抗癌劑一起投與人類或動物個體之醫藥上可接受之載劑。

在一個實施例中，本發明提供治療罹患細胞增生性疾病(例如癌症)之人類或動物個體之方法。本發明提供治療需要該治療之人類或動物個體之方法，其包含向個體單獨或與其他抗癌劑組合投與治療有效量之本發明化合物(例如本發明化合物)或其醫藥上可接受之鹽。

具體而言，組合物將調配在一起作為組合治療劑或進行單獨投與。

在組合療法中，本發明化合物及其他抗癌劑可在無特定時間限制下同時、同步或依序投與，其中該投與在患者體內提供治療有效量之兩種化合物。

在較佳實施例中，本發明化合物及其他抗癌劑通常係藉由輸注或以經口方式以任一順序依序投與。投藥方案可端視疾病之階段、患者之身體健康狀況、個別藥物之安全特徵及個別藥物之耐受性以及投與該組合之主治醫師及從業醫師熟知之其他準則而變化。端視用於治療之具體週期，可彼此相隔幾分鐘、幾小時、幾天或甚至幾週投與本發明化合物及其他抗癌劑。另外，週期可包括在治療週期期間較一藥物更經常地投與另一種藥物及每次以不同的劑量投與藥物。

在本發明之另一態樣中，提供包括一或多種本發明化合物及如本文

所揭示之組合伴侶之套組。代表性套組包括(a) 本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽，(b)至少一種組合伴侶，例如如上文所指示，其中該套組可包含包裝插頁或其他標記(包括投與說明書)。

本發明化合物亦可有利地與已知治療方法(例如投與激素或尤其輻射)組合。具體而言，本發明化合物可用作輻射敏化劑，尤其用於治療對輻射療法展現較差敏感性之腫瘤。

在一個實施例中，可向個體投與減輕或改善與投與CAR表現細胞相關之副作用的藥劑。與投與CAR表現細胞相關之副作用包括(但不限於)CRS及嗜血性淋巴組織球血症(HLH) (亦稱為巨噬細胞活化症候群(MAS))。

因此，本文所述之方法可包含向個體投與本文所述之CAR表現細胞且進一步投與管控因用CAR表現細胞治療產生之升高量之可溶性因子的藥劑。在一個實施例中，在個體中升高之可溶性因子係IFN-γ、TNFα、IL-2及IL-6中之一或多者。在實施例中，在個體中升高之因子係IL-1、GM-CSF、IL-10、IL-8、IL-5及弗萊托肯(fraktalkine)中之一或多者。因此，經投與以治療此副作用之藥劑可為中和該等可溶性因子中之一或多者之藥劑。在一個實施例中，中和該等可溶性形式中之一或多者之藥劑係抗體或其抗原結合片段。該等藥劑之實例包括(但不限於)類固醇(例如皮質類固醇)、TNFα抑制劑及IL-6抑制劑。TNFα抑制劑之實例係抗TNFα抗體分子，例如英利昔單抗(infliximab)、阿達木單抗(adalimumab)、聚乙二醇化賽妥珠單抗(certolizumab pegol)及戈利木單抗(golimumab)。TNFα抑制劑之另一實例係融合蛋白，例如依那西普(entanercept)。TNFα之小分子抑制劑包括(但不限於)黃嘌呤衍生物(例如配妥西菲林(pentoxifylline))

及安非他酮(bupropion)。IL-6抑制劑之實例係抗IL-6抗體分子，例如托珠單抗(tocilizumab) (toc)、賽瑞蘆單抗(sarilumab)、依斯利莫單抗(elsilimomab)、CNTO 328、ALD518/BMS-945429、CNTO 136、CPSI-2364、CDP6038、VX30、ARGX-109、FE301及FM101。在一個實施例中，抗IL-6抗體分子係托珠單抗。基於IL-1R之抑制劑之實例係阿那白滯素(anakinra)。

在一些實施例中，向個體投與皮質類固醇，例如尤其甲基普賴蘇濃、氫化可體松。

在一些實施例中，向個體投與血管加壓劑，例如去甲腎上腺素、多巴胺、苯福林(phenylephrine)、腎上腺素、抗利尿激素或其組合。

在實施例中，可向個體投與退熱劑。在實施例中，可向個體投與止痛劑。

在一個實施例中，可向個體進一步投與增強CAR表現細胞之活性或適合度之藥劑。舉例而言，在一個實施例中，藥劑可為抑制調節或調控(例如抑制) T細胞功能之分子之藥劑。在一些實施例中，調節或調控T細胞功能之分子係抑制性分子。在一些實施例中，抑制性分子(例如程式化死亡1 (PD-1)或PD-1配體(PD-L1))可降低CAR表現細胞引起免疫效應物反應之能力。抑制性分子之實例包括PD-1、PD-L1、CTLA4、TIM3、CEACAM (例如CEACAM-1、CEACAM-3及/或CEACAM-5)、LAG3、VISTA、BTLA、TIGIT、LAIR1、CD160、2B4、CD80、CD86、B7-H3 (CD276)、B7-H4 (VTCN1)、HVEM (TNFRSF14或CD270)、KIR、A2aR、I類MHC、II類MHC、GAL9、腺苷及TGF β。抑制調節或調控(例如抑制) T細胞功能之分子(例如藉由在DNA、RNA或蛋白質層級上抑制)

可最佳化CAR表現細胞性能。在實施例中，可使用藥劑(例如抑制性核酸，例如抑制性核酸，例如抑制性核酸，例如dsRNA，例如siRNA或shRNA、成簇規律間隔之短迴文重複(CRISPR)、轉錄活化劑樣效應物核酸酶(TALEN)或鋅指核酸內切酶(ZFN)，例如如本文所述)來抑制抑制性分子在CAR表現細胞中之表現。在實施例中，抑制劑係shRNA。

在實施例中，調節或調控(例如抑制) T細胞功能之藥劑在CAR表現細胞內被抑制。在該等實施例中，抑制調節或調控(例如抑制) T細胞功能之分子之表現的dsRNA分子與編碼CAR組分(例如所有組分)之核酸相關。在實施例中，使編碼抑制調節或調控(例如抑制) T細胞功能之分子之表現的dsRNA分子之核酸分子可操作地連接至啟動子(例如H1-或U6源啟動子)，使得抑制調節或調控(例如抑制) T細胞功能之分子之表現的dsRNA分子表現，例如在CAR表現細胞內表現。參見例如Tiscornia G.,「Development of Lentiviral Vectors Expressing siRNA」，第3章，***Gene Transfer: Delivery and Expression of DNA and RNA*** (Friedmann及Rossi編輯). Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY, USA, 2007；Brummelkamp TR等人(2002) *Science* 296: 550-553；Miyagishi M等人(2002) *Nat. Biotechnol.* 19: 497-500。在實施例中，編碼抑制調節或調控(例如抑制) T細胞功能之分子之表現的dsRNA分子之核酸分子存在於包含編碼CAR組分(例如所有組分)之核酸分子之相同載體(例如慢病毒載體)上。在該實施例中，編碼抑制調節或調控(例如抑制) T細胞功能之分子之表現的dsRNA分子之核酸分子位於載體(例如慢病毒載體)上編碼CAR組分(例如所有組分)之核酸的5'或3'。編碼抑制調節或調控(例如抑制) T細胞功能之分子之表現的dsRNA分子之核酸分子可在與編碼CAR組分(例

如所有組分)之核酸相同或不同之方向上轉錄。在實施例中，編碼抑制調節或調控(例如抑制) T細胞功能之分子之表現的dsRNA分子之核酸分子存在於除包含編碼CAR組分(例如所有組分)之核酸分子之載體外的載體上。在實施例中，編碼抑制調節或調控(例如抑制) T細胞功能之分子之表現的dsRNA分子之核酸分子在CAR表現細胞內瞬時表現。在實施例中，編碼抑制調節或調控(例如抑制) T細胞功能之分子之表現的dsRNA分子之核酸分子穩定整合至CAR表現細胞之基因體中。利用抑制調節或調控(例如抑制) T細胞功能之分子之表現的dsRNA分子表現CAR組分(例如所有組分)之實例性載體之構形提供於例如於2014年12月19日提出申請之國際公開案WO2015/090230之圖47中，該公開案以引用方式併入本文中。

使用檢查點分子抑制劑之組合療法

在一個實施例中，調節或調控(例如抑制) T細胞功能之藥劑可為例如結合至抑制性分子之抗體或抗體片段。舉例而言，藥劑可為結合至PD-1、PD-L1、PD-L2或CTLA4之抗體或抗體片段(例如伊匹單抗(ipilimumab，亦稱為MDX-010及MDX-101，且以Yervoy®出售; Bristol-Myers Squibb；曲美木單抗(Tremelimumab，自Pfizer購得之IgG2單株抗體，之前稱為替西木單抗(ticilimumab)、CP-675,206)。)。在實施例中，藥劑係結合至TIM3之抗體或抗體片段。在實施例中，藥劑係結合至LAG3之抗體或抗體片段。在實施例中，藥劑係結合至PD-L1之抗體或抗體片段。

PD-1更詳細闡述於上文中。已展示，PD1之兩個配體PD-L1及PD-L2在結合至PD1時下調T細胞活化(Freeman等人，2000 J Exp Med 192:1027-34；Latchman等人，2001 Nat Immunol 2:261-8；Carter等

人，2002 Eur J Immunol 32:634-43)。PD-L1在人類癌症中較為豐富(Dong等人，2003 J Mol Med 81:281-7；Blank等人，2005 Cancer Immunol. Immunother 54:307-314；Konishi等人，2004 Clin Cancer Res 10:5094)。免疫阻抑可藉由抑制PD1與PD-L1之局部相互作用來逆轉。術語「程式化死亡配體1」或「PD-L1」包括同種型、哺乳動物(例如人類)PD-L1、人類PD-L1之物種同系物及包含至少一個與PD-L1之共同表位之類似物。PD-L1 (例如人類PD-1)之胺基酸序列為業內已知，例如Dong等人(1999) *Nat Med.* 5(12):1365-9；Freeman等人(2000) *J Exp Med.* 192(7):1027-34)。

例如PD-L1及PD-L2之抗體、抗體片段及其他抑制劑(例如小分子；多肽，例如融合蛋白；或抑制性核酸；例如siRNA或shRNA抑制劑)可在業內獲得且可與本文所述之CAR (例如CD19 CAR) (例如及PD-1抑制劑)組合使用。MEDI4736 (Medimmune)係結合至PDL1且抑制配體與PD1之相互作用之人類單株抗體。

在一個實施例中，抗PD-L1抗體係如於2016年4月21日公開之標題為「Antibody Molecules to PD-L1 and Uses Thereof」之US 2016/0108123中所揭示之抗PD-L1抗體分子，該專利係全文以引用方式併入本文中。

在一些實施例中，抗PD-L1抗體係MSB0010718C。MSB0010718C(亦稱為A09-246-2; Merck Serono或阿維魯單抗(avelumab))係結合至PD-L1之單株抗體。實例性人類化抗PD-L1抗體揭示於WO2013/079174 (其以引用方式併入本文中)中，且具有本文所揭示之序列(或與其實質上一致或相似之序列，例如與指定序列至少85%、90%、95%或更高一致之序列)。

MDPL3280A (Genentech / Roche)係結合至PD-L1之人類Fc最佳化

IgG1單株抗體。針對PD-L1之MDPL3280A (亦稱為阿替珠單抗)及其他人類單株抗體揭示於美國專利第7,943,743號及美國公開案第20120039906號中，該等專利以引用方式併入本文中。

在一個實施例中，抗PD-L1抗體分子包含阿替珠單抗之一或多個CDR序列(或全部所有CDR序列)、重鏈或輕鏈可變區序列或重鏈或輕鏈序列。在實施例中，阿替珠單抗係與CAR組合投與

在實施例中，CAR療法(例如CAR表現細胞(例如CD19 CAR表現細胞))可與抗PDL1抗體(例如阿替珠單抗)組合使用來治療患有淋巴瘤(例如DLBCL)之個體。在一些實施例中，個體患有DLBCL (例如r/r DLBCL)，且已具有先前抗CD20及蒽環療法。在一些實施例中，阿替珠單抗可與CAR療法(例如CD19 CAR表現細胞)之投與同步、在其之前或之後投與。在一些實施例中，阿替珠單抗係與CAR療法(例如CD19 CAR表現細胞)同步投與。在一些實施例中，阿替珠單抗係以每3週1200 mg (例如1000 mg、1200 mg、1500 mg或2000 mg)之劑量投與至少一次(例如一次、兩次、三次、四次、五次、六次或更多次)。在一些實施例中，阿替珠單抗係以每3週1200 mg之劑量投與四次。

其他抗PD-L1結合劑包括YW243.55.S70 (重鏈及輕鏈可變區展示於WO2010/077634中之SEQ ID NO: 20及21中)及MDX-1105 (亦稱為BMS-936559，及例如WO2007/005874中所揭示之抗PD-L1結合劑)。AMP-224 (B7-DCIg; Amplimmune；例如WO2010/027827及WO2011/066342中所揭示)係阻斷PD1與B7-H1之間之相互作用的PD-L2 Fc融合物可溶性受體。RNAi劑之實例包括長dsRNA、siRNA、shRNA及微小RNA。本文所述之抑制性核酸包括(但不限於)適配體、嗎啉基、核酶及核酸序列，例如

包含或編碼長dsRNA、siRNA、shRNA或微小RNA之質體或載體。

TIM3 (T細胞免疫球蛋白-3)尤其在分泌IFN-g之CD4+ T輔助1及CD8+ T細胞毒性1細胞中亦負調控T細胞功能且在T細胞耗竭方面起關鍵作用。抑制TIM3與其配體(例如半乳糖凝集素-9 (Gal9)、磷脂醯絲胺酸(PS)及HMGB1)之間之相互作用可增加免疫反應。TIM3及其配體之抗體、抗體片段及其他抑制劑可在業內獲得且可與本文所述之CAR (例如CD19 CAR)組合使用。舉例而言，靶向TIM3之抗體、抗體片段、小分子或肽抑制劑結合至TIM3之IgV結構域以抑制與其配體之相互作用。抑制TIM3之抗體及肽揭示於WO2013/006490及US20100247521中。其他抗TIM3抗體包括RMT3-23之人類化形式(揭示於Ngiow等人，2011, Cancer Res, 71:3540-3551中)及純系8B.2C12 (揭示於Monney等人，2002, Nature, 415:536-541中)。抑制TIM3及PD-1之雙特異性抗體揭示於US20130156774中。

在一個實施例中，抗TIM3抗體或其片段係如標題為「Antibody Molecules to TIM3 and Uses Thereof」之US 2015/0218274中所述之抗TIM3抗體分子，該專利係全文以引用方式併入本文中。在一個實施例中，抗TIM3抗體分子包括至少一個、兩個、三個、四個、五個或六個CDR (或全部所有CDR)，其來自選自以下中之任一者之抗體之重鏈及輕鏈可變區：ABTIM3、ABTIM3-hum01、ABTIM3-hum02、ABTIM3-hum03、ABTIM3-hum04、ABTIM3-hum05、ABTIM3-hum06、ABTIM3-hum07、ABTIM3-hum08、ABTIM3-hum09、ABTIM3-hum10、ABTIM3-hum11、ABTIM3-hum12、ABTIM3-hum13、ABTIM3-hum14、ABTIM3-hum15、ABTIM3-hum16、ABTIM3-

hum17、ABTIM3-hum18、ABTIM3-hum19、ABTIM3-hum20、ABTIM3-hum21、ABTIM3-hum22、ABTIM3-hum23；或如US 2015/0218274之表1-4中所述；或由表1-4中之核苷酸序列編碼；或與上述序列中之任一者實質上一致(例如至少80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%或更高一致)之序列，或密切相關之CDR，例如一致或具有至少一個胺基酸變化，但不超過兩個、三個或四個變化(例如取代、缺失或插入，例如保守取代)之CDR。

在另一實施例中，抗TIM3抗體分子包含至少一個、兩個、三個或四個可變區，其來自本文所述抗體，例如選自以下中之任一者之抗體：ABTIM3、ABTIM3-hum01、ABTIM3-hum02、ABTIM3-hum03、ABTIM3-hum04、ABTIM3-hum05、ABTIM3-hum06、ABTIM3-hum07、ABTIM3-hum08、ABTIM3-hum09、ABTIM3-hum10、ABTIM3-hum11、ABTIM3-hum12、ABTIM3-hum13、ABTIM3-hum14、ABTIM3-hum15、ABTIM3-hum16、ABTIM3-hum17、ABTIM3-hum18、ABTIM3-hum19、ABTIM3-hum20、ABTIM3-hum21、ABTIM3-hum22、ABTIM3-hum23；或如US 2015/0218274之表1-4中所述；或由表1-4中之核苷酸序列編碼；或與上述序列中之任一者實質上一致(例如至少80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%或更高一致)之序列。

在其他實施例中，增強CAR表現細胞之活性之藥劑係CEACAM抑制劑(例如CEACAM-1、CEACAM-3及/或CEACAM-5抑制劑)。在一個實施例中，CEACAM之抑制劑係抗CEACAM抗體分子。實例性抗CEACAM-1抗體闡述於WO 2010/125571、WO 2013/082366、WO 2014/059251及

WO 2014/022332中，例如單株抗體34B1、26H7及5F4；或其重組形式，如例如US 2004/0047858、US 7,132,255及WO 99/052552中所述。在其他實施例中，抗CEACAM抗體結合至CEACAM-5，如例如Zheng等人，*PLoS One*. 2010年9月2日;5(9). pii: e12529 (DOI:10:1371/journal.pone.0021146)中所述，或與CEACAM-1及CEACAM-5交叉反應，如例如WO 2013/054331及US 2014/0271618中所述。

不期望受限於理論，人們認為癌胚抗原細胞黏著分子(CEACAM) (例如CEACAM-1及CEACAM-5)至少部分地調介抗腫瘤免疫反應之抑制(參見例如Markel等人，*J Immunol*. 2002 Mar 15;168(6):2803-10；Markel等人，*J Immunol*. 2006年11月1日;177(9):6062-71；Markel等人，*Immunology*. 2009年2月;126(2):186-200；Markel等人，*Cancer Immunol Immunother*. 2010年2月;59(2):215-30；Ortenberg等人，*Mol Cancer Ther*. 2012年6月;11(6):1300-10；Stern等人，*J Immunol*. 2005年6月1日;174(11):6692-701；Zheng等人，*PLoS One*. 2010年9月2日;5(9). pii: e12529)。舉例而言，CEACAM-1已闡述為TIM-3之異嗜性配體且在TIM-3介導之T細胞耐受及耗竭中起作用(參見例如WO 2014/022332；Huang等人(2014) *Nature* doi:10.1038/nature13848)。在實施例中，已展示在異種移植物結腸直腸癌模型中，共阻斷CEACAM-1及TIM-3會增強抗腫瘤免疫反應(參見例如WO 2014/022332；Huang等人(2014)，上文文獻)。在其他實施例中，共阻斷CEACAM-1及PD-1會降低T細胞耐受，如例如WO 2014/059251中所述。因此，CEACAM抑制劑可與本文所述之其他免疫調節劑(例如抗PD-1及/或抗TIM-3抑制劑)一起使用來增強針對癌症(例如黑

色素瘤、肺癌(例如NSCLC)、膀胱癌、結腸癌、卵巢癌及如本文所述之其他癌症)之免疫反應。

LAG3 (淋巴球活化基因-3或CD223)係在活化T細胞及B細胞上表現之細胞表面分子，已展示其在CD8+ T細胞耗竭中起作用。LAG3及其配體之抗體、抗體片段及其他抑制劑可在業內獲得且可與本文所述之CAR (例如CD19 CAR)組合使用。舉例而言，BMS-986016 (Bristol-Myers Squib)係靶向LAG3之單株抗體。IMP701 (Immutep)係拮抗劑LAG3抗體，且IMP731 (Immutep及GlaxoSmithKline)係清除LAG3抗體。其他LAG3抑制劑包括IMP321 (Immutep)，其係結合至II類MHC分子且活化抗原呈遞細胞(APC)之LAG3及Ig之可溶性部分的重組融合蛋白。其他抗體揭示於例如WO2010/019570中。

在一個實施例中，抗LAG3抗體或其片段係如標題為「Antibody Molecules to LAG3 and Uses Thereof」之US 2015/0259420中所述之抗LAG3抗體分子，該專利係全文以引用方式併入本文中。在一個實施例中，抗LAG3抗體分子包括至少一個、兩個、三個、四個、五個或六個CDR (或全部所有CDR)，其來自選自以下中之任一者之抗體之重鏈及輕鏈可變區：BAP050-hum01、BAP050-hum02、BAP050-hum03、BAP050-hum04、BAP050-hum05、BAP050-hum06、BAP050-hum07、BAP050-hum08、BAP050-hum09、BAP050-hum10、BAP050-hum11、BAP050-hum12、BAP050-hum13、BAP050-hum14、BAP050-hum15、BAP050-hum16、BAP050-hum17、BAP050-hum18、BAP050-hum19、BAP050-hum20、huBAP050(Ser) (例如BAP050-hum01-Ser、BAP050-hum02-Ser、BAP050-hum03-Ser、BAP050-hum04-Ser、BAP050-

hum05-Ser、BAP050-hum06-Ser、BAP050-hum07-Ser、BAP050-hum08-Ser、BAP050-hum09-Ser、BAP050-hum10-Ser、BAP050-hum11-Ser、BAP050-hum12-Ser、BAP050-hum13-Ser、BAP050-hum14-Ser、BAP050-hum15-Ser、BAP050-hum18-Ser、BAP050-hum19-Ser或BAP050-hum20-Ser)、BAP050-純系-F、BAP050-純系-G、BAP050-純系-H、BAP050-純系-I或BAP050-純系-J；或如US 2015/0259420之表1中所述；或由表1中之核苷酸序列編碼；或與上述序列中之任一者實質上一致(例如至少80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%或更高一致)之序列，或密切相關之CDR，例如一致或具有至少一個胺基酸變化，但不超過兩個、三個或四個變化(例如取代、缺失或插入，例如保守取代)之CDR。

在另一實施例中，抗LAG3抗體分子包含至少一個、兩個、三個或四個可變區，其來自本文所述抗體，例如選自以下中之任一者之抗體：BAP050-hum01、BAP050-hum02、BAP050-hum03、BAP050-hum04、BAP050-hum05、BAP050-hum06、BAP050-hum07、BAP050-hum08、BAP050-hum09、BAP050-hum10、BAP050-hum11、BAP050-hum12、BAP050-hum13、BAP050-hum14、BAP050-hum15、BAP050-hum16、BAP050-hum17、BAP050-hum18、BAP050-hum19、BAP050-hum20、huBAP050(Ser)(例如BAP050-hum01-Ser、BAP050-hum02-Ser、BAP050-hum03-Ser、BAP050-hum04-Ser、BAP050-hum05-Ser、BAP050-hum06-Ser、BAP050-hum07-Ser、BAP050-hum08-Ser、BAP050-hum09-Ser、BAP050-hum10-Ser、BAP050-hum11-Ser、BAP050-hum12-Ser、BAP050-hum13-Ser、BAP050-hum14-Ser、

BAP050-hum15-Ser 、 BAP050-hum18-Ser 、 BAP050-hum19-Ser 或 BAP050-hum20-Ser)、BAP050-純系-F、BAP050-純系-G、BAP050-純系-H、BAP050-純系-I或BAP050-純系-J；或如US 2015/0259420之表1中所述；或由表1中之核苷酸序列編碼；或與上述序列中之任一者實質上一致(例如至少80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%或更高一致)之序列。

在一些實施例中，增強CAR表現細胞之活性之藥劑可為例如包含第一結構域及第二結構域之融合蛋白，其中第一結構域係抑制性分子或其片段，且第二結構域係與正信號相關之多肽，例如包含如本文所述之細胞內信號傳導結構域之多肽。在一些實施例中，與正信號相關之多肽可包括CD28、CD27、ICOS之共刺激結構域，例如CD28、CD27及/或ICOS之細胞內信號傳導結構域，及/或例如本文所述之例如CD3ζ之初級信號傳導結構域。在一個實施例中，融合蛋白係由表現CAR之相同細胞表現。在另一實施例中，融合蛋白係由不表現本發明CAR之細胞(例如T細胞)表現。

在實施例中，向個體投與其他藥劑(與本文所述之CAR表現細胞及PD-1抑制劑之其他組合)，其中其他藥劑係抑制性分子(例如檢查點分子，例如PD-1 、 PD-L1 、 CTLA4 、 TIM3 、 CEACAM (例如CEACAM-1 、 CEACAM-3 及 / 或 CEACAM-5) 、 LAG3 、 VISTA 、 BTLA 、 TIGIT 、 LAIR1 、 CD160 、 2B4 、 CD80 、 CD86 、 B7-H3 (CD276) 、 B7-H4 (VTCN1)、HVEM (TNFRSF14或CD270)、KIR、A2aR、I類MHC、II類MHC、GAL9、腺苷或TGF β)之抑制劑。在實施例中，其他藥劑係PD-L1之抑制劑，例如FAZ053 (hIgG4人類化抗PD-L1單株抗體)、MPDL3280A、德瓦魯單抗(DEMI-4736)、阿維魯單抗(MSB-0010718C)

或BMS-936559。在實施例中，其他藥劑係PD-1之其他抑制劑，例如派姆單抗、尼沃魯單抗、PDR001、MEDI-0680 (AMP-514)、AMP-224、REGN-2810或BGB-A317。在實施例中，其他藥劑係CTLA-4之抑制劑，例如伊匹單抗。在實施例中，其他藥劑係LAG-3之抑制劑，例如LAG525 (hIgG4人類化抗LAG-3單株抗體)。在實施例中，其他藥劑係TIM-3之抑制劑，例如MBG453 (hIgG4人類化抗TIM-3單株抗體)。在實施例中，其他藥劑係酶B-Raf之抑制劑，例如達拉菲尼(dabrafenib，GSK2118436；*N*-{3-[5-(2-胺基嘧啶-4-基)-2-第三丁基-1,3-噻唑-4-基]-2-氟苯基}-2,6-二氟苯磺醯胺)。在實施例中，其他藥劑係MEK1及/或MEK2之抑制劑，例如曲美替尼(trametinib) (*N*-(3-{3-環丙基-5-[(2-氟-4-碘苯基)胺基]-6,8-二甲基-2,4,7-三側氧基-3,4,6,7-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-1(2*H*)-基}苯基)乙醯胺)。在實施例中，其他藥劑包含達拉菲尼及曲美替尼。在實施例中，其他藥劑係GITR之抑制劑，例如GWN323。在實施例中，其他藥劑係STING (干擾素基因之刺激物)之激動劑，例如MIW815。在實施例中，其他藥劑係IL-15激動劑，例如NIZ985。在實施例中，其他藥劑係腺苷受體之抑制劑，例如NIR178。在實施例中，其他藥劑係巨噬細胞群落刺激因子(CSF-1)之抑制劑，例如MCS110。在實施例中，其他藥劑係cMet之抑制劑，例如INC280。在實施例中，其他藥劑係porcupine (PORCN)之抑制劑，例如WNT974。在實施例中，其他藥劑係組織蛋白去乙醯酶抑制劑，例如帕比司他(panobinost)。在實施例中，其他藥劑係mTOR抑制劑，例如依維莫司。在實施例中，其他藥劑係半胱天冬酶(SMAC)模擬物之第二粒線體源活化劑及/或IAP (細胞凋亡蛋白抑制劑)蛋白家族之抑制劑，例如LCL161。在實施例中，其他藥劑係表皮生長因子受體(EGFR)之

抑制劑，例如EGF816。在實施例中，其他藥劑係IL-17之抑制劑，例如CJM112。在實施例中，其他藥劑係IL-1β之抑制劑，例如ILARIS。

在一個實施例中，增強本文所述CAR表現細胞之活性之藥劑係miR-17-92。

在一個實施例中，增強本文所述CAR之活性之藥劑係細胞介素。細胞介素具有與T細胞擴增、分化、存活及穩態相關之重要功能。可向接受本文所述之CAR表現細胞之個體投與之細胞介素包括：IL-2、IL-4、IL-7、IL-9、IL-15、IL-18及IL-21或其組合。在較佳實施例中，所投與細胞介素係IL-7、IL-15或IL-21或其組合。細胞介素可以每天一次或每天一次以上(例如每天兩次、每天三次或每天四次)來投與。細胞介素可持續投與1天以上，例如細胞介素可持續投與2天、3天、4天、5天、6天、1週、2週、3週或4週。舉例而言，細胞介素係以每天一次持續7天來投與。

在實施例中，細胞介素係與本文所述之組合(例如CAR表現細胞(例如CD19 CAR表現細胞)及PD-1抑制劑)組合投與。細胞介素可與CAR表現細胞同時或同步投與，例如在同一天投與。細胞介素可在同一醫藥組合物中製備為CAR表現細胞，或可在單獨醫藥組合物中製備。或者，細胞介素可在投與CAR表現細胞後不久(例如投與CAR表現T細胞後1天、2天、3天、4天、5天、6天或7天)投與。在進行一天以上之投藥方案中投與細胞介素之實施例中，細胞介素投藥方案之第一天可與CAR表現細胞之投與在同一天，或細胞介素投藥方案之第一天可為投與CAR表現T細胞後1天、2天、3天、4天、5天、6天或7天。在一個實施例中，在第一天時，向個體投與CAR表現細胞，且在第二天時，每天一次持續後續7天投與細胞介素。在較佳實施例中，欲與CAR表現細胞組合投與之細胞介素係IL-7、

IL-15及/或IL-21。

在其他實施例中，細胞介素係在投與CAR表現細胞後之時間段投與，例如在投與CAR表現細胞後至少2週、3週、4週、6週、8週、10週、12週、4個月、5個月、6個月、7個月、8個月、9個月、10個月、11個月或1年或更長時間段投與。在一個實施例中，細胞介素係在評價個體對CAR表現細胞之反應後來投與。舉例而言，根據本文所述之劑量及方案向個體投與CAR表現細胞。在投與CAR表現細胞後2週、3週、4週、6週、8週、10週、12週、4個月、5個月、6個月、7個月、8個月、9個月、10個月、11個月或1年或更長時間段，利用本文所述之任一方法評價個體對CART療法之反應，包括腫瘤生長之抑制、循環腫瘤細胞之減少或腫瘤消退。可向對CAR表現細胞療法不展現充分反應之個體投與細胞介素。向對CAR表現細胞療法具有次最佳反應之個體投與細胞介素會改良CAR表現細胞之效能或抗腫瘤活性。在較佳實施例中，在投與CAR表現細胞後投與之細胞介素係IL-7。

與低劑量之mTOR抑制劑之組合

在一個實施例中，本文所述之組合(例如CAR表現細胞(例如CD19 CAR表現細胞)及PD-1抑制劑)係與低免疫增強劑量之mTOR抑制劑組合投與。

在另一實施例中，例如與未經處理之CAR表現細胞或未經治療之個體相比，投與低免疫增強劑量之mTOR抑制劑可增加或延長例如培養物或個體中CAR表現細胞之增殖。在實施例中，增加的增殖與CAR表現細胞數之增多相關。用於量測增加的或延長的增殖之方法闡述於本文實例中。在另一實施例中，例如與未經處理之CAR表現細胞或未經治療之個體相

比，投與低免疫增強劑量之mTOR抑制劑可增加例如培養物或個體中CAR表現細胞對癌細胞之殺死。在實施例中，增加的癌細胞殺死與腫瘤體積之減小相關。

在一個實施例中，表現CAR分子(例如本文所述之CAR分子)之細胞係與低免疫增強劑量之mTOR抑制劑(例如異位性mTOR抑制劑(例如RAD001)或催化mTOR抑制劑)組合投與。舉例而言，投與低免疫增強劑量之mTOR抑制劑可在投與本文所述之CAR表現細胞之前開始；在投與本文所述之CAR表現細胞之前結束；與投與本文所述之CAR表現細胞同時開始；與投與本文所述之CAR表現細胞重疊；或在投與本文所述之CAR表現細胞之後繼續。

或者或另外，投與低免疫增強劑量之mTOR抑制劑可最佳化欲經改造以表現本文所述之CAR分子之免疫效應細胞。在該等實施例中，投與低免疫增強劑量之mTOR抑制劑(例如異位性抑制劑(例如RAD001)或催化抑制劑)係在自個體收穫欲經改造以表現本文所述之CAR分子之免疫效應細胞(例如T細胞或NK細胞)之前開始或結束。

在另一實施例中，欲經改造以表現本文所述之CAR分子之免疫效應細胞(例如T細胞或NK細胞，例如在自個體收穫後)或CAR表現免疫效應細胞(例如T細胞或NK細胞，例如在投與個體之前)可在低免疫增強劑量之mTOR抑制劑存在下進行培養。

如本文所用之術語「mTOR抑制劑」係指抑制細胞中之mTOR激酶之化合物或其配體或醫藥上可接受之鹽。在實施例中，mTOR抑制劑係異位性抑制劑。在實施例中，mTOR抑制劑係催化抑制劑。

異位性mTOR抑制劑包括中性三環化合物雷帕黴素(西羅莫司

(sirolimus))；雷帕黴素相關化合物，其為與雷帕黴素具有結構及功能相似性之化合物，包括例如抑制mTOR活性之雷帕黴素衍生物、雷帕黴素類似物(rapamycin analog) (亦稱為雷帕黴素類似物(rapalog))及其他巨環內酯化合物。

雷帕黴素係已知由吸水鏈黴菌(Streptomyces hygroscopicus)產生之巨環內酯抗生素。

其他適宜雷帕黴素類似物包括(但不限於) RAD001 (原本稱為依維莫司 (Afinitor®))，具有化學名稱(1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28E,30S,32S,35R)-1,18-二羥基-12-{(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-羥基乙氧基)-3-甲氧基環己基]-1-甲基乙基}-19,30-二甲氧基-15,17,21,23,29,35-六甲基-11,36-二氧雜-4-氮雜-三環[30.3.1.04,9]三十六-16,24,26,28-四烯-2,3,10,14,20-戊酮；西羅莫司(雷帕黴素、AY-22989)；40-[3-羥基-2-(羥基甲基)-2-甲基丙酸酯]-雷帕黴素(亦稱為替西羅莫司或CCI-779)；及瑞達福羅莫司(AP-23573/MK-8669)。異位性mTor抑制劑之其他實例包括如US2005/0101624中所述之咗他莫司(zotarolimus) (ABT578)及優米莫司(umirolimus)，該專利之內容以引用方式併入本文中。其他適宜mTOR抑制劑闡述於2015年3月13日提出申請之國際公開案WO2015/142675之第946至964段頁中，該公開案係全文以引用方式併入本文中。低免疫增強劑量之mTOR抑制劑、與低劑量之mTOR抑制劑相關之適宜mTOR抑制程度、用於檢測mTOR抑制程度之方法及其適宜醫藥組合物進一步闡述於2015年3月13日提出申請之國際公開案WO2015/142675之第936至945段及第965至1003段中，該公開案係全文以引用方式併入本文中。

細胞介素釋放症候群(CRS)

細胞介素釋放症候群(CRS)係潛在危及生命之細胞介素相關之毒性，其可因癌症免疫療法，例如癌症抗體療法或T細胞免疫療法(例如CAR T細胞)而出現。CRS源自大量淋巴球及/或骨髓細胞在活化時釋放發炎細胞介素時之高度免疫活化。CRS之嚴重程度及症狀發作之時刻可端視免疫細胞活化之數量級、所投與療法之類型及/或個體腫瘤負荷之程度而變化。在用於癌症之T細胞療法情形下，症狀發作通常係在投與T細胞療法後數天至數週，例如在存在峰值活體內T細胞擴增時。參見例如Lee等人，Blood. 124.2(2014): 188-95。

CRS之症狀可包括神經毒性、散播性血管內凝血、心臟功能障礙、成人呼吸窘迫症候群、腎衰竭及/或肝衰竭。舉例而言，CRS之症狀包括高熱、噁心、瞬時低血壓、低氧及諸如此類。CRS可包括臨床全身體徵及症狀，例如發熱、疲勞、厭食症、肌痛、關節痛、噁心、嘔吐及頭痛。CRS可包括臨床皮膚體徵及症狀，例如疹。CRS可包括臨床胃腸體徵及症狀，例如噁心、嘔吐及腹瀉。CRS可包括臨床呼吸體徵及症狀，例如呼吸急促及低氧血症。CRS可包括臨床心血管體徵及症狀，例如心動過速、脈壓寬、低血壓、心搏出量增加(早期)及心搏出量潛在減少(晚期)。CRS可包括臨床凝血體徵及症狀，例如d-二聚體升高、具或不具出血症之低纖維蛋白原血症。CRS可包括臨床腎體徵及症狀，例如氮質血症。CRS可包括臨床肝體徵及症狀，例如轉胺酶炎及高膽紅素血症。CRS可包括臨床神經體徵及症狀，例如頭痛、精神狀態改變、意識錯亂、譫妄、喚詞困難或弗蘭克失語症(frank aphasia)、幻覺、顫抖、癡呆、步態改變及癲癇發作。

人們認為IL-6係CRS毒性之調介劑。例如參見上文。高IL-6含量可起

始促發炎IL-6信號傳導級聯，引起一或多種CRS症狀。在一些情形下，C-反應蛋白(CRP) (由肝例如因應IL-6產生之生物分子)之含量可為IL-6活性之量度。在一些情形下，CRP含量在CRS期間可增加若干倍(例如若干log)。CRP含量可使用本文所述之方法及/或業內可獲得之標準方法量測。

CRS評級

在一些實施例中，CRS之嚴重程度可如下分級為1-5。1-3級為小於重度CRS。4-5級為重度CRS。對於1級CRS，僅需對症治療(例如噁心、發熱、疲勞、肌痛、不舒服、頭痛)且症狀並不危及生命。對於2級CRS，症狀需要適度介入且通常對適度介入有反應。患有2級CRS之個體罹患對輸液或一種低劑量血管加壓劑有反應之低血壓；或其罹患對低流量氧(<40%氧)有反應之2級器官毒性或輕度呼吸症狀。在3級CRS個體中，低血壓通常無法藉由輸液療法或一種低劑量血管加壓劑來逆轉。該等個體通常不僅需要低流量氧且具有3級器官毒性(例如腎或心臟功能障礙或凝血病變)及/或4級轉胺酶炎。3級CRS個體需要更多攻擊性介入，例如40%或更高之氧、高劑量血管加壓劑及/或多種血管加壓劑。4級CRS個體患有直接危及生命之症狀，包括4級器官毒性或需要機械通風。4級CRS個體通常未患轉胺酶炎。在5級CRS個體中，毒性引起死亡。舉例而言，用於對CRS評級之準則於本文中以**表A**提供。除非另外規定，否則如本文所用之CRS係指依照**表A**準則之CRS。

表A：CRS評級

Gr1	僅支持性護理
Gr2	IV療法 +/- 住院。
Gr3	需要IV輸液或低劑量血管活性藥物之低血壓或需要氧、CPAP或BIPAP之低氧血症。

Gr4	需要高劑量血管活性藥物之低血壓或需要機械通風之低氧血症。
Gr 5	死亡

CRS療法

用於CRS之療法包括IL-6抑制劑或IL-6受體(IL-6R)抑制劑(例如托珠單抗或司妥昔單抗(siltuximab))、sgp130阻斷劑、血管活性藥劑、皮質類固醇、免疫阻抑劑及機械通風。用於CRS之實例性療法闡述於國際申請案WO2014011984中，該申請案以引用方式併入本文中。

托珠單抗係人類化免疫球蛋白G1κ抗人類IL-6R單株抗體。例如參見上文。托珠單抗阻斷IL-6與可溶性及膜結合IL-6受體(IL-6R)之結合且因此係古典及反式-IL-6信號傳導之抑制劑。在實施例中，托珠單抗係以約4-12 mg/kg，例如約4-8 mg/kg (對於成人)及約8-12 mg/kg (對於小兒個體)之劑量投與，例如在1小時時程內投與。

在一些實施例中，CRS治療劑係IL-6信號傳導之抑制劑，例如IL-6或IL-6受體之抑制劑。在一個實施例中，抑制劑係抗IL-6抗體，例如抗IL-6嵌合單株抗體，例如司妥昔單抗。在其他實施例中，抑制劑包含能夠阻斷IL-6信號傳導之可溶性gp130或其片段。在一些實施例中，sgp130或其片段融合至異源結構域，例如Fc結構域，例如係gp130-Fc融合蛋白，例如FE301。在實施例中，IL-6信號傳導之抑制劑包含抗體，例如針對IL-6受體之抗體，例如賽瑞蘆單抗、奧洛珠單抗(olokizumab) (CDP6038)、艾西莫單抗(elsilimomab)、西盧卡單抗(sirukumab) (CNTO 136)、ALD518/BMS-945429、ARGX-109或FM101。在一些實施例中，IL-6信號傳導之抑制劑包含諸如CPSI-2364等小分子。

實例性血管活性藥劑包括(但不限於)血管收縮肽-11、內皮素-1、α腎上腺素性激動劑、類前列腺素、磷酸二酯酶抑制劑、內皮素拮抗劑、正性

肌力藥(例如腎上腺素、杜丁胺、異丙腎上腺素、麻黃鹼)、血管加壓劑(例如去甲腎上腺素、抗利尿激素、間羥胺、抗利尿激素、亞甲基藍)、纖維擴張劑(例如甲氰吡酮、左西孟旦(levosimendan))及多巴胺。

實例性血管加壓劑包括(但不限於)去甲腎上腺素、多巴胺、苯福林、腎上腺素及抗利尿激素。在一些實施例中，高劑量血管加壓劑包括以下中之一或多者：≥20 ug/min之去甲腎上腺素單一療法、≥10 ug/kg/min之多巴胺單一療法、≥200 ug/min之苯福林單一療法及/或≥10 ug/min之腎上腺素單一療法。在一些實施例中，若個體正在服用抗利尿激素，則高劑量血管加壓劑包括抗利尿激素 + ≥10 ug/min之去甲腎上腺素等效物，其中去甲腎上腺素等效劑量= [去甲腎上腺素(ug/min)] + [多巴胺(ug/kg/min) / 2] + [腎上腺素(ug/min)] + [苯福林(ug/min) / 10]。在一些實施例中，若個體正在服用組合血管加壓劑(而非抗利尿激素)，則高劑量血管加壓劑包括≥20 ug/min之去甲腎上腺素等效物，其中去甲腎上腺素等效劑量= [去甲腎上腺素(ug/min)] + [多巴胺(ug/kg/min) / 2] + [腎上腺素(ug/min)] + [苯福林(ug/min) / 10]。例如參見上文。

在一些實施例中，低劑量血管加壓劑係以小於上文針對高劑量血管加壓劑所列示之一或多個劑量之劑量投與之血管加壓劑。

實例性皮質類固醇包括(但不限於)地塞米松、氫化可體松及甲基普賴蘇濃。在實施例中，使用0.5 mg/kg之地塞米松劑量。在實施例中，使用10 mg/劑量之地塞米松之最大劑量。在實施例中，使用2 mg/kg/天之甲基普賴蘇濃劑量。

實例性免疫阻抑劑包括(但不限於) TNFα之抑制劑或IL-1之抑制劑。在實施例中，TNFα之抑制劑包含抗TNFα抗體，例如單株抗體，例如英利

昔單抗。在實施例中，TNFα之抑制劑包含可溶性TNFα受體(例如依那西普)。在實施例中，IL-1或IL-1R抑制劑包含阿那白滯素(anakinra)。

在一些實施例中，向具有罹患重度CRS風險之個體投與抗IFN-γ或抗sIL2Ra療法，例如針對IFN-γ或sIL2Ra之抗體分子。

在實施例中，對於已接受治療性抗體分子(例如布利莫單抗)且患有CRS或具有罹患CRS風險之個體，治療性抗體分子係以較低劑量及/或較低頻率投與，或停止投與治療性抗體分子。

在實施例中，用諸如乙醯胺酚等退熱藥劑治療患有CRS或具有罹患CRS風險之個體。

在實施例中，向本文個體投與或提供本文所述之一或多種CRS療法，例如呈任一組合之IL-6抑制劑或IL-6受體(IL-6R)抑制劑(例如托珠單抗)、血管活性藥劑、皮質類固醇、免疫阻抑劑或機械通風中之一或多者與例如本文所述CAR表現細胞之組合。

在實施例中，向具有罹患CRS (例如重度CRS) (例如經鑑別具有罹患重度CRS之高風險狀態)之個體投與本文所述之一或多種CRS療法，例如呈任一組合之IL-6抑制劑或IL-6受體(IL-6R)抑制劑(例如托珠單抗)、血管活性藥劑、皮質類固醇、免疫阻抑劑或機械通風中之一或多者與例如本文所述CAR表現細胞之組合。

在實施例中，本文個體(例如具有罹患重度CRS風險之個體或經鑑別具有罹患重度CRS風險之個體)轉移至加強護理病室。在一些實施例中，監測本文個體(例如具有罹患重度CRS風險之個體或經鑑別具有罹患重度CRS風險之個體)之一或多種與CRS相關之症狀或病況，例如發熱、心率升高、凝血病變、MODS (多器官功能障礙症候群)、心血管功能障礙、分

佈性休克、心肌病、肝功能障礙、腎功能障礙、腦病、臨床癲癇發作、呼吸衰竭或心動過速。在一些實施例中，本文方法包含投與針對一種與CRS相關之症狀或病況之療法。例如在實施例中，例如若個體罹患凝血病變，則該方法包含投與冷凍沈澱品。在一些實施例中，例如若個體罹患心血管功能障礙，則該方法包含投與血管活性輸注架。在一些實施例中，例如若個體罹患分佈性休克，則該方法包含投與α-激動劑療法。在一些實施例中，例如若個體罹患心肌病，則該方法包含投與甲氰吡酮療法。在一些實施例中，例如若個體罹患呼吸衰竭，則該方法包含實施機械通風(例如有創機械通風或無創機械通風)。在一些實施例中，例如若個體罹患休克，則該方法包含投與類晶體及/或膠體液。

在實施例中，CAR表現細胞係在投與本文所述之一或多種CRS療法(例如IL-6抑制劑或IL-6受體(IL-6R)抑制劑(例如托珠單抗)、血管活性藥劑、皮質類固醇、免疫阻抑劑或機械通風中之一或多者)之前、與其同步或在其之後投與。在實施例中，CAR表現細胞係在投與本文所述之一或多種CRS療法(例如IL-6抑制劑或IL-6受體(IL-6R)抑制劑(例如托珠單抗)、血管活性藥劑、皮質類固醇、免疫阻抑劑或機械通風中之一或多者)內2週(例如在2週或1週內或在14天內，例如在14天、13天、12天、11天、10天、9天、8天、7天、6天、5天、4天、3天、2天、1天或更短時間內)投與。在實施例中，CAR表現細胞係在投與本文所述之一或多種CRS療法(例如IL-6抑制劑或IL-6受體(IL-6R)抑制劑(例如托珠單抗)、血管活性藥劑、皮質類固醇、免疫阻抑劑或機械通風中之一或多者)之前或之後至少1天(例如至少1週、2週、3週、4週、5週、6週、7週、8週、9週、10週、11週、12週、13週、14週、15週、16週、17週、18週、19週、20週、1

週、2週、3週、4週、1個月、2個月、3個月、3個月或更長時間)投與。

在實施例中，向本文個體(例如具有罹患重度CRS風險之個體或經鑑別具有罹患重度CRS風險之個體)投與單個劑量之IL-6抑制劑或IL-6受體(IL-6R)抑制劑(例如托珠單抗)。在實施例中，向個體投與複數個劑量(例如2個、3個、4個、5個、6個或更多個劑量)之IL-6抑制劑或IL-6受體(IL-6R)抑制劑(例如托珠單抗)。

在實施例中，不向具有低或不具罹患CRS (例如重度CRS) (例如經鑑別具有罹患重度CRS之低風險狀態)之個體投與本文所述之CRS療法，例如IL-6抑制劑或IL-6受體(IL-6R)抑制劑(例如托珠單抗)、血管活性藥劑、皮質類固醇、免疫阻抑劑或機械通風中之一或多者。

在一些實施例中，經本文所揭示方法治療之個體具有低CRS嚴重程度，例如1級、2級或3級。

醫藥組合物

本發明之醫藥組合物可包含CAR表現細胞(例如複數個如本文所述之CAR表現細胞)與一或多種醫藥上或生理上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑之組合。該等組合物可包含緩衝液，例如中性緩衝鹽水、磷酸鹽緩衝鹽水及諸如此類；碳水化合物，例如葡萄糖、甘露糖、蔗糖或葡聚糖、甘露醇；蛋白質；多肽或胺基酸，例如甘胺酸；抗氧化劑；螯合劑，例如EDTA或麩胱甘肽；佐劑(例如氫氧化鋁)；及防腐劑。在一態樣中，本發明組合物經調配以供靜脈內投與。

本發明之醫藥組合物可以適用於欲治療(或預防)疾病之方式投與。投與之量及頻率將由諸如患者之病況以及患者疾病之類型及嚴重程度等要素來確定，但適宜劑量可藉由臨床試驗來確定。

在一個實施例中，醫藥組合物實質上不含，例如無可檢測量之例如選自由以下組成之群之污染物：內毒素、微漿菌(mycoplasma)、複製勝任慢病毒(RCL)、p24、VSV-G核酸、HIV gag、殘餘抗CD3/抗CD28包覆之珠粒、小鼠抗體、所彙集之人類血清、牛血清白蛋白、牛血清、培養基組分、載體封裝細胞或質體組分、細菌及真菌。在一個實施例中，細菌選自由以下組成之群中之至少一者：糞產鹼菌(Alcaligenes faecalis)、白色念珠菌(Candida albicans)、大腸桿菌(Escherichia coli)、流感嗜血桿菌(Haemophilus influenza)、腦膜炎奈瑟球菌(Neisseria meningitides)、綠膿桿菌(Pseudomonas aeruginosa)、金黃色葡萄球菌(Staphylococcus aureus)、肺炎鏈球菌(Streptococcus pneumonia)及A群釀膿鏈球菌(Streptococcus pyogenes group A)。

治療方法

當指示「免疫有效量」、「有效量」、「抗癌有效量」、「癌症抑制治療量」或「治療量」時，欲投與之本發明組合物之精確量可由醫師根據患者(個體)之年齡、體重、腫瘤大小、感染或轉移之程度及病況之個體差異來確定。

欲投與個體之上述治療之劑量將隨所治療病況之精確性質及治療之接受者而變化。用於人類投與之劑量之放大可根據業內公認之實踐來實施。例如對於成年患者，坎帕斯之劑量通常將介於1 mg至約100 mg範圍內，通常每日投與持續1天與30天之間之時段。較佳每日劑量係1 mg/天至10 mg/天，但在一些情況下可使用高達40 mg/天之較大劑量(闡述於美國專利第6,120,766號中)。

本文所述組合物之投與可以任何方便方式實施，包括氣溶膠吸入、

注射、攝取、輸液、植入或移植。本文所述之組合物可以下列方式投與患者：經動脈、皮下、皮內、腫瘤內、鼻內、髓內、肌內、靜脈內(i.v.)注射或腹膜內。在一個實施例中，例如包含CAR表現細胞及/或PD-1抑制劑之本文所述組合物係藉由真皮內或皮下注射投與患者。在一個實施例中，例如包含CAR表現細胞及/或PD-1抑制劑之本文所述組合物係藉由靜脈內注射來投與。例如包含CAR表現細胞及/或PD-1抑制劑之本文所述組合物可直接注射至腫瘤、淋巴結或感染位點中。

通常可陳述，包含本文所述免疫效應細胞之醫藥組合物可以10^4至10^9個細胞/kg體重、在一些情況下10^5至10^6個細胞/kg體重(包括彼等範圍內之所有整數值)之劑量來投與。免疫效應細胞組合物亦可以該等劑量投與多次。該等細胞可藉由利用免疫療法中通常已知之輸注技術來投與(參見例如Rosenberg等人，New Eng. J. of Med. 319:1676, 1988)。

在某些態樣中，可期望向個體投與活化免疫效應細胞，且然後隨後再抽取血液(或實施血球分離)，根據本發明活化來自其之細胞，且向患者再輸注該等活化及擴增之細胞。此過程可每隔幾週實施多次。在某些態樣中，該等細胞可自10 cc至400 cc之血液抽取物活化。在某些態樣中，細胞係自20cc、30cc、40cc、50cc、60cc、70cc、80cc、90cc或100cc之血液抽取物活化。

在具體實例性態樣中，個體可經歷白血球分離，其中以離體方式收集、富集或清除白血球以選擇及/或分離所關注細胞(例如T細胞)。該等T細胞分離物可藉由業內已知之方法來擴增並處理，使得可引入本發明之一或多個CAR構築物，由此產生本發明之CAR T細胞。隨後可使有需要之個體經歷使用高劑量化學療法然後進行末梢血幹細胞移植之標準治療。在

某些態樣中，在移植後或與其同步，使個體接受本發明之擴增CAR表現細胞之輸注。在另一態樣中，擴增細胞係在手術之前或之後投與。

在一個實施例中，例如利用活體外轉錄將CAR引入免疫效應細胞中，且個體(例如人類)接受本發明CAR表現細胞之初始投與及本發明CAR表現細胞之一或多次隨後投與，其中一或多次隨後投與係在先前投與後短於15天(例如14天、13天、12天、11天、10天、9天、8天、7天、6天、5天、4天、3天或2天)時投與。在一個實施例中，向個體(例如人類)每週投與本發明CAR表現細胞之一次以上的投與，例如每週投與本發明CAR表現細胞之2次、3次或4次投與。在一個實施例中，個體(例如人類個體)每週接受CAR表現細胞之一次以上的投與(例如每週2次、3次或4次投與)(在本文中亦稱為週期)，隨後一週不進行CAR表現細胞投與，且然後向個體投與CAR表現細胞之一或多次額外投與(例如每週CAR表現細胞之一次以上的投與)。在另一實施例中，個體(例如人類個體)接受一個以上的CAR表現細胞週期，且每一週期之間之時間短於10天、9天、8天、7天、6天、5天、4天或3天。在一個實施例中，CAR表現細胞係以每隔一天每週持續3次投與來投與。在一個實施例中，本發明之CAR表現細胞投與持續至少兩週、三週、四週、五週、六週、七週、八週或更長時間。

在一些實施例中，CAR表現細胞(例如本文所述之CAR表現細胞，例如本文所述之CD19 CAR表現細胞)之劑量包含約10^4至約10^9個細胞/kg，例如約10^4至約10^5個細胞/kg、約10^5至約10^6個細胞/kg、約10^6至約10^7個細胞/kg、約10^7至約10^8個細胞/kg或約10^8至約10^9個細胞/kg。在實施例中，CAR表現細胞之劑量包含約0.6×10^6個細胞/kg至約2×10^7個細胞/kg。在一些實施例中，本文所述CAR表現細胞(例如CD19 CAR表現細

胞)之劑量包含約2 × 10^5個細胞/kg、1 × 10^6個細胞/kg、1.1 × 10^6個細胞/kg、2 × 10^6個細胞/kg、3 × 10^6個細胞/kg、3.6 × 10^6個細胞/kg、5 × 10^6個細胞/kg、1 × 10^7個細胞/kg、1.8 × 10^7個細胞/kg、2 × 10^7個細胞/kg、5 × 10^7個細胞/kg、1 × 10^8個細胞/kg、2 × 10^8個細胞/kg、3 × 10^8個細胞/kg或5 × 10^8個細胞/kg。在一些實施例中，CAR細胞(例如CD19 CAR表現細胞)之劑量包含至少約1 × 10^6個細胞/kg、1.1 × 10^6個細胞/kg、2 × 10^6個細胞/kg、3.6 × 10^6個細胞/kg、5 × 10^6個細胞/kg、1 × 10^7個細胞/kg、1.8 × 10^7個細胞/kg、2 × 10^7個細胞/kg、5 × 10^7個細胞/kg、1 × 10^8個細胞/kg、2 × 10^8個細胞/kg、3 × 10^8或5 × 10^8個細胞/kg。在一些實施例中，CAR細胞(例如CD19 CAR表現細胞)之劑量包含高達約1 × 10^6個細胞/kg、1.1 × 10^6個細胞/kg、2 × 10^6個細胞/kg、3.6 × 10^6個細胞/kg、5 × 10^6個細胞/kg、1 × 10^7個細胞/kg、1.8 × 10^7個細胞/kg、2 × 10^7個細胞/kg、5 × 10^7個細胞/kg、1 × 10^8個細胞/kg、2 × 10^8個細胞/kg、3 × 10^8個細胞/kg或5 × 10^8個細胞/kg。在一些實施例中，CAR細胞(例如CD19 CAR表現細胞)之劑量包含約1.1 × 10^6 - 1.8 × 10^7個細胞/kg。在一些實施例中，CAR細胞(例如CD19 CAR表現細胞)之劑量包含約1 × 10^7個、2 × 10^7個、5 × 10^7個、1 × 10^8個、2 × 10^8個、3 × 10^8個、5 × 10^8個、1 × 10^9個、2 × 10^9個或5 × 10^9個細胞。在一些實施例中，CAR細胞(例如CD19 CAR表現細胞)之劑量包含至少約1 × 10^7個、2 × 10^7個、5 × 10^7個、1 × 10^8個、2 × 10^8個、3 × 10^8個、5 × 10^8個、1 × 10^9個、2 × 10^9個或5 × 10^9個細胞。在一些實施例中，CAR細胞(例如CD19 CAR表現細胞)之劑量包含高達約1 × 10^7個、2 × 10^7個、5 × 10^7個、1 × 10^8個、2 × 10^8個、3 × 10^8個、5 × 10^8個、1 × 10^9個、2 × 10^9個或5 × 10^9個細胞。

在一些實施例中，CAR細胞(例如CD19 CAR表現細胞)之劑量包含高達約1×10^7個、1.5×10^7個、2×10^7個、2.5×10^7個、3×10^7個、3.5×10^7個、4×10^7個、5×10^7個、1×10^8個、1.5×10^8個、2×10^8個、2.5×10^8個、3×10^8個、3.5×10^8個、4×10^8個、5×10^8個、1×10^9個、2×10^9個或5×10^9個細胞。在一些實施例中，CAR細胞(例如CD19 CAR表現細胞)之劑量包含高達約$1\text{-}3 \times 10^7$至$1\text{-}3 \times 10^8$。在一些實施例中，向個體投與約$1\text{-}3 \times 10^7$之CD19 CAR表現細胞。在其他實施例中，向個體投與約$1\text{-}3 \times 10^8$之CD19 CAR表現細胞。

在一些實施例中，CAR表現細胞(例如本文所述之CAR表現細胞，例如本文所述之CD19 CAR表現細胞)之劑量包含約1×10^6個細胞/m^2至約1×10^9個細胞/m^2，例如約1×10^7個細胞/m^2至約5×10^8個細胞/m^2，例如約1.5×10^7個細胞/m^2、約2×10^7個細胞/m^2、約4.5×10^7個細胞/m^2、約10^8個細胞/m^2，約1.2×10^8個細胞/m^2或約2×10^8個細胞/m^2。

在實施例中，CD19 CAR表現細胞係以複數個劑量(例如第一劑量、第二劑量及視情況第三劑量)投與。在實施例中，該方法包含治療患有癌症(例如急性淋巴母細胞性白血病(ALL))之個體(例如成人個體)，其包含向個體投與第一劑量、第二劑量及視情況一或多個額外劑量，每一劑量包含表現CAR分子(例如CD19 CAR分子，例如依照SEQ ID NO: 108之CAR分子)之免疫效應細胞。

在實施例中，該方法包含投與$2\text{-}5 \times 10^6$個活CAR表現細胞/kg之劑量，其中個體具有小於50 kg之身體質量；或

投與$1.0\ \text{-}2.5 \times 10^8$個活CAR表現細胞之劑量，其中個體具有至少50 kg之身體質量。

在實施例中，向個體(例如小兒個體)投與單一劑量。

在實施例中，連續投與劑量，例如在第1天投與第一劑量，在第2天投與第二劑量，且在第3天投與可選第三劑量(若投與)。

在實施例中，投與第四、第五或第六劑量或更多個劑量。

在實施例中，第一劑量構成總劑量之約10%，第二劑量構成總劑量之約30%，且第三劑量構成總劑量之約60%，其中上文所提及之百分比具有100%之和。在實施例中，第一劑量構成總劑量之約9-11%、8-12%、7-13%或5-15%。在實施例中，第二劑量構成總劑量之約29-31%、28-32%、27-33%、26-34%、25-35%、24-36%、23-37%、22-38%、21-39%或20-40%。在實施例中，第三劑量構成總劑量之約55-65%、50-70%、45-75%或40-80%。在實施例中，總劑量係指在1週、2週、3週或4週之時程內投與之活CAR表現細胞之總數。在其中投與兩個劑量之一些實施例中，總劑量係指以第一及第二劑量投與個體之活CAR表現細胞數之和。在其中投與三個劑量之一些實施例中，總劑量係指以第一、第二及第三劑量投與個體之活CAR表現細胞數之和。

在實施例中，劑量係根據其中之活CAR表現細胞數來量測。CAR表現可例如藉由流式細胞術使用結合CAR分子及可檢測標記之抗體分子來量測。存活率可例如藉由細胞計數器來量測。

在實施例中，活CAR表現細胞係以遞增劑量投與。在實施例中，第二劑量大於第一劑量，例如大10%、20%、30%或50%。在實施例中，第二劑量係第一劑量大小之兩倍、三倍、四倍或五倍。在實施例中，第三劑量大於第二劑量，例如大10%、20%、30%或50%。在實施例中，第三劑量係第二劑量大小之兩倍、三倍、四倍或五倍。

在某些實施例中，該方法包括以下a)-h)中之一者、兩者、三者、四者、五者、六者、七者或所有：

a) 以第一劑量投與之CAR表現活細胞數不超過以第二劑量投與之CAR表現活細胞數的1/3；

b) 以第一劑量投與之CAR表現活細胞數不超過所投與CAR表現活細胞總數的1/X，其中X係2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、30、40或50；

c) 以第一劑量投與之CAR表現活細胞數不超過1×10^7個、2×10^7個、3×10^7個、4×10^7個、5×10^7個、6×10^7個、7×10^7個、8×10^7個、9×10^7個、1×10^8個、2×10^8個、3×10^8個、4×10^8個或5×10^8個CAR表現活細胞，且第二劑量大於第一劑量；

d) 以第二劑量投與之CAR表現活細胞數不超過以第三劑量投與之CAR表現活細胞數的1/2；

e) 以第二劑量投與之CAR表現活細胞數不超過所投與CAR表現活細胞總數的1/Y，其中Y係2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、30、40或50；

f) 以第二劑量投與之CAR表現活細胞數不超過1×10^7個、2×10^7個、3×10^7個、4×10^7個、5×10^7個、6×10^7個、7×10^7個、8×10^7個、9×10^7個、1×10^8個、2×10^8個、3×10^8個、4×10^8個或5×10^8個CAR表現活細胞，且第三劑量大於第二劑量；

h) 選擇第一、第二及視情況第三劑量之投與劑量及時間段，使得個體經歷不大於4級、3級、2級或1級之CRS。

在實施例中，總劑量為約5×10^8個CAR表現活細胞。在實施例中，

總劑量為約5×10^7 - 5×10^8個CAR表現活細胞。在實施例中，第一劑量為約5×10^7 (例如± 10%、20%或30%)個CAR表現活細胞，第二劑量為約1.5×10^8 (例如± 10%、20%或30%)個CAR表現活細胞，且第三劑量為約3×10^8 (例如± 10%、20%或30%)個CAR表現活細胞。

在實施例中，在接受劑量後，例如在接受第一劑量、第二劑量及/或第三劑量後評估個體之CRS。

在實施例中，個體接受CRS治療，例如托珠單抗、皮質類固醇、依那西普或司妥昔單抗。在實施例中，CRS治療係在投與包含CAR分子之細胞之第一劑量之前或之後。在實施例中，CRS治療係在包含CAR分子之細胞之第二劑量之前或之後投與。在實施例中，CRS治療係在包含CAR分子之細胞之第三劑量之前或之後投與。在實施例中，CRS治療係在包含CAR分子之細胞之第一與第二劑量之間及/或在包含CAR分子之細胞之第二與第三劑量之間投與。

在實施例中，在第一劑量後患有CRS (例如1級、2級、3級或4級CRS)之個體中，第二劑量係在第一劑量後至少2天、3天、4天或5天投與。在實施例中，在第二劑量後患有CRS (例如1級、2級、3級或4級CRS)之個體中，第三劑量係在第二劑量後至少2天、3天、4天或5天投與。在實施例中，在第一劑量後患有CRS之個體中，相對於將投與第二劑量使個體不患CRS時延遲CAR表現細胞之第二劑量。在實施例中，在第二劑量後患有CRS之個體中，相對於將投與第三劑量使個體不患CRS時延遲CAR表現細胞之第三劑量。

在實施例中，在投與第一劑量之前個體患有具有高疾病負荷之癌症。在實施例中，個體具有至少1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、

8%、9%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%或50%，例如至少5%之骨髓母細胞含量。在實施例中，個體患有I期、II期、III期或IV期癌症。在實施例中，個體具有至少1 g、2 g、5 g、10 g、20 g、50 g、100 g、200 g、500 g或1000 g之腫瘤團塊，例如呈單一腫瘤或複數個腫瘤形式。

在一些實施例中，個體患有癌症(例如如本文所述之實體癌症或血液癌)。在實施例中，個體患有CLL。在實施例中，個體患有ALL。在其他實施例中，個體患有多發性骨髓瘤。

在一個實施例中，癌症係與CD19表現相關之疾病，例如如本文所述。在其他實施例中，癌症係與腫瘤抗原相關之疾病，例如如本文所述。在實施例中，CAR分子係如本文所述之CAR分子。

在一態樣中，CAR表現細胞(例如CD19 CAR表現細胞)係利用慢病毒病毒載體(例如慢病毒)來產生。以該方式產生之CAR表現細胞將具有穩定的CAR表現。

在一態樣中，CAR表現細胞在轉導後4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天、14天、15天瞬時表現CAR載體。CAR之瞬時表現可藉由RNA CAR載體遞送來實現。在一態樣中，CAR RNA係藉由電穿孔轉導至T細胞中。

在多次治療後可在利用瞬時表現CAR表現細胞(具體而言使用帶有鼠類scFv之CAR表現細胞)治療之患者中出現之潛在問題係過敏反應。

不受限於此理論，人們認為該過敏性反應可由發生體液抗CAR反應(即具有抗IgE同型之抗CAR抗體)之患者引起。人們認為當在暴露於抗原時存在10至14天中斷時，患者之產生抗體之細胞經歷自IgG同型(不會引

起過敏反應)至IgE同型之類別轉換。

若患者在瞬時CAR療法進程期間具有產生抗CAR抗體反應之高風險(例如藉由RNA轉導產生之彼等)，則CAR表現細胞輸注中斷不應持續10至14天以上。

使用具有人類(而非鼠類) scFv之CAR可降低具有抗CAR反應之患者之可能性及強度。

PD-1抑制劑(例如抗PD-1抗體分子)之劑量及治療方案可由熟習此項技術者確定。所用分子之適宜劑量將端視個體之年齡及體重以及所用具體藥物而定。

投與抗體分子之方法為業內已知且闡述於下文中。所用分子之適宜劑量將端視個體之年齡及體重以及所用具體藥物而定。抗PD-1抗體分子之劑量及治療方案可由熟習此項技術者確定。

在某些實施例中，抗PD-1抗體分子係以約1至30 mg/kg，例如約5至25 mg/kg、約10至20 mg/kg、約1至5 mg/kg或約3 mg/kg之劑量藉由注射(例如皮下或靜脈內)投與。在一些實施例中，抗PD-1抗體分子係以約1 mg/kg、約3 mg/kg、約5 mg/kg、約10 mg/kg、約20 mg/kg、約30 mg/kg或約40 mg/kg之劑量投與。在一些實施例中。抗PD-1抗體分子係以約1-3 mg/kg或約3-10 mg/kg之劑量投與。在一些實施例中，抗PD-1抗體分子係以約0.5-2 mg/kg、2-4 mg/kg、2-5 mg/kg、5-15 mg/kg或5-20 mg/kg之劑量投與。投藥時間表可自例如每週一次至每2週、3週或4週一次變化。在一個實施例中，抗PD-1抗體分子係以約10至20 mg/kg之劑量每隔一週投與。在另一實施例中，抗PD-1抗體分子係以約1 mg/kg每兩週一次、約3 mg/kg每兩週一次、10 mg/kg每兩週一次、3 mg/kg每4週一次或5

mg/kg每4週一次之劑量投與。

在其他實施例中，抗PD-1抗體分子係以約200 mg至500 mg，例如約250 mg至450 mg、約300 mg至400 mg、約250 mg至350 mg、約350 mg至450 mg或約300 mg或約400 mg之劑量(例如均一劑量)藉由注射(例如皮下或靜脈內)投與。在一些實施例中，抗PD-1抗體分子係以約200 mg、約250 mg、約300 mg、約350 mg、約400 mg、約450 mg或約500 mg之劑量投與。在一些實施例中，抗PD1抗體係以200 mg或300 mg之劑量投與。在一些實施例中，抗PD-1抗體分子係以約250-450 mg或約300-400 mg之劑量投與。在一些實施例中，抗PD-1抗體分子係以約200-300 mg、250-350 mg、300-400 mg、350-450 mg或400-500 mg之劑量投與。投藥時間表可自例如每週一次至每2週、3週、4週、5週或6週一次變化。在一個實施例中，抗PD-1抗體分子係以約300 mg至400 mg之劑量每3週一次或每4週一次投與。在一個實施例中，抗PD-1抗體分子係以約300 mg之劑量每3週一次投與。在一個實施例中，抗PD-1抗體分子係以約400 mg之劑量每4週一次投與。在一個實施例中，抗PD-1抗體分子係以約300 mg之劑量每4週一次投與。在一個實施例中，抗PD-1抗體分子係以約400 mg之劑量每3週一次投與。抗PD-1抗體可投與一或多次，例如一次、兩次、三次、四次、五次、六次、七次或更多次。在一個實施例中，抗PD-1抗體投與六次。抗PD-1抗體可在投與CAR表現細胞(例如CD19 (例如CLT019或CTL119)或BCMA CAR表現細胞)後至少5天(例如約5天、6天、7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天、14天、20天、25天、30天、35天或40天)投與。在一些實施例中，抗PD-1抗體可在投與CAR表現細胞(例如CD19表現細胞(例如CLT019或CTL119)或BCMA CAR表現細胞)後約8

天或約15天投與。

抗體分子可藉由多種業內已知方法來投與，但對於許多治療應用，較佳投與途徑/模式係靜脈內注射或輸注。舉例而言，抗體分子可藉由靜脈內輸注以大於20 mg/min，例如20-40 mg/min、且通常大於或等於40 mg/min之速率投與，以達到約35至440 mg/m^2、通常約70至310 mg/m^2、且更通常約110至130 mg/m^{2}之劑量。在實施例中，抗體分子可藉由靜脈內輸注以小於10 mg/min、較佳小於或等於5 mg/min之速率投與，以達到約1至100 mg/m^2、較佳約5至50 mg/m^2、約7至25 mg/m^{2}且更佳約10 mg/m^{2}之劑量。如熟習此項技術者應瞭解，投與途徑及/或模式將端視期望結果而變化。在某些實施例中，活性化合物可用將保護化合物免於快速釋放之載劑(例如受控釋放調配物，包括植入物、經皮貼劑及微囊化遞送系統)來製備。可使用生物可降解之生物相容性聚合物，例如乙烯基乙酸乙烯酯、聚酸酐、聚乙醇酸、膠原、聚原酸酯及聚乳酸。用於製備該等調配物之許多方法已獲得專利權或通常為熟習此項技術者已知。參見例如*Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems*, J. R. Robinson編輯，Marcel Dekker, Inc., New York, 1978。

抗體分子可藉由靜脈內輸注以大於20 mg/min，例如20-40 mg/min、且通常大於或等於40 mg/min之速率投與，以達到約35至440 mg/m^2、通常約70至310 mg/m^2、且更通常約110至130 mg/m^{2}之劑量。在實施例中，約110至130 mg/m^{2}之輸注速率達成約3 mg/kg之含量。在其他實施例中，抗體分子可藉由靜脈內輸注以小於10 mg/min，例如小於或等於5 mg/min之速率投與，以達到約1至100 mg/m^2，例如約5至50 mg/m^2、約7至25 mg/m^{2}或約10 mg/m^{2}之劑量。在一些實施例中，抗體係在約30 min之時段

內輸注。

應注意，劑量值可隨欲緩解病狀之類型及嚴重程度而變化。應進一步瞭解：就任一具體個體而言，應根據個體需要及執行或監督組合物投與之個人的專業判斷隨時間調整具體劑量方案，且本文所述劑量範圍僅為舉例說明而並非意欲限制所主張組合物之範圍或實踐。

實例

藉由參考以下實驗實例進一步詳細闡述本發明。除非另外規定，否則該等實例係僅出於說明目的而提供，且並不意欲具有限制性。因此，本發明決不應理解為限制以下實例，而應理解為涵蓋因本文所提供之教示而變得明瞭之任何及所有變化形式。

實例1：CD19 CAR表現細胞及PD-1抑制劑減小人類個體中之腫瘤負荷

用CD19 CART細胞輸注與PD-1拮抗劑組合治療濾泡性淋巴瘤轉形成「雙打擊」 DLBCL之34歲女性。該女性先前已經歷11線化學療法及免疫療法，包括同種異體骨髓移植，但對先前療法無反應。該女性經歷淋巴細胞清除化學療法(例如卡鉑及吉西他濱)，然後投與CD19 CART細胞(CTL019)。將CTL019投與該女性，然後投與放射療法，且然後投與PD-1拮抗劑派姆單抗(人類化IgG4抗PD-1單株抗體)。在投與CTL019與放射療法之間進行生檢，藉由流式細胞術、免疫組織化學(IHC)及螢光原位雜交(FISH)分析該生檢。藉由流式細胞術，樣品對κ輕鏈、CD10及CD19呈陽性。藉由IHC，樣品具有大PAX5+ B細胞且為PDL1+。藉由FISH，樣品具有重排的c-MYC及BCL-2。在派姆單抗治療後進行第二生檢。在第二生檢中，觀察到廣泛壞死，且未檢測到腫瘤。因此，數據展示CD19 CART細胞與PD-1拮抗劑之組合可有效地降低人類中之腫瘤負荷。

實例2：PD-1拮抗劑PDR-001之表徵

PDR-001係針對人類PD-1之人類化單株抗體。PDR-001具有穩定鉸鏈突變以防止分子解離及形成半抗體。PDR-001屬IgG4/κ同型子類。

在活體表徵PDR-001對人類PD-1之親和力及活性。PDR-001係在CHO細胞系中表現。PDR-001以高親和力結合至人類PD-1。在Biacore分析中，PDR-001對人類PD-1之Kd為0.83 nM。在使用離體人類血液之淋巴球刺激分析中，PDR-001因應葡萄球菌腸毒素B (SEB)之超抗原刺激使介白素-2 (IL-2)產生增強約2倍。PDR-001不與齧齒類動物PD-1交叉反應，但與食蟹猴PD-1交叉反應且在功能上有活性，由此使食蟹猴成為毒理學研究之相關物種。PDR-001對食蟹猴PD-1之親和力為0.93 nM，其與對人類PD-1之Kd相似。

另外，在5週良好實驗室實踐(GLP)毒理學研究中在具有安全性藥理學終點及8週恢復之食蟹猴中評估PDR-001之非臨床毒理學。評估高至100 mg/kg/週之劑量，無藥物相關之存活、死亡率、器官重量變化或宏觀發現之情形。在所測試最高劑量下，注意到脾中之巨噬細胞浸潤以及血管及末梢血管間隙中之有限單核浸潤。

實例3：使用PDR-001之臨床結果

在晚期惡性病患者中實施關於PDR-001之臨床研究。以1 mg/kg、3 mg/kg及10 mg/kg Q2W以及3 mg/kg及5 mg/kg Q4W之劑量值治療患者。患者皆未經歷劑量限制性毒性，且毒性特徵看起來類似於PD-1之市售抑制劑。自劑量遞增及暴露數據建模獲得之藥物動力學數據支持使用每4週投與400 mg PDR-001之均一劑量投藥。谷值濃度(C谷)與所觀察到之派姆單抗之穩態平均谷值濃度一致，派姆單抗已經批准且在若干癌症類型中具

有實質效能。數據亦支持使用300 mg Q3W作為例如組合治療方案中之替代性劑量方案。

實例4：使用CTL019及PDR-001之組合之臨床研究

研究中之個體患有已經鑑別為CD19+之瀰漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)。個體具有以下特徵中之一或多者：(i) 一級療法後之殘存疾病且因此無資格進行自體幹細胞移植；(ii) 先前自體幹細胞移植後之復發性或持久性疾病；(iii) 超出復發性或持久性疾病之第一完全反應(CR)且無資格或不適於習用同種異體或自體幹細胞移植；及/或(iv) 濾泡性淋巴瘤或CLL/SLL之既往病史。

個體接受CART-19 (例如CTL019細胞，例如本文詳細闡述)之輸注。CART-19細胞冷凍保存於可輸注冷凍培養基中且以單一輸注形式投與。每一細胞袋含有含以下可輸注級試劑(v/v %)之冷凍培養基：31.25% plasmalyte-A、31.25%右旋糖(5%)、0.45% NaCl、至多7.5% DMSO、1%葡聚糖40及5%人類血清白蛋白。單個劑量之CART-19細胞係藉由含有經CD19 TCRζ/4-1BB載體轉導之1-5 × 10^8個細胞之輸注靜脈內投與。輸注係在化學療法後約1-4天進行。CART-19係鼠類CART-19 (例如CTL019)。

個體亦接受PDR-001。PDR-001係在CHO細胞中表現。PDR-001調配物係瓶中之凍乾粉末，100 mg/凍乾物/瓶。在用1.0 mL注射用水重構凍乾粉末後，所得溶液含有100 mg/mL PDR-001、組胺酸/組胺酸-HCl、蔗糖、聚山梨醇酯-20 (pH 5.5)。若未患細胞介素釋放症候群(CRS)，則在CART-19輸注後投與PDR-001。若在CART-19輸注後罹患CRS，則在CRS消退後投與PDR-001。

實例5：低劑量RAD001刺激細胞培養模型中之CART增殖

低劑量之RAD001對活體外CAR T細胞增殖之效應闡述於例如US2016/0096892A1之實例8中，且該申請案係全文以引用方式併入本文中。

實例6：低劑量RAD001刺激活體內CART擴增

低劑量RAD001對活體內CART擴增之效應闡述於例如US2016/0096892A1之實例9中，且該申請案係全文以引用方式併入本文中。

實例7：PD-1阻斷調節嵌合抗原受體(CAR)修飾之T細胞且誘導腫瘤消退

阻斷T細胞上之程式化死亡1受體(PD-1)之抗體藉由破壞PD-L1/PD-1免疫抑制性軸產生多種癌症中之腫瘤消退。參見例如Topalian等人，N. Engl J Med 2012;**366:**2443-54；Brahmer等人，N Engl J Med 2012;**366:**2455-65；Hamid等人，N Engl J Med 2013;**369:**134-44；Wolchok等人，N Engl J Med 2013;**369**:122-33；及Topalian等人，J Clin Oncol 2014;**32:**1020-30。此用於癌症免疫療法之方式可為嵌合抗原受體(CAR)修飾之T細胞療法之良好伴侶，但該組合尚未進行測試。此實例闡述其中在使用針對CD19之CAR修飾T細胞(CART19)之療法後將PD-1阻斷抗體投與難治性瀰漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)及進行性淋巴瘤患者的實驗。在PD-1阻斷後，患者具有穩健的抗腫瘤反應、CART19細胞擴增以及CART19細胞對PD-1及Eomes減少的共同表現。該等結果表明，抗PD-1可高度有效地針對對CAR修飾之T細胞療法無反應之癌症。其亦表明，PD-1路徑可在確定對CAR修飾T細胞免疫療法之反應中至關重要。

在賓夕法尼亞大學(University of Pennsylvania)之臨床試驗中，用表

現鼠類抗CD19 scFv及4-1BB - CD3ζ共刺激-活化結構域(NCT02030834)之自體CART19細胞治療患有原發性縱膈起源之經多次預治療的難治性DLBCL的35歲男性，其在診斷時具有小腸之節外侵犯且縱膈、肺、心肌及心包進展。參見Schuster等人，Blood 2015;**126**(23):183(abstract)。如先前所述製造CART19細胞。參見例如Porter Sci Transl Med 2015;**7**(303):303ra139；及Milone等人，Mol Ther 2009;**17**(8):1453-64。在2015年10月16日，患者接受使用大劑量環磷醯胺(300 mg/m^2 × 6個劑量)之淋巴細胞清除化學療法，然後接受自體CART19細胞輸注(5 × 10^{8}個CART19細胞或5.34 × 10^{6}個細胞/kg)。在2015年11月11日實施隨訪胸部CT掃描，以評估加重呼吸困難展示進行性淋巴瘤以及縱膈及心包腫瘤擴大以及新且擴大的肺結節(**圖1A**)。心臟MRI記載心肌及心包侵襲。根據患者之具有快速進行性低氧及呼吸窘迫之臨床狀態，未實施縱隔鏡檢查術或胸腔鏡肺生檢。因此，無法排除假性進展作為CTL019後縱膈淋巴結及肺實質病灶擴大之原因。其在2015年11月11日接受2 mg/kg派姆單抗。選擇派姆單抗用於療法之原因在於臨床前數據指示抗PD-1療法強效地增強基因修飾T細胞對已建立腫瘤之根除(參見例如John等人，Clin Cancer Res 2013;**19**(20):5636-46)且患者之腫瘤細胞強烈地表現PD-L1 (**圖1B**)。除發熱外，療法係充分耐受的。截至2015年11月30日，注意到顯著臨床改良；彼時之胸部CT展示多個肺結節、胸膜滲出液、縱膈淋巴結病及心包小瘤之間隔改良(**圖1A**)。因此，認為CART19後之假性進展不同，此乃因在投與派姆單抗後病灶大小未減小，而非進一步進展。截至療法後3週，其能夠恢復至工作。每3週繼續投與2 mg/kg派姆單抗；2015年12月22日及2016年4月20日之PET/CT掃描展示縱膈腺病之持續解剖學改良及殘餘

FDG攝取(部分代謝反應)；淋巴瘤之肺侵犯已消退。在開始派姆單抗後12個月，患者一直為臨床上良好的。

藉由qPCR分析末梢血之CART19 DNA變化(數據未展示)、藉由流式細胞術之CART19細胞百分比及血清細胞介素之變化(**圖2A-2B**)。參見Porter等人，Sci Transl Med 2015;**7**(303):303ra139。CART19 DNA拷貝數在CART19細胞輸注後增加至2,350拷貝/mcg DNA之最大值且亦自在派姆單抗之前第14天之497拷貝/mcg增加至派姆單抗後第26天之1,530拷貝/mcg，且在起始派姆單抗後明顯持續增加。CAR19表現T細胞百分比在CART19輸注後增加，在約第10-14天穩定；然而，在派姆單抗後48小時，觀察到最高CAR19+ T細胞百分比(**圖2A**)。此反映CAR19+ CD8+及CD4+ T細胞二者在派姆單抗後增加，尤其CART19+CD8+細胞(數據未展示)。在CART19輸注後第3-7天及在派姆單抗後24小時期間觀察到最高血清IL-6含量(**圖2B**)。在派姆單抗輸注後，在CD4+ CART19+細胞(**圖2E、2I 及 2J**)及CD8+ CART19+細胞(**圖 2F 、 2K** 及 **2L**)中，共同表現PD1/Eomes之CART19細胞減少。觀察到共同表現PD-1及CTLA4、TIM3或LAG3之細胞無變化(數據未展示)。在派姆單抗後在兩個T細胞亞組、尤其在CART19+ CD8+細胞中顆粒酶B+表現增加(**圖2G-2H**)。

對血球分離產物、CART19轉導之細胞產物以及第14天(派姆單抗之前)、第26天(派姆單抗後1小時)及第45天(派姆單抗後19天)末梢血實施TCR β深度測序。在派姆單抗後觀察到豐度(有效重排)及有效純系形成能力增加(數據未展示)。在派姆單抗後觀察到8個優勢純系(頻率≥1%，範圍1.2%-13.1%)。在CART19後輸注該等純系中之兩者首先擴增(第14天，純系1：6.1%，純系2：2.4%)且在派姆單抗後繼續進一步擴增(第26及45

天，純系1：6.1%至13.11%及純系2：2.9%至6.45%)。四個純系在CART19後以少量存在且在派姆單抗後擴增(第14至26至45天，純系4：0.4%至0.4%至2.1%，純系5：0.1%至0.3%至1.5%，純系7：0.6%至0.9%至1.3%，純系8：0.1%至0.3%至1.2%)；且在派姆單抗後僅存在兩個優勢純系(第14至26至45天，純系3：0%至0.27%至3.57%，純系6：0%至0.04%至1.46%)。與相關實驗室發現組合之臨床觀察表明，派姆單抗可增強CART19細胞之效能且可誘導針對其他腫瘤之純系之增殖。通常，此亦表明PD-1/PD-L1路徑在CAR修飾T細胞免疫療法中之潛在重要作用。基於本文所述之結果，實施對CART19療法無反應(NCT02650999)之CD19+淋巴瘤患者中之派姆單抗之I/II期臨床試驗。

實例8：少量免疫檢查點分子與經改良之結果相關

藉由免疫組織化學在淋巴瘤患者之樣品中檢測免疫檢查點分子(PD-L1、PD1、LAG3及TIM3)。亦對陽性及陰性對照組織及細胞系實施此檢測。使用定量影像分析對可包括腫瘤細胞及非腫瘤細胞(例如免疫細胞)之所關注區域實施免疫檢查點表現分析。樣品取自組織、淋巴結或骨髓。

比較在用CD19靶向CAR療法治療後完全反應者(CR)與患有進行性疾病(PD)之患者中之免疫檢查點蛋白表現。如圖3中所展示，CR患者在治療之前及之後往往具有少量PD-L1、PD1、LAG3及TIM3，而PD患者在治療之前及之後往往具有大量該等分子。此實例支持含有CAR表現細胞及免疫檢查點抑制劑之組合療法，且支持用於確定接受CAR療法之患者中之免疫檢查點分子量的測試。

實例9：CLL患者之非反應者亞組展現增加的免疫檢查點抑制劑分子之表現

在此研究中，評價自34名CLL患者臨床製造之CART19細胞之免疫檢查點抑制劑分子(例如PD-1、LAG3及TIM3)之表現。已知此同類群組對CART19之反應且因此可評價反應與生物標記物表現模式之間之關聯。

藉由流式細胞術分析自對CART療法具有不同反應之CLL患者製造之CART19細胞，以測定CAR及免疫檢查點抑制劑分子PD-1、LAG3及TIM3之表現。CART19細胞來自：健康供體(HD) (n=2)；對CART療法反應之CLL患者(CR) (n=5)；對CART療法部分反應之CLL患者(PR) (n=8)；對CART療法無反應之CLL患者(NR) (n=21)。根據業內已知之流式細胞術分析之標準方法，用特異性識別CD3、CD4、CD8、CD27、CD45RO、CAR19分子及免疫檢查點分子PD-1、LAG3及TIM3之螢光標記抗體對細胞進行染色。藉由流式細胞術分析軟體測定每一標記物(例如CD4+、CD8+等)之表現，且進一步分析亞群(例如CD4+ T細胞、CD8+ T細胞或CAR19表現T細胞)之免疫檢查點分子PD-1、LAG3及TIM3之表現。

用於測定表面標記物表現之流式細胞術圖譜分析之實例展示於圖4A及4B中。利用流式細胞術測定表現CD4之T細胞，並進一步分析CAR19及PD-1表現，使得圖譜之x軸指示CAR19表現(頂部左側(Q5)及底部左側(Q8)象限展示CAR19陰性CD4+細胞，而頂部右側(Q6)及底部右側(Q7)象限展示CAR19表現CD4+細胞)，且y軸展示PD-1表現(底部左側(Q8)及右側(Q7)象限展示PD-1陰性CD4+細胞，且頂部左側(Q5)及右側(Q6)象限展示PD-1表現CD4+細胞)。在來自CART反應者之CD4+群體中，總計44.7%之CD4+細胞表現PD-1，且約22.3%之CAR19表現細胞係PD-1陽性，同時27.2%之CAR19表現細胞係PD-1陰性(圖4A)。相比之下，在來

自非反應者之CD4+群體中，總CAR19表現細胞顯著減少(約15.3%，與之相比，CR中為49.5%)，且14.7%之CAR19表現細胞係PD-1陽性，而僅0.64%係PD-1陰性(圖4B)。圖4A及圖4B中之圖譜之間之比較展示，與CART反應者(約44.7%)相比，顯著較高百分比之來自非反應者之CD4+細胞表現PD-1 (約92.9%)。

利用上述方法及分析，測定每一反應組中每一患者之CD4+群體及CD8+群體中PD-1表現(PD-1+)細胞的百分比。展示與對CAR療法有反應之彼等(CR)相比，非反應者在CD4+ (圖4C)及CD8+ (圖4D)群體二者中具有較大PD-1+細胞百分比；對於CD4+及CD8+群體二者，平均PD-1百分比之增加在統計學上較顯著。在CD4+ (圖4C)及CD8+ (圖4D)群體二者中，部分反應者(PR)展現之PD-1+細胞百分比高於反應者(CR)。

之後，測定每一反應組中每一患者之CAR19表現CD4+群體及CAR19表現CD8+群體中PD-1表現(PD-1+)細胞的百分比。實施與上文類似之分析，且實施以下額外步驟：分析CD4+及CD8+細胞之CAR19表現，且在鑑別CAR19表現細胞後測定CAR19表現細胞群體中具有PD-1表現之細胞的百分比。對於CAR19表現CD4+及CD8+群體，觀察到與在CD4+及CD8+總群體中所觀察到者類似之傾向：展示與對CAR療法有反應之彼等(CR)相比，非反應者在CD4+ (圖5A)及CD8+ (圖5B)群體二者中具有較大百分比之PD-1+細胞；對於CD4+及CD8+群體二者，平均PD-1百分比之增加在統計學上較顯著。在CD4+ (圖5A)及CD8+ (圖5B)群體二者中，部分反應者(PR)展現之PD-1+細胞百分比高於反應者(CR)。

實施進一步分析以測定來自對CAR療法具有不同反應之患者的表現PD-1、LAG3及TIM3之細胞之分佈。CD4+群體中針對PD-1、LAG3及

TIM3表現之代表性細胞譜分析展示於圖6中。首先分析細胞群體之CD4+及CD8+表現。然後分析CD4+群體(或CD8+群體，未展示)之PD-1及CAR19表現(圖6，左側圖譜)。如先前所述，非反應者(NR)之總PD-1+細胞之百分比與CART反應者(CR)相比顯著增加(NR為約92.9% PD-1陽性，與之相比，CR為44.7% PD-1陽性)。此外，在非反應者中，CAR19表現細胞大多為PD-1陽性(14.7% PD-1陽性及CAR+，與之相比，0.64% PD-1陰性及CAR+)。然後分析群體之PD-1及LAG3共同表現(圖6，中間圖譜)。表現PD-1及LAG3二者之細胞展示於頂部右側象限(Q2)中。非反應者之表現兩種免疫檢查點抑制劑PD-1及LAG3之細胞的百分比與CART反應者相比顯著增加(67.3%與7.31%相比)。亦分析PD-1表現及TIM3表現。在圖6之右側圖譜中，方框指示表現PD-1及TIM3二者之細胞。與使用PD-1及LAG3獲得之結果類似，非反應者之表現兩種免疫檢查點抑制劑PD-1及TIM3之細胞的百分比與CART反應者相比顯著較高(83.3%與28.5%相比)。如上文所述利用流式細胞術分析測定每一反應組中每一患者之PD-1表現細胞(PD1+)、PD-1及LAG3表現細胞(PD1+LAG3+)以及PD-1及TIM3表現細胞(PD1+TIM3+)的百分比。展示非反應者具有與CART反應者相比增加之PD1+ LAG3+細胞(圖7A)及PD1+TIM3+細胞(圖7B)的百分比，該增加之百分比對於兩個細胞群體在統計學上較顯著。部分反應者亦展示與CART反應者相比增加之兩個細胞群體之百分比，且平均值與非反應者相比有所減小。

該等結果指示，對CAR療法無反應之患者展現與對CAR療法有反應或部分反應之患者相比增加之免疫檢查點抑制劑(例如PD-1、LAG3及TIM3)之表現。因此，該等結果展示，抑制或降低免疫檢查點抑制劑(例

如PD-1、LAG3或TIM3)之表現之試劑可用於投與接受CAR療法之患者以經由免疫檢查點路徑(例如由PD-1、LAG3或TIM3介導)防止免疫阻抑，由此增加CAR表現細胞之效能。

實例10：某些原發性DLBCL患者展示CD3+/PD1+雙陽性癌細胞

儘管最近在癌症免疫療法空間中存在呈嵌合抗原受體(CAR)修飾之T細胞及檢查點抑制劑形式之巨大進步，但探究其組合之治療機制之先進工具並非廣泛可用。為解決此日益增長的需要，研發出使用多重AQUA (自動化定量分析)技術之穩健的定量螢光免疫組織化學平臺以評估檢查點抑制劑表現，列舉CAR T細胞及經由新穎共定位算法確定腫瘤細胞與免疫細胞之間之相互作用。在臨床前及臨床模型系統二者中表徵此方法之效用。在B細胞淋巴瘤之免疫缺陷小鼠模型中，評估初級淋巴器官中之CAR T細胞歸巢至惡性B細胞。經由CD4、CD8、PD1及FOXP3表現之多重分析確定CAR T細胞之表型及功能狀態。另外，為在瀰漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)環境中實現組合免疫療法，經由來自DLBCL患者(n = 63)之原發性及繼發性生檢二者之細胞質及核染色產生的界標來檢查呈免疫及腫瘤細胞隔室中之PD1及PD-L1表現形式的適應性免疫抗性機制之盛行率。為支持患者對CAR T試驗之選擇，量化可不藉由傳統方法可再生地評分之相關腫瘤抗原之表現及盛行率以產生客觀分界點。用於患者之最佳選擇之該等定量多重IHC方法可用於即將來臨的新穎組合免疫療法試驗中。

對原發性DLBCL (n=49)及繼發性DLBCL (15)人類患者實施DLBCL組織樣品之樣品製備、成像及成像分析。

樣品製備. 對福馬林固定石蠟包埋(FFPE)之組織樣品脫蠟。然後經由一系列二甲苯至醇洗滌使載玻片再水合，隨後在蒸餾水中培育。然後使用

升高的壓力及溫度條件實施熱誘導之抗原修復，使其冷卻且轉移至Tris緩衝鹽水。然後實施染色，其中實施以下步驟。首先，封阻內源過氧化酶，然後與蛋白質封阻溶液一起培育以減少非特異性抗體染色。然後，用小鼠抗PD1一級抗體對載玻片進行染色。然後洗滌載玻片，隨後與抗小鼠HRP二級抗體一起培育。洗滌載玻片且然後使用TSA+ Cy® 5 (Perkin Elmer)檢測PD-1染色。然後經由微波移除一級及二級抗體試劑。再洗滌載玻片，然後用兔抗CD3一級抗體染色。洗滌載玻片且然後與抗兔HRP二級抗體加4',6-二甲脒基-2-苯基吲哚(DAPI)之混合物一起培育。洗滌載玻片且然後使用TSA-Cy® 3 (Perkin Elmer)檢測CD3染色。最後一次洗滌載玻片，然後用封固培養基對其蓋上蓋玻片且在室溫下乾燥過夜。

樣品成像及分析. 然後使用Vectra 2 Intelligent載玻片分析系統使用Vectra軟體2.0.8版(Perkin Elmer)獲取螢光影像。首先，在4×放大倍數下使用DAPI實施載玻片之單色成像。使用自動化算法(使用inForm研發)來鑑別含有組織之載玻片區域。

使鑑別為含有組織之載玻片區域在4×放大倍數下針對與DAPI (藍色)、Cy®3 (綠色)及Cy® 5 (紅色)相關之通道成像以產生RGB影像。在視野選擇器中使用自動化富集算法(使用inForm研發)處理該等4×放大倍數影像以根據最高Cy® 3表現鑑別且分級可能的20×放大倍數視野。

在20×放大倍數下跨越DAPI、Cy®3及Cy® 5波長使前40個視野成像。審查原始影像之可接受性，且在分析之前淘汰離焦、缺乏任何腫瘤細胞、高度壞死或含有大量與預期抗體定位不相關之螢光信號(即，背景染色)之影像。使用AQUAduct (Perkin Elmer)處理接受的影像，其中藉由光譜去混合器將每一螢光團光譜去混合至個別通道中且保存為單獨檔案。

使用AQUAserve™或經由完全自動化製程使用AQUAserve™進一步分析經處理之檔案。藉由細胞遮蔽器處理每一DAPI影像以鑑別該影像內之所有細胞核，且然後擴大2像素以代表整個細胞之近似大小。所得遮罩代表該影像內之所有細胞。藉由生物標記物遮蔽器處理每一Cy® 5影像以產生所有PD-1陽性細胞之二進制遮罩。藉由生物標記物遮蔽器處理每一Cy® 3影像以產生所有CD3陽性細胞之二進制遮罩。組合所有PD-1陽性及CD3陽性細胞之二進制遮罩以產生所有PD-1及CD3雙陽性細胞之二進制遮罩。使用陽性計算器、藉由用所有CD3陽性細胞之遮罩之以像素量測且由面積評估器確定的總面積除以所有PD-1陽性腫瘤細胞之遮罩之以像素量測且由面積評估器確定的總面積導出表現PD-1之所有CD3細胞之生物標記物陽性% (PBP)。原發性及繼發性DLBCL人類樣品中表現PD-1之所有CD3陽性細胞之PBP代表值展示於**圖8**中。CD3及PD-1狀態展示，原發性DLBCL環境中CD3+/PD-1+細胞之盛行率高於繼發性DLBCL環境，此提供選擇單一或組合治療之患者之機會。

實施類似實驗，其中對原發性DLBCL人類患者之DLBCL組織樣品使用兔抗PDL1一級抗體及TSA+Cy5 (Perkin Elmer)檢測PD-L1。亦對相同樣品檢測PD1及CD3。該實驗展示，腫瘤微環境包含表現PD1、CD3及PDL1之細胞。該實驗亦鑑別出CD3+PD1+細胞亞群(數據未展示)。該等結果支持腫瘤微環境培養可用特異性針對PD1+或PD-L1+細胞之藥劑靶向之免疫阻抑細胞的模型。

實例11：包含DLBCL細胞之樣品中CD19及PD-L1之互斥表現

樣品製備. 對福馬林固定石蠟包埋(FFPE)之組織樣品脫蠟。然後經由一系列二甲苯至醇洗滌使載玻片再水合，隨後在蒸餾水中培育。然後使用

升高的壓力及溫度條件實施熱誘導之抗原修復，使其冷卻且轉移至Tris緩衝鹽水。然後實施染色，其中實施以下步驟。首先，封阻內源過氧化酶，然後與蛋白質封阻溶液一起培育以減少非特異性抗體染色。然後，用兔抗PDL1一級抗體對載玻片進行染色。然後洗滌載玻片，隨後與抗兔HRP二級抗體一起培育。洗滌載玻片且然後使用TSA+ Cy® 3 (Perkin Elmer)檢測PDL1染色。然後經由微波移除一級及二級抗體試劑。再洗滌載玻片，然後用小鼠抗CD19一級抗體染色。洗滌載玻片且然後與抗小鼠HRP二級抗體加4',6-二甲脒基-2-苯基吲哚(DAPI)之混合物一起培育。洗滌載玻片且然後使用TSA-Cy® 5 (Perkin Elmer)檢測CD19染色。最後一次洗滌載玻片，然後用封固培養基對其蓋上蓋玻片且在室溫下乾燥過夜。

樣品成像及分析. 然後使用Vectra 2 Intelligent載玻片分析系統使用Vectra軟體2.0.8版(Perkin Elmer)獲取螢光影像。首先，在4×放大倍數下使用DAPI實施載玻片之單色成像。使用自動化算法(使用inForm研發)來鑑別含有組織之載玻片區域。

使鑑別為含有組織之載玻片區域在4×放大倍數下針對與DAPI (藍色)、Cy®3 (綠色)及Cy® 5 (紅色)相關之通道成像以產生RGB影像。在視野選擇器中使用自動化富集算法(使用inForm研發)處理該等4×放大倍數影像以根據最高Cy® 3表現鑑別且分級可能的20×放大倍數視野。

在20×放大倍數下跨越DAPI、Cy®3及Cy® 5波長使前40個視野成像。審查原始影像之可接受性，且在分析之前淘汰離焦、缺乏任何腫瘤細胞、高度壞死或含有大量與預期抗體定位不相關之螢光信號(即，背景染色)之影像。使用AQUAduct (Perkin Elmer)處理接受的影像，其中藉由光譜去混合器將每一螢光團光譜去混合至個別通道中且保存為單獨檔案。

使用AQUAserve™或經由完全自動化製程使用AQUAserve™如先前實例中所述進一步分析經處理之檔案。

原發性及繼發性DLBCL人類樣品中所有CD19陽性及PD-L1陽性細胞之PBP代表值展示於**圖9**中。DLBCL樣品中之CD19及PDL1狀態有所不同。CD19及PDL1表現往往互斥，即通常，給定細胞表現CD19或PD-L1而非同時表現二者。儘管不希望受限於理論，但此可歸因於CD19係在DLBCL腫瘤細胞中表現，而PD-L1係在非腫瘤細胞(例如支持腫瘤微環境之細胞)中表現。此觀察表明，CD19抑制劑(例如CD19 CAR表現細胞)及PD-L1信號傳導抑制劑之組合療法可用於靶向該兩個細胞群體。

實施類似實驗，以例如展示AQUA分析監測CART19效能之能力。此研究監測包含CART19+ Jurkat細胞及CD19+ REH細胞之混合細胞系之樣品中之CD19、CD3及CART19核酸。CD19及CD3蛋白係藉由抗體檢測，且CART19係使用針對CAR核酸之3’ UTR之RNA探針檢測。該實驗展示，細胞系樣品包含表現CD19、CD3及CART19之細胞(數據未展示)。該實驗亦展示，細胞系樣品包含CD3+/CART19+細胞亞群(數據未展示)。實施鄰近分析，其展示CART19細胞在物理上鄰近CD19+細胞(數據未展示)。該等實驗支持CD3+ CART19細胞浸潤包含CD19+細胞之腫瘤微環境且CD19及CART19細胞之物理定位轉換成CART19療法之效能的模型。

實例12：派姆單抗與CD19靶向CAR T細胞組合加強反應

注意：除非另外規定，否則基於患者之重量，此實例中所用派姆單抗之劑量為2 mg/kg直至達到200 mg之劑量，此時投與200 mg之均一劑量。

在B細胞急性淋巴母細胞性白血病(B-ALL)中，CD19靶向嵌合抗原受體(CAR)修飾之T細胞已展示超過90%之完全反應(CR)率。患者亞組可對CAR T療法無反應或可因較差CAR T細胞持久性而復發。此實例中所述之研究檢查抑制PD-1檢查點路徑是否可改良CAR T細胞功能及持久性。

經鼠類(CTL019)或人類化(CTL119)抗CD19 CAR T細胞治療之患者在CAR T細胞輸注後14天-2個月開始接受PD-1抑制劑派姆單抗之1-3個劑量。在CTL019 (n=1)或CTL119 (n=3)輸注後部分/無反應(n=3)或較差CAR T細胞持久性既往史(n=1)之4個患有復發性/難治性B-ALL之兒童接受派姆單抗。派姆單抗係充分耐受的，其中2個患者發熱且無自體免疫毒性。在派姆單抗後在所有4個兒童中觀察到可檢測循環CAR+ T細胞(藉由流式細胞術之CD3+細胞%)增加及/或延長的檢測(與先前輸注相比)。

在先前鼠類CD19 CAR T細胞後CD19+復發之患者1及2接受CTL119且用派姆單抗治療對CTL119有部分或沒有反應之患者。二者在派姆單抗後患有進行性疾病，1者保持CD19表現且1者具有減少的CD19表現。

兩個患者對添加派姆單抗具有客觀反應。在患者3中，使用CTL019及CTL119二者之先前治療產生具有較差CAR T細胞持久性及隨後CD19+復發之CR。重複CTL119輸注與派姆單抗之組合後，患者3達成具有延長的CART細胞持久性之CR (與截至初始CTL119輸注後第36天之損失相比，在第50天可檢測)。在CTL019輸注後第28天時廣泛淋巴結侵犯，但骨髓形態緩解之無CAR T細胞治療既往史之患者4接受派姆單抗。派姆單抗後之CAR T細胞增殖與截至CTL019後3個月嗜PET疾病之顯著減輕相關。

結果展示，派姆單抗安全地與CAR T細胞治療及增加或延長的CAR+ T細胞檢測組合，且觀察到客觀反應。因此，免疫檢查點路徑可影響對

CAR T細胞治療之反應。

實例13：在復發性急性淋巴母細胞性白血病(ALL)中用於加強對CD19 CAR T細胞之反應之派姆單抗

注意：除非另外規定，否則基於患者之體重，此實例中所用派姆單抗之劑量為2 mg/kg直至達到200 mg之劑量，此時投與200 mg之均一劑量。

研究設計

展示較差CAR T細胞持久性之先前經CD19 CAR表現T細胞治療之復發性難治性ALL患者有資格接受含或不含派姆單抗之CAR T細胞之重複輸注。使R/R ALL患者入選臨床試驗(NCT02374333)。患者在第一次輸注CAR-T細胞之前具有化學療法及淋巴清除。在第-1天實施基線評價，然後第一次輸注人類化CD19 CAR T細胞(CTL119)。在第28天評價患者之反應，且在第3個月、第6個月、第9個月及第12個月實施隨訪評價。監測患者之微量殘存疾病(MRD)、B細胞發育不全及CTL119持久性。基於CTL119持久性之狀態，向患者再輸注CTL119。亦在再輸注後至少2週或在自CRS恢復後用派姆單抗治療一些患者。**圖10**展示研究設計。

結果

病例1：派姆單抗用於部分反應

病例1闡述對先前CD19 CAR療法無反應(NR)之R/R ALL患者。在此患者中觀察到huCART19增殖，且在第28天患者呈現為完全反應(CR)及1.2% CD19+ MRD。在輸注後7週時，患者復發有CD19+疾病及少量huCART19。然後在第52天給予患者派姆單抗。觀察到huCART19適度增加以及外周母細胞之短暫清除及隨後疾病進展。

病例2：派姆單抗用於無反應

病例2闡述在先前CD19 CAR療法後12個月CD19+復發之R/R/ ALL患者。在此患者中觀察到huCART19之良好增殖。在第28天，患者呈現為NR及CD19+復發。在6週時將HuCART19再輸注至此患者中，然後在再輸注後14天用派姆單抗治療。觀察到huCART19之良好增殖以及延長的細胞持久性。在再輸注後第28天評價時，患者展示具有可變CD19表現之持久性疾病。

病例3-5：派姆單抗用於較差持久性

病例3、4及5闡述具有先前huCART19輸注，但展示較差CAR T細胞持久性之R/R ALL患者。該等患者具有良好的初始huCART19增殖。給予所有3個患者huCART19之再輸注，然後在再輸注後14天給予派姆單抗之劑量。

病例3闡述患有R/R ALL且在先前huCART19輸注後9個月CD19+復發之患者。第一次輸注huCART19後之第28天評價展示CR且未檢測到MRD。即使CAR T細胞有所增殖，CAR T細胞僅存留較短時段且在2個月時B細胞恢復。在輸注後15個月時，患者復發，且在17個月時給予huCART19再輸注，在14天後給予派姆單抗之劑量。藉由每3週一次投與派姆單抗，此患者展示延長的持久性及持續B細胞發育不全。**圖11**展示在派姆單抗治療存在或不存在下在huCART19輸注後數天huCART19細胞之百分比。派姆單抗增加huCART19細胞之持久性。

病例4闡述呈現R/R ALL且在先前huCART19輸注後9個月CD19+復發之患者。第一次輸注huCART19後之第28天評價展示CR且未檢測到MRD。即使觀察到良好CAR T細胞增殖，CAR T細胞僅存留較短時段且

在2個月時觀察到B細胞恢復。在輸注後12個月時，患者復發且在14個月時給予huCART19再輸注，在14天後給予派姆單抗之劑量。未觀察到huCART19增殖且第二次輸注後之第28天評價揭露無反應(NR)且未檢測到CD19+ MRD。

病例5闡述呈現R/R ALL且在先前huCART19輸注後12個月CD19+復發之患者。第一次輸注huCART19後之第28天評價展示CR且未檢測到MRD。即使觀察到良好CAR T細胞增殖，CAR T細胞僅存留較短時段。在第一次輸注後6個月，患者接受第二次輸注且具有較短CAR T細胞持久性。在第一次輸注後8個月時，患者接受另一huCART19輸注，在14天後接受派姆單抗之劑量。藉由每3週一次投與派姆單抗，此患者展示延長的持久性及持續B細胞發育不全。**圖12**展示比較僅接受huCART19之患者(n=4)與接受huCART19及派姆單抗之患者(n=7)中之B細胞恢復機率之圖。

病例6：派姆單抗用於淋巴瘤疾病

病例6闡述患有R/R ALL及骨髓及廣泛淋巴瘤疾病(LAD)之M3期之患者。此患者接受CART19輸注且細胞增殖良好。第28天評價展示骨髓中之CR，然而PET分析展示淋巴結中之廣泛攝取。然後在輸注後第32天且每2-3週一次給予此患者派姆單抗。如**圖13**中所展示，派姆單抗治療增加CART19細胞之百分比。在用派姆單抗治療後亦觀察到嗜PET病灶減少(**圖14**)。

實例14：在復發性/難治性瀰漫性大B細胞淋巴瘤患者(r/r DLBCL)中CD19靶向CAR T細胞與派姆單抗之組合

研究原理

CD19靶向CART療法(CTL019)在36-45%之患者中具有r/r DLBCL之潛在治癒性。然而，PD-L1在DLBCL細胞上高表現，此使得經轉導T細胞上(例如CTL019細胞上)之PD-1活化。CTL019細胞上PD-1之活化產生CTL019療法之功能損害。用抗PD-1治療會阻斷PD-1/PD-L1相互作用，此可使DLBCL患者之CTL019細胞再活化且改良反應率。

r/r DLBCL中CTL019之C2201 (JULIET)研究之初始分析展示，與反應者相比，在為CTL019療法之非反應者之患者中觀察到CTL019相關終產物中檢查點抑制劑(例如PD-1及TIM-3)之較高表現。在此研究中在57%之患者(99個中之57.6個)中觀察到細胞介素釋放症候群，其中11%患有1級CRS，23%患有2級CRS，15%患有3級CRS且8%患有4級CRS。在患有CRS之患者中，CRS之平均發作時間(以天計)為4.1天且中值為3.0天。患者最早罹患CRS係在CTL019投與後1天，且觀察到CRS之最晚時間點係在CTL019投與後51天。在該等患者中CRS之平均持續時間為8.3天且中值為7.0天，且在所有患者中CRS持續時間之範圍為2-30天。罹患3級或4級CRS平均需要4.2天。觀察到3級或4級CRS之最早時間點為2天，且觀察到3級或4級CRS之最晚時間點為8天。

在r/r DLBCL中CTL019之A2101J (DLBCL)研究中，與自反應者獲得之樣品相比，在生檢樣品及自非反應者獲得之活體內CTL019細胞中觀察到檢查點抑制劑(例如TIM3、LAG-3、PD1、PD-L1)之較高表現。淋巴結及骨髓樣品之免疫組織化學分析展示在進行性疾病(PD)患者中TIM3、LAG-3、PD1及PD-L1之較高表現。另外，研究r/r DLBCL中之派姆單抗之此研究展示，在接受CTL019後進展之9個患者中之5個對派姆單抗治療有反應。在對派姆單抗有反應之患者中未觀察到CRS事件，且反應持續時

間(DoR)超過1年。

綜上所述，該等試驗之數據表明，與CLT019配對之抗PD1療法可為有效治療方案，其提供治癒無資格進行移植之r/r DLBCL患者之潛能，如藉由較高總體及完全反應率所展示。與單獨CTL019及替代性治療選擇相比，抗PD1及CTL019之組合亦已展示持久的反應持續時間。組合療法具有類似於CTL019單一療法之副作用特徵，且無額外長期不期望效應。因此，具有經改良之患者結果之派姆單抗及CTL019的組合使其成為較佳且成本有效之治療方案。另外，組合療法可彼此相隔較短時段投與，例如在未患CRS之患者中，例如抗PD-1抗體可CTL019投與後不久(例如投與後5-15天)投與。對於在CTL019療法後患有CRS之患者，抗PD-1抗體可在例如CRS消退後投與。

研究設計

將在r/r (JULIET) DLBCL患者群體中實施同步投與CTL019及派姆單抗之I/II期研究。單臂研究將使20-25個患者入選且將包括劑量時刻發現之準備期。無資格進行移植之r/r DLBDL患者將入選此研究。在開始療法前5週(第-5週)，將產生自體CTL019細胞且冷凍保存。將在此時段期間開始補救療法且將在CTL019輸注前1週(第-1週)實施疾病分期。然後將CTL019輸注至患者中。將在CTL019輸注後至少5天給予派姆單抗療法。將以300 mg之劑量每3週一次給予派姆單抗之6次投與。將在輸注後前6個月每月、第7-24個月每3個月及其後每6個月評價患者。根據基因轉移方案之FDA法規，將對患者隨訪15年。

此研究之結果將指導開始具有90個患者之兩臂隨機化II期立項研究。無資格進行移植之r/r DLBCL患者將入選此研究。在II期研究中，一個60

個患者之同類群組將接受派姆單抗與CTL019之組合之同步投與，且另一30個患者之同類群組將接受單獨CTL019投與。此研究之主要目標係評估CTL019與派姆單抗之組合之效能。此研究之主要終點係在治療後3個月時患者之反應率(RR)。此研究之次要目標係評價接受組合療法之患者與接受單獨CTL019之患者相比在3個月時RR之不同。

實例15：派姆單抗療法用於先前經CD19靶向CAR T細胞治療之復發性/難治性瀰漫性大B細胞淋巴瘤患者(r/r DLBCL)

在CTL019輸注後有記載進展之r/r DLBCL患者中開始使用派姆單抗之臨床試驗。在觀察到且記載進展後儘可能快地投與派姆單抗之第一劑量。每3週一次持續2年投與派姆單抗。患者在CTL019輸注後約28天接受派姆單抗。

先前已接受CTL019且隨後用派姆單抗治療之9個進行性DLBCL患者中之5個展示對療法之反應。反應之最長持續時間超過1年。在該等患者中未觀察到CRS。

等效內容

本文引用之每一及所有專利、專利申請案及公開案之揭示內容係全文以引用方式併入本文中。儘管已參考特定態樣揭示本發明，但顯然，在不背離本發明之真實精神及範圍之情況下，熟習此項技術者可想到本發明之其他態樣及變化形式。隨附申請專利範圍意欲理解為包括所有該等態樣及等效變化形式。

【序列表】

<110> 瑞士商諾華公司(NOVARTIS AG)
賓夕法尼亞大學董事會(THE TRUSTEES OF THE UNIVERSITY OF PENNSYLVANIA)

<120> 嵌合抗原受體及PD-1抑制劑之組合療法

<130> N2067-7109WO

<150> US 62/514,542
<151> 2017-06-02

<150> US 62/482,846
<151> 2017-04-07

<150> US 62/455,547
<151> 2017-02-06

<150> US 62/368,100
<151> 2016-07-28

<160> 532

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro
20

<210> 2
<211> 45
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 2
Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala
1 5 10 15

Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly
20 25 30

Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp
35 40 45

<210> 3
<211> 230
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 3
Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe
1 5 10 15

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
20 25 30

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
35 40 45

Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
50 55 60

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser
65 70 75 80

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
85 90 95

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser
100 105 110

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
115 120 125

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
130 135 140

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
145 150 155 160

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
165 170 175

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu
180 185 190

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
195 200 205

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
210 215 220

Leu Ser Leu Gly Lys Met
225 230

<210> 4
<211> 282
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 4
Arg Trp Pro Glu Ser Pro Lys Ala Gln Ala Ser Ser Val Pro Thr Ala
1 5 10 15

```
Gln Pro Gln Ala Glu Gly Ser Leu Ala Lys Ala Thr Thr Ala Pro Ala
            20                  25                  30

Thr Thr Arg Asn Thr Gly Arg Gly Gly Glu Glu Lys Lys Lys Glu Lys
        35                  40                  45

Glu Lys Glu Glu Gln Glu Glu Arg Glu Thr Lys Thr Pro Glu Cys Pro
    50                  55                  60

Ser His Thr Gln Pro Leu Gly Val Tyr Leu Leu Thr Pro Ala Val Gln
65                  70                  75                  80

Asp Leu Trp Leu Arg Asp Lys Ala Thr Phe Thr Cys Phe Val Val Gly
                85                  90                  95

Ser Asp Leu Lys Asp Ala His Leu Thr Trp Glu Val Ala Gly Lys Val
            100                 105                 110

Pro Thr Gly Gly Val Glu Glu Gly Leu Leu Glu Arg His Ser Asn Gly
        115                 120                 125

Ser Gln Ser Gln His Ser Arg Leu Thr Leu Pro Arg Ser Leu Trp Asn
    130                 135                 140

Ala Gly Thr Ser Val Thr Cys Thr Leu Asn His Pro Ser Leu Pro Pro
145                 150                 155                 160

Gln Arg Leu Met Ala Leu Arg Glu Pro Ala Ala Gln Ala Pro Val Lys
                165                 170                 175

Leu Ser Leu Asn Leu Leu Ala Ser Ser Asp Pro Pro Glu Ala Ala Ser
            180                 185                 190

Trp Leu Leu Cys Glu Val Ser Gly Phe Ser Pro Pro Asn Ile Leu Leu
        195                 200                 205

Met Trp Leu Glu Asp Gln Arg Glu Val Asn Thr Ser Gly Phe Ala Pro
    210                 215                 220
```

Ala Arg Pro Pro Pro Gln Pro Gly Ser Thr Thr Phe Trp Ala Trp Ser
225 230 235 240

Val Leu Arg Val Pro Ala Pro Pro Ser Pro Gln Pro Ala Thr Tyr Thr
245 250 255

Cys Val Val Ser His Glu Asp Ser Arg Thr Leu Leu Asn Ala Ser Arg
260 265 270

Ser Leu Glu Val Ser Tyr Val Thr Asp His
275 280

<210> 5
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 5
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10

<210> 6
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 6
Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu
1 5 10 15

Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys
20

<210> 7
<211> 42
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 7
Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met
1 5 10 15

Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe
20 25 30

Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu
35 40

<210> 8
<211> 48
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 8
Gln Arg Arg Lys Tyr Arg Ser Asn Lys Gly Glu Ser Pro Val Glu Pro
1 5 10 15

Ala Glu Pro Cys Arg Tyr Ser Cys Pro Arg Glu Glu Glu Gly Ser Thr
20 25 30

Ile Pro Ile Gln Glu Asp Tyr Arg Lys Pro Glu Pro Ala Cys Ser Pro
35 40 45

<210> 9
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 9
Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly
1 5 10 15

Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr
20 25 30

Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys
35 40 45

Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys
50 55 60

Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg
65 70 75 80

Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala
85 90 95

Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
100 105 110

<210> 10
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 10
Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly
1 5 10 15

Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr
20 25 30

Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys
35 40 45

Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys
50 55 60

Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg
65 70 75 80

Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala
85 90 95

Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
100 105 110

<210> 11
<211> 1184
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」

<400> 11
cgtgaggctc cggtgcccgt cagtgggcag agcgcacatc gcccacagtc cccgagaagt 60

tgggggggagg ggtcggcaat tgaaccggtg cctagagaag gtggcgcggg gtaaactggg 120

aaagtgatgt cgtgtactgg ctccgccttt ttcccgaggg tgggggagaa ccgtatataa 180

gtgcagtagt cgccgtgaac gttcttttttc gcaacgggtt tgccgccaga acacaggtaa 240

gtgccgtgtg tggttcccgc gggcctggcc tctttacggg ttatggccct tgcgtgcctt 300

gaattacttc cacctggctg cagtacgtga ttcttgatcc cgagcttcgg gttggaagtg 360

ggtgggagag ttcgaggcct tgcgcttaag gagccccttc gcctcgtgct tgagttgagg 420

cctggcctgg gcgctggggc cgccgcgtgc gaatctggtg gcaccttcgc gcctgtctcg 480

ctgctttcga taagtctcta gccatttaaa atttttgatg acctgctgcg acgcttttt 540

tctggcaaga tagtcttgta aatgcgggcc aagatctgca cactggtatt tcggtttttg 600

gggccgcggg cggcgacggg gcccgtgcgt cccagcgcac atgttcggcg aggcggggcc 660

tgcgagcgcg gccaccgaga atcggacggg ggtagtctca agctggccgg cctgctctgg 720

tgcctggcct cgcgccgccg tgtatcgccc cgccctgggc ggcaaggctg gcccggtcgg 780

caccagttgc gtgagcggaa agatggccgc ttcccggccc tgctgcaggg agctcaaaat 840

ggaggacgcg gcgctcggga gagcgggcgg gtgagtcacc cacacaaagg aaaagggcct 900

ttccgtcctc agccgtcgct tcatgtgact ccacggagta ccgggcgccg tccaggcacc 960

tcgattagtt ctcgagcttt tggagtacgt cgtctttagg ttgggggggag gggttttatg 1020

cgatggagtt tccccacact gagtgggtgg agactgaagt taggccagct tggcacttga 1080

tgtaattctc cttggaattt gccctttttg agtttggatc ttggttcatt ctcaagcctc 1140

agacagtggt tcaaagtttt tttcttccat ttcaggtgtc gtga 1184

<210> 12
<211> 63
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成寡核苷酸」

<400> 12
atggccctgc ctgtgacagc cctgctgctg cctctggctc tgctgctgca tgccgctaga 60

ccc 63

<210> 13
<211> 135
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」

<400> 13
accacgacgc cagcgccgcg accaccaaca ccggcgccca ccatcgcgtc gcagcccctg 60

tccctgcgcc cagaggcgtg ccggccagcg gcgggggggcg cagtgcacac gagggggctg 120

gacttcgcct gtgat 135

<210> 14
<211> 690
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」

<400> 14
gagagcaagt acggccctcc ctgcccccct tgccctgccc ccgagttcct gggcggaccc 60

agcgtgttcc tgttcccccc caagcccaag gacaccctga tgatcagccg gacccccgag 120

gtgacctgtg tggtggtgga cgtgtcccag gaggaccccg aggtccagtt caactggtac 180

gtggacggcg tggaggtgca caacgccaag accaagcccc gggaggagca gttcaatagc 240

acctaccggg tggtgtccgt gctgaccgtg ctgcaccagg actggctgaa cggcaaggaa 300

tacaagtgta aggtgtccaa caagggcctg cccagcagca tcgagaaaac catcagcaag 360

gccaagggcc agcctcggga gccccaggtg tacaccctgc cccctagcca agaggagatg 420

accaagaacc aggtgtccct gacctgcctg gtgaagggct tctaccccag cgacatcgcc 480

gtggagtggg agagcaacgg ccagcccgag aacaactaca agaccacccc ccctgtgctg 540

gacagcgacg gcagcttctt cctgtacagc cggctgaccg tggacaagag ccggtggcag 600

gagggcaacg tctttagctg ctccgtgatg cacgaggccc tgcacaacca ctacacccag 660

aagagcctga gcctgtccct gggcaagatg 690

<210> 15
<211> 847
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」

<400> 15
aggtggcccg aaagtcccaa ggcccaggca tctagtgttc ctactgcaca gccccaggca 60

gaaggcagcc tagccaaagc tactactgca cctgccacta cgcgcaatac tggccgtggc 120

ggggaggaga agaaaaagga gaaagagaaa gaagaacagg aagagaggga gaccaagacc 180

cctgaatgtc catcccatac ccagccgctg ggcgtctatc tcttgactcc cgcagtacag 240

gacttgtggc ttagagataa ggccaccttt acatgtttcg tcgtgggctc tgacctgaag 300

gatgcccatt tgacttggga ggttgccgga aaggtaccca cagggggggt tgaggaaggg 360

ttgctggagc gccattccaa tggctctcag agccagcact caagactcac ccttccgaga 420

tccctgtgga acgccgggac ctctgtcaca tgtactctaa atcatcctag cctgccccca 480

cagcgtctga tggcccttag agagccagcc gcccaggcac cagttaagct tagcctgaat 540

ctgctcgcca gtagtgatcc cccagaggcc gccagctggc tcttatgcga agtgtccggc 600

tttagcccgc ccaacatctt gctcatgtgg ctggaggacc agcgagaagt gaacaccagc 660

ggcttcgctc cagcccggcc cccaccccag ccgggttcta ccacattctg ggcctggagt 720

gtcttaaggg tcccagcacc acctagcccc cagccagcca catacacctg tgttgtgtcc 780

catgaagata gcaggaccct gctaaatgct tctaggagtc tggaggtttc ctacgtgact 840

gaccatt 847

<210> 16
<211> 30
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成寡核苷酸」

<400> 16
ggtggcggag gttctggagg tggaggttcc 30

<210> 17
<211> 72
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成寡核苷酸」

<400> 17
atctacatct gggcgcccct ggccgggact tgtggggtcc ttctcctgtc actggttatc 60

acccctttact gc 72

<210> 18
<211> 126
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」

<400> 18
aaacggggca gaaagaaact cctgtatata ttcaaacaac catttatgag accagtacaa 60

actactcaag aggaagatgg ctgtagctgc cgatttccag aagaagaaga aggaggatgt 120

gaactg 126

<210> 19
<211> 123
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」

<400> 19
aggagtaaga ggagcaggct cctgcacagt gactacatga acatgactcc ccgccgcccc 60

gggcccaccc gcaagcatta ccagccctat gccccaccac gcgacttcgc agcctatcgc 120

tcc 123

<210> 20
<211> 336
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」

<400> 20
agagtgaagt tcagcaggag cgcagacgcc cccgcgtaca agcagggcca gaaccagctc 60

tataacgagc tcaatctagg acgaagagag gagtacgatg ttttggacaa gagacgtggc 120

cgggaccctg agatgggggg aaagccgaga aggaagaacc ctcaggaagg cctgtacaat 180

gaactgcaga aagataagat ggcggaggcc tacagtgaga ttgggatgaa aggcgagcgc 240

cggaggggca aggggcacga tggcctttac cagggtctca gtacagccac caaggacacc 300

tacgacgccc ttcacatgca ggccctgccc cctcgc 336

<210> 21
<211> 336
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」

<400> 21
agagtgaagt tcagcaggag cgcagacgcc cccgcgtacc agcagggcca gaaccagctc 60

tataacgagc tcaatctagg acgaagagag gagtacgatg ttttggacaa gagacgtggc 120

cgggaccctg agatgggggg aaagccgaga aggaagaacc ctcaggaagg cctgtacaat 180

gaactgcaga aagataagat ggcggaggcc tacagtgaga ttgggatgaa aggcgagcgc 240

cggaggggca aggggcacga tggcctttac cagggtctca gtacagccac caaggacacc 300

tacgacgccc ttcacatgca ggccctgccc cctcgc 336

<210> 22
<211> 373
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 22
Pro Gly Trp Phe Leu Asp Ser Pro Asp Arg Pro Trp Asn Pro Pro Thr
1 5 10 15

```
Phe Ser Pro Ala Leu Leu Val Val Thr Glu Gly Asp Asn Ala Thr Phe
            20                  25                  30

Thr Cys Ser Phe Ser Asn Thr Ser Glu Ser Phe Val Leu Asn Trp Tyr
        35                  40                  45

Arg Met Ser Pro Ser Asn Gln Thr Asp Lys Leu Ala Ala Phe Pro Glu
    50                  55                  60

Asp Arg Ser Gln Pro Gly Gln Asp Cys Arg Phe Arg Val Thr Gln Leu
65                  70                  75                  80

Pro Asn Gly Arg Asp Phe His Met Ser Val Val Arg Ala Arg Arg Asn
                85                  90                  95

Asp Ser Gly Thr Tyr Leu Cys Gly Ala Ile Ser Leu Ala Pro Lys Ala
            100                 105                 110

Gln Ile Lys Glu Ser Leu Arg Ala Glu Leu Arg Val Thr Glu Arg Arg
        115                 120                 125

Ala Glu Val Pro Thr Ala His Pro Ser Pro Ser Pro Arg Pro Ala Gly
    130                 135                 140

Gln Phe Gln Thr Leu Val Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr
145                 150                 155                 160

Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala
                165                 170                 175

Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe
            180                 185                 190

Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val
        195                 200                 205

Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys
```

210 215 220

Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr
225 230 235 240

Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu
245 250 255

Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro
260 265 270

Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly
275 280 285

Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro
290 295 300

Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr
305 310 315 320

Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly
325 330 335

Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln
340 345 350

Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln
355 360 365

Ala Leu Pro Pro Arg
370

<210> 23
<211> 1182
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source

<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」

<400> 23

atggccctcc ctgtcactgc cctgcttctc cccctcgcac tcctgctcca cgccgctaga 60

ccacccggat ggtttctgga ctctccggat cgcccgtgga atccccccaac cttctcaccg 120

gcactcttgg ttgtgactga gggcgataat gcgaccttca cgtgctcgtt ctccaacacc 180

tccgaatcat tcgtgctgaa ctggtaccgc atgagcccgt caaaccagac cgacaagctc 240

gccgcgtttc cggaagatcg gtcgcaaccg ggacaggatt gtcggttccg cgtgactcaa 300

ctgccgaatg gcagagactt ccacatgagc gtggtccgcg ctaggcgaaa cgactccggg 360

acctacctgt gcggagccat ctcgctggcg cctaaggccc aaatcaaaga gagcttgagg 420

gccgaactga gagtgaccga gcgcagagct gaggtgccaa ctgcacatcc atccccatcg 480

cctcggcctg cggggcagtt tcagaccctg gtcacgacca ctccggcgcc gcgcccaccg 540

actccggccc caactatcgc gagccagccc ctgtcgctga ggccggaagc atgccgccct 600

gccgccggag gtgctgtgca tacccgggga ttggacttcg catgcgacat ctacatttgg 660

gctcctctcg ccggaacttg tggcgtgctc cttctgtccc tggtcatcac cctgtactgc 720

aagcggggtc ggaaaaagct tctgtacatt ttcaagcagc ccttcatgag gcccgtgcaa 780

accacccagg aggaggacgg ttgctcctgc cggttccccg aagaggaaga aggaggttgc 840

gagctgcgcg tgaagttctc ccggagcgcc gacgcccccg cctataagca gggccagaac 900

cagctgtaca acgaactgaa cctgggacgg cgggaagagt acgatgtgct ggacaagcgg 960

cgcggccggg accccgaaat gggcgggaag cctagaagaa agaaccctca ggaaggcctg 1020

tataacgagc tgcagaagga caagatggcc gaggcctact ccgaaattgg gatgaaggga 1080

gagcggcgga ggggaaaggg gcacgacggc ctgtaccaag gactgtccac cgccaccaag 1140

gacacatacg atgccctgca catgcaggcc cttccccctc gc 1182

<210> 24
<211> 394
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 24

```
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1               5                  10                  15

His Ala Ala Arg Pro Pro Gly Trp Phe Leu Asp Ser Pro Asp Arg Pro
            20                  25                  30

Trp Asn Pro Pro Thr Phe Ser Pro Ala Leu Leu Val Val Thr Glu Gly
        35                  40                  45

Asp Asn Ala Thr Phe Thr Cys Ser Phe Ser Asn Thr Ser Glu Ser Phe
    50                  55                  60

Val Leu Asn Trp Tyr Arg Met Ser Pro Ser Asn Gln Thr Asp Lys Leu
65                  70                  75                  80

Ala Ala Phe Pro Glu Asp Arg Ser Gln Pro Gly Gln Asp Cys Arg Phe
                85                  90                  95

Arg Val Thr Gln Leu Pro Asn Gly Arg Asp Phe His Met Ser Val Val
            100                 105                 110

Arg Ala Arg Arg Asn Asp Ser Gly Thr Tyr Leu Cys Gly Ala Ile Ser
        115                 120                 125

Leu Ala Pro Lys Ala Gln Ile Lys Glu Ser Leu Arg Ala Glu Leu Arg
    130                 135                 140

Val Thr Glu Arg Arg Ala Glu Val Pro Thr Ala His Pro Ser Pro Ser
145                 150                 155                 160

Pro Arg Pro Ala Gly Gln Phe Gln Thr Leu Val Thr Thr Thr Pro Ala
                165                 170                 175

Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser
            180                 185                 190
```

Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr
195 200 205

Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala
210 215 220

Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys
225 230 235 240

Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met
245 250 255

Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe
260 265 270

Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg
275 280 285

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

Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg
305 310 315 320

Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro
325 330 335

Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala
340 345 350

Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His
355 360 365

Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp
370 375 380

Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
385 390

<210> 25
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 25
Gly Gly Gly Gly Ser
1 5

<210> 26
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(30)
<223> /注釋=「此序列可涵蓋1至6個「Gly Gly Gly Gly Ser」重複單元」

<400> 26
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
20 25 30

<210> 27
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 27
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser
20

<210> 28
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 28
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15

<210> 29
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 29
Gly Gly Gly Ser
1

<210> 30
<211> 5000
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(5000)
<223> /注釋=「此序列可涵蓋50至5000個核苷酸」

<400> 30

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 60

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 120

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 180

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 240

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 300

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 360

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 420

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 480

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 540

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 600

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 660

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 720

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 780

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 840

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 900

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 960

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1020

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1080

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1140

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1200

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1260

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1320

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1380

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1440

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1500

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1560

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1620

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1680

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1740

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1800

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1860

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1920

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1980

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2040

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2100

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2160

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2220

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2280

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2340

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2400

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2460

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2520

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2580

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2640

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2700

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2760

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2820

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2880

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2940

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3000

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3060

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3120

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3180

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3240

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3300

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3360

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3420

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3480

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3540

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3600

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3660

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3720

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3780

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3840

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3900

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3960

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4020

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4080

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4140

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4200

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4260

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4320

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4380

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4440

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4500

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4560

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4620

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4680

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4740

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4800

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4860

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4920

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4980

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 5000

<210> 31
<211> 100
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」

<400> 31
tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 60

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 100

<210> 32
<211> 5000
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(5000)
<223> /注釋=「此序列可涵蓋50至5000個核苷酸」

<400> 32

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 60

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 120

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 180

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 240

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 300

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 360

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 420

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 480

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 540

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 600

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 660

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 720

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 780

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 840

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 900

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 960

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 1020

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 1080

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 1140

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 1200

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 1260

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 1320

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 1380

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 1440

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 1500

ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt 1560

ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt 1620

ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt 1680

ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt 1740

ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt 1800

ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt 1860

ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt 1920

ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt 1980

ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt 2040

ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt 2100

ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt 2160

ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt 2220

ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt 2280

ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt 2340

ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt 2400

ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt 2460

ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt 2520

ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt 2580

ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt 2640

ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt 2700

ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt 2760

ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt 2820

ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt 2880

ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt 2940

ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt 3000

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 3060

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 3120

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 3180

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 3240

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 3300

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 3360

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 3420

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 3480

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 3540

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 3600

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 3660

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 3720

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 3780

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 3840

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 3900

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 3960

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 4020

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 4080

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 4140

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 4200

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 4260

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 4320

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 4380

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 4440

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 4500

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 4560

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 4620

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 4680

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 4740

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 4800

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 4860

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 4920

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 4980

tttttttttt tttttttttt 5000

<210> 33
<211> 5000
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(5000)
<223> /注釋=「此序列可涵蓋100至5000個核苷酸」

<400> 33
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 60

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 120

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 180

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 240

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 300

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 360

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 420

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 480

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 540

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 600

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 660

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 720

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 780

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 840

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 900

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 960

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1020

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1080

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1140

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1200

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1260

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1320

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1380

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1440

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1500

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1560

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1620

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1680

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1740

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1800

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1860

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1920

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1980

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2040

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2100

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2160

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2220

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2280

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2340

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2400

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2460

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2520

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2580

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2640

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2700

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2760

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2820

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2880

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2940

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3000

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3060

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3120

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3180

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3240

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3300

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3360

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3420

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3480

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3540

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3600

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3660

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3720

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3780

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3840

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3900

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3960

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4020

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4080

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4140

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4200

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4260

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4320

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4380

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4440

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4500

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4560

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4620

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4680

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4740

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4800

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4860

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4920

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4980

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 5000

<210> 34
<211> 400
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(400)
<223> /注釋=「此序列可涵蓋100至400個核苷酸」

<400> 34
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 60

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 120

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 180

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 240

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 300

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 360

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 400

<210> 35
<211> 2000
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(2000)
<223> /注釋=「此序列可涵蓋50至2000個核苷酸」

<400> 35
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 60

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 120

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 180

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 240

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 300

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 360

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 420

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 480

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 540

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 600

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 660

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 720

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 780

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 840

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 900

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 960

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1020

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1080

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1140

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1200

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1260

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1320

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1380

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1440

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1500

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1560

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1620

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1680

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1740

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1800

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1860

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1920

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1980

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2000

<210> 36
<211> 41
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 36
Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu His Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr
1 5 10 15

Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro
20 25 30

Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser
35 40

<210> 37
<211> 123
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」

<400> 37

aggagtaaga ggagcaggct cctgcacagt gactacatga acatgactcc ccgccgcccc 60

gggcccaccc gcaagcatta ccagccctat gccccaccac gcgacttcgc agcctatcgc 120

tcc 123

<210> 38
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 38
Thr Lys Lys Lys Tyr Ser Ser Ser Val His Asp Pro Asn Gly Glu Tyr
1 5 10 15

Met Phe Met Arg Ala Val Asn Thr Ala Lys Lys Ser Arg Leu Thr Asp
20 25 30

Val Thr Leu
35

<210> 39
<211> 30
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成寡核苷酸」

<400> 39
ggtggcggag gttctggagg tggggttcc 30

<210> 40
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 40
Gly Gly Gly Ser
1

<210> 41
<211> 40
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(40)
<223> /注釋=「此序列可涵蓋1至10個「Gly Gly Gly Ser」重複單元」

<400> 41
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser
20 25 30

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser
35 40

<210> 42
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 42
Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr
1 5 10 15

Lys Gly

<210> 43
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 43
Thr Lys Lys Lys Tyr Ser Ser Ser Val His Asp Pro Asn Gly Glu Phe
1 5 10 15

Met Phe Met Arg Ala Val Asn Thr Ala Lys Lys Ser Arg Leu Thr Asp
20 25 30

Val Thr Leu
35

<210> 44
<211> 105
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」

<400> 44
acaaaaaaga agtattcatc cagtgtgcac gaccctaacg gtgaatacat gttcatgaga 60

gcagtgaaca cagccaaaaa atccagactc acagatgtga cccta 105

<210> 45
<211> 242
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 45
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser
100 105 110

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu
115 120 125

Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys
130 135 140

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

Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Val Ile Trp Gly Ser
165 170 175

Glu Thr Thr Tyr Tyr Ser Ser Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser
180 185 190

Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr
195 200 205

Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys His Tyr Tyr Tyr Gly
210 215 220

Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
225 230 235 240

Ser Ser

<210> 46
<211> 242
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 46
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser
100 105 110

```
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu
        115                 120                 125

Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys
    130                 135                 140

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

Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Val Ile Trp Gly Ser
                165                 170                 175

Glu Thr Thr Tyr Tyr Gln Ser Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser
            180                 185                 190

Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr
        195                 200                 205

Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys His Tyr Tyr Tyr Gly
    210                 215                 220

Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
225                 230                 235                 240

Ser Ser
```

<210> 47
<211> 242
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 47

```
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1               5                   10                  15
```

```
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr
            20                  25                  30

Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45

Gly Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Ser Ser Ser Leu Lys
    50                  55                  60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu
65                  70                  75                  80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
                85                  90                  95

Lys His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
            100                 105                 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
        115                 120                 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala
    130                 135                 140

Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala
145                 150                 155                 160

Ser Gln Asp Ile Ser Lys Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
                165                 170                 175

Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly
            180                 185                 190

Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu
        195                 200                 205

Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln
    210                 215                 220
```

Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu
225 230 235 240

Ile Lys

<210> 48
<211> 242
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 48
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr
20 25 30

Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Gln Ser Ser Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu
65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Lys His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala
130 135 140

Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala
145 150 155 160

Ser Gln Asp Ile Ser Lys Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
165 170 175

Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly
180 185 190

Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu
195 200 205

Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln
210 215 220

Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu
225 230 235 240

Ile Lys

<210> 49
<211> 247
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 49
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys Tyr
20 25 30

```
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
        35                  40                  45

Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser
            100                 105                 110

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln
        115                 120                 125

Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr
    130                 135                 140

Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr Gly
145                 150                 155                 160

Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
                165                 170                 175

Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Ser Ser Ser Leu Lys Ser
            180                 185                 190

Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Lys
        195                 200                 205

Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys
    210                 215                 220
```

His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
225 230 235 240

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 50
<211> 247
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 50
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser
100 105 110

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln
115 120 125

Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr
130 135 140

Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr Gly
145 150 155 160

Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
165 170 175

Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Gln Ser Ser Leu Lys Ser
180 185 190

Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Lys
195 200 205

Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys
210 215 220

His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
225 230 235 240

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 51
<211> 247
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 51
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr
20 25 30

Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Ser Ser Ser Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu
65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Lys His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Met
130 135 140

Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr
145 150 155 160

Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys Tyr Leu Asn Trp Tyr
165 170 175

Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr His Thr Ser
180 185 190

Arg Leu His Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
195 200 205

Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala
210 215 220

Val Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln
225 230 235 240

Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
245

<210> 52
<211> 247
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 52
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr
20 25 30

Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Gln Ser Ser Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu
65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Lys His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Met
130 135 140

Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr
145 150 155 160

Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys Tyr Leu Asn Trp Tyr
165 170 175

Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr His Thr Ser
180 185 190

Arg Leu His Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
195 200 205

Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala
210 215 220

Val Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln
225 230 235 240

Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
245

<210> 53
<211> 247
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 53
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser
100 105 110

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln
115 120 125

Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr
130 135 140

Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr Gly
145 150 155 160

Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
165 170 175

Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Asn Ser Ser Leu Lys Ser
180 185 190

Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Lys
195 200 205

Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys
210 215 220

His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
225 230 235 240

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 54
<211> 247
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 54
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr
20 25 30

Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Asn Ser Ser Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu
65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Lys His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Met
130 135 140

Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr
145 150 155 160

Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys Tyr Leu Asn Trp Tyr
165 170 175

Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr His Thr Ser
180 185 190

Arg Leu His Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
195 200 205

Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala
210 215 220

Val Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln
225 230 235 240

Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
245

<210> 55
<211> 242
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 55
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser
100 105 110

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu
115 120 125

Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys
130 135 140

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

Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Val Ile Trp Gly Ser
165 170 175

Glu Thr Thr Tyr Tyr Asn Ser Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser
180 185 190

Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr
195 200 205

Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys His Tyr Tyr Tyr Gly
210 215 220

Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
225 230 235 240

Ser Ser

<210> 56
<211> 242
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 56

```
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1               5                  10                  15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr
            20                  25                  30

Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45

Gly Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Asn Ser Ser Leu Lys
    50                  55                  60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu
65                  70                  75                  80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
                85                  90                  95

Lys His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
            100                 105                 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
        115                 120                 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala
    130                 135                 140

Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala
145                 150                 155                 160
```

Ser Gln Asp Ile Ser Lys Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
165 170 175

Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly
180 185 190

Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu
195 200 205

Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln
210 215 220

Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu
225 230 235 240

Ile Lys

<210> 57
<211> 813
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」

<400> 57
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

cccgaaattg tgatgaccca gtcacccgcc actcttagcc tttcacccgg tgagcgcgca 120

accctgtctt gcagagcctc ccaagacatc tcaaaatacc ttaattggta tcaacagaag 180

cccggacagg ctcctcgcct tctgatctac cacaccagcc ggctccattc tggaatccct 240

gccaggttca gcggtagcgg atctgggacc gactacaccc tcactatcag ctcactgcag 300

ccagaggact tcgctgtcta tttctgtcag caagggaaca ccctgcccta cacctttgga 360

cagggcacca agctcgagat taaaggtgga ggtggcagcg gaggaggtgg gtccggcggt 420

ggaggaagcc aggtccaact ccaagaaagc ggaccgggtc ttgtgaagcc atcagaaact 480

ctttcactga cttgtactgt gagcggagtg tctctccccg attacggggt gtcttggatc 540

agacagccac cggggaaggg tctggaatgg attggagtga tttggggctc tgagactact 600

tactactctt catccctcaa gtcacgcgtc accatctcaa aggacaactc taagaatcag 660

gtgtcactga aactgtcatc tgtgaccgca gccgacaccg ccgtgtacta ttgcgctaag 720

cattactatt atggcgggag ctacgcaatg gattactggg gacagggtac tctggtcacc 780

gtgtccagcc accaccatca tcaccatcac cat 813

<210> 58
<211> 813
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」

<400> 58
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

cccgaaattg tgatgaccca gtcacccgcc actcttagcc tttcacccgg tgagcgcgca 120

accctgtctt gcagagcctc ccaagacatc tcaaaatacc ttaattggta tcaacagaag 180

cccggacagg ctcctcgcct tctgatctac cacaccagcc ggctccattc tggaatccct 240

gccaggttca gcggtagcgg atctgggacc gactacaccc tcactatcag ctcactgcag 300

ccagaggact tcgctgtcta tttctgtcag caagggaaca ccctgcccta cacctttgga 360

cagggcacca agctcgagat taaaggtgga ggtggcagcg gaggaggtgg gtccggcggt 420

ggaggaagcc aggtccaact ccaagaaagc ggaccgggtc ttgtgaagcc atcagaaact 480

ctttcactga cttgtactgt gagcggagtg tctctccccg attacggggt gtcttggatc 540

agacagccac cggggaaggg tctggaatgg attggagtga tttggggctc tgagactact 600

tactaccaat catccctcaa gtcacgcgtc accatctcaa aggacaactc taagaatcag 660

gtgtcactga aactgtcatc tgtgaccgca gccgacaccg ccgtgtacta ttgcgctaag 720

cattactatt atggcgggag ctacgcaatg gattactggg gacagggtac tctggtcacc 780

gtgtccagcc accaccatca tcaccatcac cat 813

<210> 59
<211> 813
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」

<400> 59
atggctctgc ccgtgaccgc actcctcctg ccactggctc tgctgcttca cgccgctcgc 60

ccacaagtcc agcttcaaga atcagggcct ggtctggtga agccatctga gactctgtcc 120

ctcacttgca ccgtgagcgg agtgtccctc ccagactacg gagtgagctg gattagacag 180

cctcccggaa agggactgga gtggatcgga gtgatttggg gtagcgaaac cacttactat 240

tcatcttccc tgaagtcacg ggtcaccatt tcaaaggata actcaaagaa tcaagtgagc 300

ctcaagctct catcagtcac cgccgctgac accgccgtgt attactgtgc caagcattac 360

tactatggag ggtcctacgc catggactac tggggccagg gaactctggt cactgtgtca 420

tctggtggag gaggtagcgg aggaggcggg agcggtggag gtggctccga aatcgtgatg 480

acccagagcc ctgcaaccct gtcctttctc cccggggaac gggctaccct ttcttgtcgg 540

gcatcacaag atatctcaaa atacctcaat tggtatcaac agaagccggg acaggccccc 600

aggcttctta tctaccacac ctctcgcctg catagcggga ttcccgcacg ctttagcggg 660

tctggaagcg ggaccgacta cactctgacc atctcatctc tccagcccga ggacttcgcc 720

gtctacttct gccagcaggg taacaccctg ccgtacacct tcggccaggg caccaagctt 780

gagatcaaac atcaccacca tcatcaccat cac 813

<210> 60
<211> 813
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source

<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」

<400> 60
atggctctgc ccgtgaccgc actcctcctg ccactggctc tgctgcttca cgccgctcgc 60

ccacaagtcc agcttcaaga atcagggcct ggtctggtga agccatctga gactctgtcc 120

ctcacttgca ccgtgagcgg agtgtccctc ccagactacg gagtgagctg gattagacag 180

cctcccggaa agggactgga gtggatcgga gtgatttggg gtagcgaaac cacttactat 240

caatcttccc tgaagtcacg ggtcaccatt tcaaaggata actcaaagaa tcaagtgagc 300

ctcaagctct catcagtcac cgccgctgac accgccgtgt attactgtgc caagcattac 360

tactatggag ggtcctacgc catggactac tggggccagg gaactctggt cactgtgtca 420

tctggtggag gaggtagcgg aggaggcggg agcggtggag gtggctccga aatcgtgatg 480

acccagagcc ctgcaaccct gtcccctttct cccggggaac gggctaccct ttcttgtcgg 540

gcatcacaag atatctcaaa atacctcaat tggtatcaac agaagccggg acaggccccct 600

aggcttctta tctaccacac ctctcgcctg catagcggga ttcccgcacg ctttagcggg 660

tctggaagcg ggaccgacta cactctgacc atctcatctc tccagcccga ggacttcgcc 720

gtctacttct gccagcaggg taacaccctg ccgtacacct tcggccaggg caccaagctt 780

gagatcaaac atcaccacca tcatcaccat cac 813

<210> 61
<211> 828
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」

<400> 61
atggccctcc cagtgaccgc tctgctgctg cctctcgcac ttcttctcca tgccgctcgg 60

cctgagatcg tcatgaccca aagccccgct accctgtccc tgtcacccgg cgagagggca 120

acccttttcat gcagggccag ccaggacatt tctaagtacc tcaactggta tcagcagaag 180

ccagggcagg ctcctcgcct gctgatctac cacaccagcc gcctccacag cggtatcccc 240

gccagatttt ccgggagcgg gtctggaacc gactacaccc tcaccatctc ttctctgcag 300

cccgaggatt tcgccgtcta tttctgccag caggggaata ctctgccgta caccttcggt 360

caaggtacca agctggaaat caagggaggc ggaggatcag gcggtggcgg aagcggagga 420

ggtggctccg gaggaggagg ttcccaagtg cagcttcaag aatcaggacc cggacttgtg 480

aagccatcag aaaccctctc cctgacttgt accgtgtccg gtgtgagcct ccccgactac 540

ggagtctctt ggattcgcca gcctccgggg aagggtcttg aatggattgg ggtgatttgg 600

ggatcagaga ctacttacta ctcttcatca cttaagtcac gggtcaccat cagcaaagat 660

aatagcaaga accaagtgtc acttaagctg tcatctgtga ccgccgctga caccgccgtg 720

tactattgtg ccaaacatta ctattacgga gggtcttatg ctatggacta ctggggacag 780

gggaccctgg tgactgtctc tagccatcac catcaccacc atcatcac 828

<210> 62
<211> 828
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」

<400> 62
atggccctcc cagtgaccgc tctgctgctg cctctcgcac ttcttctcca tgccgctcgg 60

cctgagatcg tcatgaccca aagccccgct accctgtccc tgtcacccgg cgagagggca 120

acccctttcat gcagggccag ccaggacatt tctaagtacc tcaactggta tcagcagaag 180

ccagggcagg ctcctcgcct gctgatctac cacaccagcc gcctccacag cggtatcccc 240

gccagatttt ccgggagcgg gtctggaacc gactacaccc tcaccatctc ttctctgcag 300

cccgaggatt tcgccgtcta tttctgccag caggggaata ctctgccgta caccttcggt 360

caaggtacca agctggaaat caagggaggc ggaggatcag gcggtggcgg aagcggagga 420

ggtggctccg gaggaggagg ttcccaagtg cagcttcaag aatcaggacc cggacttgtg 480

aagccatcag aaaccctctc cctgacttgt accgtgtccg gtgtgagcct ccccgactac 540

ggagtctctt ggattcgcca gcctccgggg aagggtcttg aatggattgg ggtgatttgg 600

ggatcagaga ctacttacta ccagtcatca cttaagtcac gggtcaccat cagcaaagat 660

aatagcaaga accaagtgtc acttaagctg tcatctgtga ccgccgctga caccgccgtg 720

tactattgtg ccaaacatta ctattacgga gggtcttatg ctatggacta ctggggacag 780

gggaccctgg tgactgtctc tagccatcac catcaccacc atcatcac 828

<210> 63
<211> 828
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」

<400> 63
atggcactgc ctgtcactgc cctcctgctg cctctggccc tccttctgca tgccgccagg 60

ccccaagtcc agctgcaaga gtcaggaccc ggactggtga agccgtctga gactctctca 120

ctgacttgta ccgtcagcgg cgtgtccctc cccgactacg gagtgtcatg gatccgccaa 180

cctcccggga aagggcttga atggattggt gtcatctggg gttctgaaac cacctactac 240

tcatcttccc tgaagtccag ggtgaccatc agcaaggata attccaagaa ccaggtcagc 300

cttaagctgt catctgtgac cgctgctgac accgccgtgt attactgcgc caagcactac 360

tattacggag gaagctacgc tatggactat tggggacagg gcactctcgt gactgtgagc 420

agcggcggtg gagggtctgg aggtggagga tccggtggtg gtgggtcagg cggaggaggg 480

agcgagattg tgatgactca gtcaccagcc acccttctc tttcacccgg cgagagagca 540

accctgagct gtagagccag ccaggacatt tctaagtacc tcaactggta tcagcaaaaa 600

ccggggcagg cccctcgcct cctgatctac catacctcac gccttcactc tggtatcccc 660

gctcggttta gcggatcagg atctggtacc gactacactc tgaccatttc cagcctgcag 720

ccagaagatt tcgcagtgta tttctgccag cagggcaata cccttcctta caccttcggt 780

cagggaacca agctcgaaat caagcaccat caccatcatc accaccat 828

<210> 64

<211> 828
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」

<400> 64
atggcactgc ctgtcactgc cctcctgctg cctctggccc tccttctgca tgccgccagg 60

ccccaagtcc agctgcaaga gtcaggaccc ggactggtga agccgtctga gactctctca 120

ctgacttgta ccgtcagcgg cgtgtccctc cccgactacg gagtgtcatg gatccgccaa 180

cctcccggga aagggcttga atggattggt gtcatctggg gttctgaaac cacctactac 240

cagtcttccc tgaagtccag ggtgaccatc agcaaggata attccaagaa ccaggtcagc 300

cttaagctgt catctgtgac cgctgctgac accgccgtgt attactgcgc caagcactac 360

tattacggag gaagctacgc tatggactat tggggacagg gcactctcgt gactgtgagc 420

agcggcggtg gagggtctgg aggtggagga tccggtggtg gtgggtcagg cggaggaggg 480

agcgagattg tgatgactca gtcaccagcc acccтttctc tttcacccgg cgagagagca 540

accctgagct gtagagccag ccaggacatt tctaagtacc tcaactggta tcagcaaaaa 600

ccggggcagg cccctcgcct cctgatctac catacctcac gccttcactc tggtatcccc 660

gctcggttta gcggatcagg atctggtacc gactacactc tgaccatttc cagcctgcag 720

ccagaagatt tcgcagtgta tttctgccag cagggcaata cccttcctta caccttcggt 780

cagggaacca agctcgaaat caagcaccat caccatcatc atcaccac 828

<210> 65
<211> 828
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」

<400> 65
atggccctcc cagtgaccgc tctgctgctg cctctcgcac ttcttctcca tgccgctcgg 60

cctgagatcg tcatgaccca aagccccgct accctgtccc tgtcacccgg cgagagggca 120

acccttttcat gcagggccag ccaggacatt tctaagtacc tcaactggta tcagcagaag 180

ccagggcagg ctcctcgcct gctgatctac cacaccagcc gcctccacag cggtatcccc 240

gccagatttt ccgggagcgg gtctggaacc gactacaccc tcaccatctc ttctctgcag 300

cccgaggatt tcgccgtcta tttctgccag caggggaata ctctgccgta caccttcggt 360

caaggtacca agctggaaat caagggaggc ggaggatcag gcggtggcgg aagcggagga 420

ggtggctccg gaggaggagg ttcccaagtg cagcttcaag aatcaggacc cggacttgtg 480

aagccatcag aaaccctctc cctgacttgt accgtgtccg gtgtgagcct ccccgactac 540

ggagtctctt ggattcgcca gcctccgggg aagggtcttg aatggattgg ggtgatttgg 600

ggatcagaga ctacttacta caattcatca cttaagtcac gggtcaccat cagcaaagat 660

aatagcaaga accaagtgtc acttaagctg tcatctgtga ccgccgctga caccgccgtg 720

tactattgtg ccaaacatta ctattacgga gggtcttatg ctatggacta ctggggacag 780

gggaccctgg tgactgtctc tagccatcac catcaccacc atcatcac 828

<210> 66
<211> 828
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」

<400> 66
atggcactgc ctgtcactgc cctcctgctg cctctggccc tccttctgca tgccgccagg 60

ccccaagtcc agctgcaaga gtcaggaccc ggactggtga agccgtctga gactctctca 120

ctgacttgta ccgtcagcgg cgtgtccctc cccgactacg gagtgtcatg gatccgccaa 180

cctcccggga aagggcttga atggattggt gtcatctggg gttctgaaac cacctactac 240

aactcttccc tgaagtccag ggtgaccatc agcaaggata attccaagaa ccaggtcagc 300

cttaagctgt catctgtgac cgctgctgac accgccgtgt attactgcgc caagcactac 360

tattacggag gaagctacgc tatggactat tggggacagg gcactctcgt gactgtgagc 420

agcggcggtg gagggtctgg aggtggagga tccggtggtg gtgggtcagg cggaggaggg 480

agcgagattg tgatgactca gtcaccagcc acccttttctc tttcacccgg cgagagagca 540

accctgagct gtagagccag ccaggacatt tctaagtacc tcaactggta tcagcaaaaa 600

ccggggcagg cccctcgcct cctgatctac catacctcac gccttcactc tggtatcccc 660

gctcggttta gcggatcagg atctggtacc gactacactc tgaccatttc cagcctgcag 720

ccagaagatt tcgcagtgta tttctgccag cagggcaata cccttcctta caccttcggt 780

cagggaacca agctcgaaat caagcaccat caccatcatc accaccat 828

<210> 67
<211> 813
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」

<400> 67
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

cccgaaattg tgatgaccca gtcacccgcc actcttagcc tttcacccgg tgagcgcgca 120

accctgtctt gcagagcctc ccaagacatc tcaaaatacc ttaattggta tcaacagaag 180

cccggacagg ctcctcgcct tctgatctac cacaccagcc ggctccattc tggaatccct 240

gccaggttca gcggtagcgg atctgggacc gactacaccc tcactatcag ctcactgcag 300

ccagaggact tcgctgtcta tttctgtcag caagggaaca ccctgcccta cacctttgga 360

cagggcacca agctcgagat taaaggtgga ggtggcagcg gaggaggtgg gtccggcggt 420

ggaggaagcc aggtccaact ccaagaaagc ggaccgggtc ttgtgaagcc atcagaaact 480

ctttcactga cttgtactgt gagcggagtg tctctccccg attacggggt gtcttggatc 540

agacagccac cggggaaggg tctggaatgg attggagtga tttggggctc tgagactact 600

tactacaatt catccctcaa gtcacgcgtc accatctcaa aggacaactc taagaatcag 660

gtgtcactga aactgtcatc tgtgaccgca gccgacaccg ccgtgtacta ttgcgctaag 720

cattactatt atggcgggag ctacgcaatg gattactggg gacagggtac tctggtcacc 780

gtgtccagcc accaccatca tcaccatcac cat 813

<210> 68
<211> 813
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」

<400> 68
atggctctgc ccgtgaccgc actcctcctg ccactggctc tgctgcttca cgccgctcgc 60

ccacaagtcc agcttcaaga atcagggcct ggtctggtga agccatctga gactctgtcc 120

ctcacttgca ccgtgagcgg agtgtccctc ccagactacg gagtgagctg gattagacag 180

cctcccggaa agggactgga gtggatcgga gtgatttggg gtagcgaaac cacttactat 240

aactcttccc tgaagtcacg ggtcaccatt tcaaaggata actcaaagaa tcaagtgagc 300

ctcaagctct catcagtcac cgccgctgac accgccgtgt attactgtgc caagcattac 360

tactatggag ggtcctacgc catggactac tggggccagg gaactctggt cactgtgtca 420

tctggtggag gaggtagcgg aggaggcggg agcggtggag gtggctccga aatcgtgatg 480

acccagagcc ctgcaaccct gtcoctttct cccggggaac gggctaccct ttcttgtcgg 540

gcatcacaag atatctcaaa atacctcaat tggtatcaac agaagccggg acaggccccc 600

aggcttctta tctaccacac ctctcgcctg catagcggga ttcccgcacg ctttagcggg 660

tctggaagcg ggaccgacta cactctgacc atctcatctc tccagcccga ggacttcgcc 720

gtctacttct gccagcaggg taacaccctg ccgtacacct tcggccaggg caccaagctt 780

gagatcaaac atcaccacca tcatcaccat cac 813

<210> 69
<211> 271
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 69

```
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1               5                  10                  15

His Ala Ala Arg Pro Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu
            20                  25                  30

Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln
        35                  40                  45

Asp Ile Ser Lys Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
    50                  55                  60

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Ile Pro
65                  70                  75                  80

Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile
                85                  90                  95

Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Gly
            100                 105                 110

Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
        115                 120                 125

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln
    130                 135                 140

Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr
145                 150                 155                 160

Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr Gly
                165                 170                 175

Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
            180                 185                 190
```

Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Ser Ser Ser Leu Lys Ser
195 200 205

Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Lys
210 215 220

Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys
225 230 235 240

His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
245 250 255

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser His His His His His His His His
260 265 270

<210> 70
<211> 271
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 70
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu
20 25 30

Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln
35 40 45

Asp Ile Ser Lys Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
50 55 60

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Ile Pro
65 70 75 80

Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile
85 90 95

Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Gly
100 105 110

Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln
130 135 140

Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr
145 150 155 160

Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr Gly
165 170 175

Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
180 185 190

Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Gln Ser Ser Leu Lys Ser
195 200 205

Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Lys
210 215 220

Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys
225 230 235 240

His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
245 250 255

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser His His His His His His His His
260 265 270

<210> 71
<211> 271
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 71
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu
20 25 30

Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Val
35 40 45

Ser Leu Pro Asp Tyr Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys
50 55 60

Gly Leu Glu Trp Ile Gly Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr
65 70 75 80

Ser Ser Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys
85 90 95

Asn Gln Val Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala
100 105 110

Val Tyr Tyr Cys Ala Lys His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met
115 120 125

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
130 135 140

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Met
145 150 155 160

Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr
165 170 175

Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys Tyr Leu Asn Trp Tyr
180 185 190

Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr His Thr Ser
195 200 205

Arg Leu His Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
210 215 220

Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala
225 230 235 240

Val Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln
245 250 255

Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys His His His His His His His His
260 265 270

<210> 72
<211> 271
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 72
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu
20 25 30

Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Val
35 40 45

Ser Leu Pro Asp Tyr Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys
50 55 60

Gly Leu Glu Trp Ile Gly Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr
65 70 75 80

Gln Ser Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys
85 90 95

Asn Gln Val Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala
100 105 110

Val Tyr Tyr Cys Ala Lys His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met
115 120 125

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
130 135 140

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Met
145 150 155 160

Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr
165 170 175

Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys Tyr Leu Asn Trp Tyr
180 185 190

Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr His Thr Ser
195 200 205

Arg Leu His Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
210 215 220

Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala
225 230 235 240

Val Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln
245 250 255

Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys His His His His His His His His
260 265 270

<210> 73
<211> 276
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 73
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu
20 25 30

Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln
35 40 45

Asp Ile Ser Lys Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
50 55 60

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Ile Pro
65 70 75 80

Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile
85 90 95

Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Gly
100 105 110

Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
130 135 140

Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val
145 150 155 160

Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser
165 170 175

Leu Pro Asp Tyr Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly
180 185 190

Leu Glu Trp Ile Gly Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Ser
195 200 205

Ser Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Asn
210 215 220

Gln Val Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val
225 230 235 240

Tyr Tyr Cys Ala Lys His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp
245 250 255

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser His His His His
260 265 270

His His His His
275

<210> 74
<211> 276
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 74
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu
20 25 30

Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln
35 40 45

Asp Ile Ser Lys Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
50 55 60

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Ile Pro
65 70 75 80

Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile
85 90 95

Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Gly
100 105 110

Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
130 135 140

Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val
145 150 155 160

Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser
165 170 175

Leu Pro Asp Tyr Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly
180 185 190

Leu Glu Trp Ile Gly Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Gln
195 200 205

Ser Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Asn
210 215 220

Gln Val Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val
225 230 235 240

Tyr Tyr Cys Ala Lys His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp
245 250 255

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser His His His His
260 265 270

His His His His
275

<210> 75
<211> 276
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 75
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu
20 25 30

Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Val
35 40 45

Ser Leu Pro Asp Tyr Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys
50 55 60

Gly Leu Glu Trp Ile Gly Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr
65 70 75 80

Ser Ser Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys
85 90 95

Asn Gln Val Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala
100 105 110

Val Tyr Tyr Cys Ala Lys His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met
115 120 125

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
130 135 140

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
145 150 155 160

Ser Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro
165 170 175

Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys
180 185 190

Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
195 200 205

Ile Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser
210 215 220

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
225 230 235 240

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro
245 250 255

Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys His His His His
260 265 270

His His His His
275

<210> 76
<211> 276
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 76

```
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1               5                  10                  15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu
            20                  25                  30

Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Val
        35                  40                  45

Ser Leu Pro Asp Tyr Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys
    50                  55                  60

Gly Leu Glu Trp Ile Gly Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr
65                  70                  75                  80

Gln Ser Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys
                85                  90                  95

Asn Gln Val Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala
            100                 105                 110

Val Tyr Tyr Cys Ala Lys His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met
        115                 120                 125

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
    130                 135                 140

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
145                 150                 155                 160
```

Ser Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro
165 170 175

Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys
180 185 190

Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
195 200 205

Ile Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser
210 215 220

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
225 230 235 240

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro
245 250 255

Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys His His His His
260 265 270

His His His His
275

<210> 77
<211> 276
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 77
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu
20 25 30

Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln
35 40 45

Asp Ile Ser Lys Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
50 55 60

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Ile Pro
65 70 75 80

Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile
85 90 95

Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Gly
100 105 110

Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
130 135 140

Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val
145 150 155 160

Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser
165 170 175

Leu Pro Asp Tyr Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly
180 185 190

Leu Glu Trp Ile Gly Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Asn
195 200 205

Ser Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Asn
210 215 220

Gln Val Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val
225 230 235 240

Tyr Tyr Cys Ala Lys His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp
245 250 255

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser His His His His
260 265 270

His His His His
275

<210> 78
<211> 276
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 78
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu
20 25 30

Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Val
35 40 45

Ser Leu Pro Asp Tyr Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys
50 55 60

Gly Leu Glu Trp Ile Gly Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr
65 70 75 80

Asn Ser Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys
85 90 95

Asn Gln Val Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala
100 105 110

Val Tyr Tyr Cys Ala Lys His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met
115 120 125

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
130 135 140

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
145 150 155 160

Ser Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro
165 170 175

Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys
180 185 190

Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
195 200 205

Ile Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser
210 215 220

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
225 230 235 240

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro
245 250 255

Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys His His His His
260 265 270

His His His His
275

<210> 79
<211> 271

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 79

```
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1               5                  10                  15

His Ala Ala Arg Pro Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu
            20                  25                  30

Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln
        35                  40                  45

Asp Ile Ser Lys Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
    50                  55                  60

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Ile Pro
65                  70                  75                  80

Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile
                85                  90                  95

Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Gly
            100                 105                 110

Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
        115                 120                 125

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln
    130                 135                 140

Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr
145                 150                 155                 160

Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr Gly
                165                 170                 175
```

Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
180 185 190

Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Asn Ser Ser Leu Lys Ser
195 200 205

Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Lys
210 215 220

Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys
225 230 235 240

His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
245 250 255

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser His His His His His His His His
260 265 270

<210> 80
<211> 271
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 80
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu
20 25 30

Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Val
35 40 45

Ser Leu Pro Asp Tyr Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys
50 55 60

Gly Leu Glu Trp Ile Gly Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr
65 70 75 80

Asn Ser Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys
85 90 95

Asn Gln Val Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala
100 105 110

Val Tyr Tyr Cys Ala Lys His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met
115 120 125

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
130 135 140

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Met
145 150 155 160

Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr
165 170 175

Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys Tyr Leu Asn Trp Tyr
180 185 190

Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr His Thr Ser
195 200 205

Arg Leu His Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
210 215 220

Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala
225 230 235 240

Val Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln
245 250 255

Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys His His His His His His His His
260 265 270

<210> 81
<211> 1458
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」

<400> 81
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

cccgaaattg tgatgaccca gtcacccgcc actcttagcc tttcacccgg tgagcgcgca 120

accctgtctt gcagagcctc ccaagacatc tcaaaatacc ttaattggta tcaacagaag 180

cccggacagg ctcctcgcct tctgatctac cacaccagcc ggctccattc tggaatccct 240

gccaggttca gcggtagcgg atctgggacc gactacaccc tcactatcag ctcactgcag 300

ccagaggact tcgctgtcta tttctgtcag caagggaaca ccctgcccta cacctttgga 360

cagggcacca agctcgagat taaaggtgga ggtggcagcg gaggaggtgg gtccggcggt 420

ggaggaagcc aggtccaact ccaagaaagc ggaccgggtc ttgtgaagcc atcagaaact 480

ctttcactga cttgtactgt gagcggagtg tctctccccg attacggggt gtcttggatc 540

agacagccac cggggaaggg tctggaatgg attggagtga tttggggctc tgagactact 600

tactactctt catccctcaa gtcacgcgtc accatctcaa aggacaactc taagaatcag 660

gtgtcactga aactgtcatc tgtgaccgca gccgacaccg ccgtgtacta ttgcgctaag 720

cattactatt atggcgggag ctacgcaatg gattactggg gacagggtac tctggtcacc 780

gtgtccagca ccactacccc agcaccgagg ccacccaccc cggctcctac catcgcctcc 840

cagcctctgt ccctgcgtcc ggaggcatgt agacccgcag ctggtggggc cgtgcatacc 900

cggggtcttg acttcgcctg cgatatctac atttgggccc ctctggctgg tacttgcggg 960

gtcctgctgc tttcactcgt gatcactctt tactgtaagc gcggtcggaa gaagctgctg 1020

tacatcttta agcaaccctt catgaggcct gtgcagacta ctcaagagga ggacggctgt 1080

tcatgccggt tcccagagga ggaggaaggc ggctgcgaac tgcgcgtgaa attcagccgc 1140

agcgcagatg ctccagccta caagcagggg cagaaccagc tctacaacga actcaatctt 1200

ggtcggagag aggagtacga cgtgctggac aagcggagag gacgggaccc agaaatgggc 1260

gggaagccgc gcagaaagaa tccccaagag ggcctgtaca acgagctcca aaaggataag 1320

atggcagaag cctatagcga gattggtatg aaaggggaac gcagaagagg caaaggccac 1380

gacggactgt accagggact cagcaccgcc accaaggaca cctatgacgc tcttcacatg 1440

caggccctgc cgcctcgg 1458

<210> 82
<211> 1458
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」

<400> 82
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

cccgaaattg tgatgaccca gtcacccgcc actcttagcc tttcacccgg tgagcgcgca 120

accctgtctt gcagagcctc ccaagacatc tcaaaatacc ttaattggta tcaacagaag 180

cccggacagg ctcctcgcct tctgatctac cacaccagcc ggctccattc tggaatccct 240

gccaggttca gcggtagcgg atctgggacc gactacaccc tcactatcag ctcactgcag 300

ccagaggact tcgctgtcta tttctgtcag caagggaaca ccctgcccta cacctttgga 360

cagggcacca agctcgagat taaaggtgga ggtggcagcg gaggaggtgg gtccggcggt 420

ggaggaagcc aggtccaact ccaagaaagc ggaccgggtc ttgtgaagcc atcagaaact 480

ctttcactga cttgtactgt gagcggagtg tctctccccg attacggggt gtcttggatc 540

agacagccac cggggaaggg tctggaatgg attggagtga tttggggctc tgagactact 600

tactaccaat catccctcaa gtcacgcgtc accatctcaa aggacaactc taagaatcag 660

gtgtcactga aactgtcatc tgtgaccgca gccgacaccg ccgtgtacta ttgcgctaag 720

cattactatt atggcgggag ctacgcaatg gattactggg gacagggtac tctggtcacc 780

gtgtccagca ccactacccc agcaccgagg ccacccaccc cggctcctac catcgcctcc 840

cagcctctgt ccctgcgtcc ggaggcatgt agacccgcag ctggtggggc cgtgcatacc 900

cggggtcttg acttcgcctg cgatatctac atttgggccc ctctggctgg tacttgcggg 960

gtcctgctgc tttcactcgt gatcactctt tactgtaagc gcggtcggaa gaagctgctg 1020

tacatcttta agcaaccctt catgaggcct gtgcagacta ctcaagagga ggacggctgt 1080

tcatgccggt tcccagagga ggaggaaggc ggctgcgaac tgcgcgtgaa attcagccgc 1140

agcgcagatg ctccagccta caagcagggg cagaaccagc tctacaacga actcaatctt 1200

ggtcggagag aggagtacga cgtgctggac aagcggagag gacgggaccc agaaatgggc 1260

gggaagccgc gcagaaagaa tccccaagag ggcctgtaca acgagctcca aaaggataag 1320

atggcagaag cctatagcga gattggtatg aaaggggaac gcagaagagg caaaggccac 1380

gacggactgt accagggact cagcaccgcc accaaggaca cctatgacgc tcttcacatg 1440

caggccctgc cgcctcgg 1458

<210> 83
<211> 1458
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」

<400> 83
atggctctgc ccgtgaccgc actcctcctg ccactggctc tgctgcttca cgccgctcgc 60

ccacaagtcc agcttcaaga atcagggcct ggtctggtga agccatctga gactctgtcc 120

ctcacttgca ccgtgagcgg agtgtccctc ccagactacg gagtgagctg gattagacag 180

cctcccggaa agggactgga gtggatcgga gtgatttggg gtagcgaaac cacttactat 240

tcatcttccc tgaagtcacg ggtcaccatt tcaaaggata actcaaagaa tcaagtgagc 300

ctcaagctct catcagtcac cgccgctgac accgccgtgt attactgtgc caagcattac 360

tactatggag ggtcctacgc catggactac tggggccagg gaactctggt cactgtgtca 420

tctggtggag gaggtagcgg aggaggcggg agcggtggag gtggctccga aatcgtgatg 480

acccagagcc ctgcaaccct gtcctttct cccggggaac gggctaccct ttcttgtcgg 540

gcatcacaag atatctcaaa atacctcaat tggtatcaac agaagccggg acaggccct 600

aggcttctta tctaccacac ctctcgcctg catagcggga ttcccgcacg ctttagcggg 660

tctggaagcg ggaccgacta cactctgacc atctcatctc tccagcccga ggacttcgcc 720

gtctacttct gccagcaggg taacaccctg ccgtacacct tcggccaggg caccaagctt 780

gagatcaaaa ccactactcc cgctccaagg ccacccaccc ctgccccgac catcgcctct 840

cagccgcttt ccctgcgtcc ggaggcatgt agacccgcag ctggtggggc cgtgcatacc 900

cggggtcttg acttcgcctg cgatatctac atttgggccc ctctggctgg tacttgcggg 960

gtcctgctgc tttcactcgt gatcactctt tactgtaagc gcggtcggaa gaagctgctg 1020

tacatcttta agcaaccctt catgaggcct gtgcagacta ctcaagagga ggacggctgt 1080

tcatgccggt tcccagagga ggaggaaggc ggctgcgaac tgcgcgtgaa attcagccgc 1140

agcgcagatg ctccagccta caagcagggg cagaaccagc tctacaacga actcaatctt 1200

ggtcggagag aggagtacga cgtgctggac aagcggagag gacgggaccc agaaatgggc 1260

gggaagccgc gcagaaagaa tccccaagag ggcctgtaca acgagctcca aaaggataag 1320

atggcagaag cctatagcga gattggtatg aaaggggaac gcagaagagg caaaggccac 1380

gacggactgt accagggact cagcaccgcc accaaggaca cctatgacgc tcttcacatg 1440

caggccctgc cgcctcgg 1458

<210> 84
<211> 1458
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」

<400> 84
atggctctgc ccgtgaccgc actcctcctg ccactggctc tgctgcttca cgccgctcgc 60

ccacaagtcc agcttcaaga atcagggcct ggtctggtga agccatctga gactctgtcc 120

ctcacttgca ccgtgagcgg agtgtccctc ccagactacg gagtgagctg gattagacag 180

cctcccggaa agggactgga gtggatcgga gtgatttggg gtagcgaaac cacttactat 240

caatcttccc tgaagtcacg ggtcaccatt tcaaaggata actcaaagaa tcaagtgagc 300

ctcaagctct catcagtcac cgccgctgac accgccgtgt attactgtgc caagcattac 360

tactatggag ggtcctacgc catggactac tggggccagg gaactctggt cactgtgtca 420

tctggtggag gaggtagcgg aggaggcggg agcggtggag gtggctccga aatcgtgatg 480

acccagagcc ctgcaaccct gtcctttctc cccggggaac gggctaccct ttcttgtcgg 540

gcatcacaag atatctcaaa atacctcaat tggtatcaac agaagccggg acaggccccc 600

aggcttctta tctaccacac ctctcgcctg catagcggga ttcccgcacg ctttagcggg 660

tctggaagcg ggaccgacta cactctgacc atctcatctc tccagcccga ggacttcgcc 720

gtctacttct gccagcaggg taacaccctg ccgtacacct tcggccaggg caccaagctt 780

gagatcaaaa ccactactcc cgctccaagg ccacccaccc ctgccccgac catcgcctct 840

cagccgcttt ccctgcgtcc ggaggcatgt agacccgcag ctggtggggc cgtgcatacc 900

cggggtcttg acttcgcctg cgatatctac atttgggccc ctctggctgg tacttgcggg 960

gtcctgctgc tttcactcgt gatcactctt tactgtaagc gcggtcggaa gaagctgctg 1020

tacatcttta agcaaccctt catgaggcct gtgcagacta ctcaagagga ggacggctgt 1080

tcatgccggt tcccagagga ggaggaaggc ggctgcgaac tgcgcgtgaa attcagccgc 1140

agcgcagatg ctccagccta caagcagggg cagaaccagc tctacaacga actcaatctt 1200

ggtcggagag aggagtacga cgtgctggac aagcggagag gacgggaccc agaaatgggc 1260

gggaagccgc gcagaaagaa tccccaagag ggcctgtaca acgagctcca aaaggataag 1320

atggcagaag cctatagcga gattggtatg aaaggggaac gcagaagagg caaaggccac 1380

gacggactgt accagggact cagcaccgcc accaaggaca cctatgacgc tcttcacatg 1440

caggccctgc cgcctcgg 1458

<210> 85
<211> 1473

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」

<400> 85
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

cccgaaattg tgatgaccca gtcacccgcc actcttagcc tttcacccgg tgagcgcgca 120

accctgtctt gcagagcctc ccaagacatc tcaaaatacc ttaattggta tcaacagaag 180

cccggacagg ctcctcgcct tctgatctac cacaccagcc ggctccattc tggaatccct 240

gccaggttca gcggtagcgg atctgggacc gactacaccc tcactatcag ctcactgcag 300

ccagaggact tcgctgtcta tttctgtcag caagggaaca ccctgcccta cacctttgga 360

cagggcacca agctcgagat taaaggtgga ggtggcagcg gaggaggtgg gtccggcggt 420

ggaggaagcg gcggaggcgg gagccaggtc caactccaag aaagcggacc gggtcttgtg 480

aagccatcag aaactctttc actgacttgt actgtgagcg gagtgtctct ccccgattac 540

ggggtgtctt ggatcagaca gccaccgggg aagggtctgg aatggattgg agtgatttgg 600

ggctctgaga ctacttacta ctcttcatcc ctcaagtcac gcgtcaccat ctcaaaggac 660

aactctaaga atcaggtgtc actgaaactg tcatctgtga ccgcagccga caccgccgtg 720

tactattgcg ctaagcatta ctattatggc gggagctacg caatggatta ctggggacag 780

ggtactctgg tcaccgtgtc cagcaccact accccagcac cgaggccacc caccccggct 840

cctaccatcg cctcccagcc tctgtccctg cgtccggagg catgtagacc cgcagctggt 900

ggggccgtgc atacccgggg tcttgacttc gcctgcgata tctacatttg ggcccctctg 960

gctggtactt gcggggtcct gctgctttca ctcgtgatca ctctttactg taagcgcggt 1020

cggaagaagc tgctgtacat ctttaagcaa cccttcatga ggcctgtgca gactactcaa 1080

gaggaggacg gctgttcatg ccggttccca gaggaggagg aaggcggctg cgaactgcgc 1140

gtgaaattca gccgcagcgc agatgctcca gcctacaagc aggggcagaa ccagctctac 1200

aacgaactca atcttggtcg gagagaggag tacgacgtgc tggacaagcg gagaggacgg 1260

gacccagaaa tgggcgggaa gccgcgcaga aagaatcccc aagagggcct gtacaacgag 1320

ctccaaaagg ataagatggc agaagcctat agcgagattg gtatgaaagg ggaacgcaga 1380

agaggcaaag gccacgacgg actgtaccag ggactcagca ccgccaccaa ggacacctat 1440

gacgctcttc acatgcaggc cctgccgcct cgg 1473

<210> 86
<211> 1473
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」

<400> 86
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

cccgaaattg tgatgaccca gtcacccgcc actcttagcc tttcacccgg tgagcgcgca 120

accctgtctt gcagagcctc ccaagacatc tcaaaatacc ttaattggta tcaacagaag 180

cccggacagg ctcctcgcct tctgatctac cacaccagcc ggctccattc tggaatccct 240

gccaggttca gcggtagcgg atctgggacc gactacaccc tcactatcag ctcactgcag 300

ccagaggact tcgctgtcta tttctgtcag caagggaaca ccctgcccta cacctttgga 360

cagggcacca agctcgagat taaaggtgga ggtggcagcg gaggaggtgg gtccggcggt 420

ggaggaagcg gaggcggagg gagccaggtc caactccaag aaagcggacc gggtcttgtg 480

aagccatcag aaactctttc actgacttgt actgtgagcg gagtgtctct ccccgattac 540

ggggtgtctt ggatcagaca gccaccgggg aagggtctgg aatggattgg agtgatttgg 600

ggctctgaga ctacttacta ccaatcatcc ctcaagtcac gcgtcaccat ctcaaaggac 660

aactctaaga atcaggtgtc actgaaactg tcatctgtga ccgcagccga caccgccgtg 720

tactattgcg ctaagcatta ctattatggc gggagctacg caatggatta ctggggacag 780

ggtactctgg tcaccgtgtc cagcaccact accccagcac cgaggccacc caccccggct 840

cctaccatcg cctcccagcc tctgtccctg cgtccggagg catgtagacc cgcagctggt 900

ggggccgtgc atacccgggg tcttgacttc gcctgcgata tctacatttg ggccccctctg 960

gctggtactt gcggggtcct gctgctttca ctcgtgatca ctctttactg taagcgcggt 1020

cggaagaagc tgctgtacat ctttaagcaa cccttcatga ggcctgtgca gactactcaa 1080

gaggaggacg gctgttcatg ccggttccca gaggaggagg aaggcggctg cgaactgcgc 1140

gtgaaattca gccgcagcgc agatgctcca gcctacaagc aggggcagaa ccagctctac 1200

aacgaactca atcttggtcg gagagaggag tacgacgtgc tggacaagcg gagaggacgg 1260

gacccagaaa tgggcgggaa gccgcgcaga aagaatcccc aagagggcct gtacaacgag 1320

ctccaaaagg ataagatggc agaagcctat agcgagattg gtatgaaagg ggaacgcaga 1380

agaggcaaag gccacgacgg actgtaccag ggactcagca ccgccaccaa ggacacctat 1440

gacgctcttc acatgcaggc cctgccgcct cgg 1473

<210> 87
<211> 1473
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」

<400> 87
atggctctgc ccgtgaccgc actcctcctg ccactggctc tgctgcttca cgccgctcgc 60

ccacaagtcc agcttcaaga atcagggcct ggtctggtga agccatctga gactctgtcc 120

ctcacttgca ccgtgagcgg agtgtccctc ccagactacg gagtgagctg gattagacag 180

cctcccggaa agggactgga gtggatcgga gtgatttggg gtagcgaaac cacttactat 240

tcatcttccc tgaagtcacg ggtcaccatt tcaaaggata actcaaagaa tcaagtgagc 300

ctcaagctct catcagtcac cgccgctgac accgccgtgt attactgtgc caagcattac 360

tactatggag ggtcctacgc catggactac tggggccagg gaactctggt cactgtgtca 420

tctggtggag gaggtagcgg aggaggcggg agcggtggag gtggctccgg aggtggcgga 480

agcgaaatcg tgatgaccca gagccctgca accctgtccc tttctcccgg ggaacgggct 540

acccttttctt gtcgggcatc acaagatatc tcaaaatacc tcaattggta tcaacagaag 600

ccgggacagg cccctaggct tcttatctac cacacctctc gcctgcatag cgggattccc 660

gcacgcttta gcgggtctgg aagcgggacc gactacactc tgaccatctc atctctccag 720

cccgaggact tcgccgtcta cttctgccag cagggtaaca ccctgccgta caccttcggc 780

cagggcacca agcttgagat caaaaccact actcccgctc caaggccacc cacccctgcc 840

ccgaccatcg cctctcagcc gctttccctg cgtccggagg catgtagacc cgcagctggt 900

ggggccgtgc atacccgggg tcttgacttc gcctgcgata tctacatttg ggcccctctg 960

gctggtactt gcggggtcct gctgctttca ctcgtgatca ctctttactg taagcgcggt 1020

cggaagaagc tgctgtacat ctttaagcaa cccttcatga ggcctgtgca gactactcaa 1080

gaggaggacg gctgttcatg ccggttccca gaggaggagg aaggcggctg cgaactgcgc 1140

gtgaaattca gccgcagcgc agatgctcca gcctacaagc aggggcagaa ccagctctac 1200

aacgaactca atcttggtcg gagagaggag tacgacgtgc tggacaagcg gagaggacgg 1260

gacccagaaa tgggcgggaa gccgcgcaga aagaatcccc aagagggcct gtacaacgag 1320

ctccaaaagg ataagatggc agaagcctat agcgagattg gtatgaaagg ggaacgcaga 1380

agaggcaaag gccacgacgg actgtaccag ggactcagca ccgccaccaa ggacacctat 1440

gacgctcttc acatgcaggc cctgccgcct cgg 1473

<210> 88
<211> 1473
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」

<400> 88
atggctctgc ccgtgaccgc actcctcctg ccactggctc tgctgcttca cgccgctcgc 60

ccacaagtcc agcttcaaga atcagggcct ggtctggtga agccatctga gactctgtcc 120

ctcacttgca ccgtgagcgg agtgtccctc ccagactacg gagtgagctg gattagacag 180

cctcccggaa agggactgga gtggatcgga gtgatttggg gtagcgaaac cacttactat 240

caatcttccc tgaagtcacg ggtcaccatt tcaaaggata actcaaagaa tcaagtgagc 300

ctcaagctct catcagtcac cgccgctgac accgccgtgt attactgtgc caagcattac 360

tactatggag ggtcctacgc catggactac tggggccagg gaactctggt cactgtgtca 420

tctggtggag gaggtagcgg aggaggcggg agcggtggag gtggctccgg aggcggtggg 480

tcagaaatcg tgatgaccca gagccctgca accctgtccc tttctcccgg ggaacgggct 540

acccttttctt gtcgggcatc acaagatatc tcaaaatacc tcaattggta tcaacagaag 600

ccgggacagg cccctaggct tcttatctac cacacctctc gcctgcatag cgggattccc 660

gcacgcttta gcgggtctgg aagcgggacc gactacactc tgaccatctc atctctccag 720

cccgaggact tcgccgtcta cttctgccag cagggtaaca ccctgccgta caccttcggc 780

cagggcacca agcttgagat caaaaccact actcccgctc caaggccacc caccctgcc 840

ccgaccatcg cctctcagcc gctttccctg cgtccggagg catgtagacc cgcagctggt 900

ggggccgtgc atacccgggg tcttgacttc gcctgcgata tctacatttg ggcccctctg 960

gctggtactt gcggggtcct gctgctttca ctcgtgatca ctctttactg taagcgcggt 1020

cggaagaagc tgctgtacat ctttaagcaa cccttcatga ggcctgtgca gactactcaa 1080

gaggaggacg gctgttcatg ccggttccca gaggaggagg aaggcggctg cgaactgcgc 1140

gtgaaattca gccgcagcgc agatgctcca gcctacaagc aggggcagaa ccagctctac 1200

aacgaactca atcttggtcg gagagaggag tacgacgtgc tggacaagcg gagaggacgg 1260

gacccagaaa tgggcgggaa gccgcgcaga aagaatcccc aagagggcct gtacaacgag 1320

ctccaaaagg ataagatggc agaagcctat agcgagattg gtatgaaagg ggaacgcaga 1380

agaggcaaag gccacgacgg actgtaccag ggactcagca ccgccaccaa ggacacctat 1440

gacgctcttc acatgcaggc cctgccgcct cgg 1473

<210> 89
<211> 1473
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」

<400> 89

atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

cccgaaattg tgatgaccca gtcacccgcc actcttagcc tttcacccgg tgagcgcgca 120

accctgtctt gcagagcctc ccaagacatc tcaaaatacc ttaattggta tcaacagaag 180

cccggacagg ctcctcgcct tctgatctac cacaccagcc ggctccattc tggaatccct 240

gccaggttca gcggtagcgg atctgggacc gactacaccc tcactatcag ctcactgcag 300

ccagaggact tcgctgtcta tttctgtcag caagggaaca ccctgcccta cacctttgga 360

cagggcacca agctcgagat taaaggtgga ggtggcagcg gaggaggtgg gtccggcggt 420

ggaggaagcg gaggcggtgg gagccaggtc caactccaag aaagcggacc gggtcttgtg 480

aagccatcag aaactctttc actgacttgt actgtgagcg gagtgtctct ccccgattac 540

ggggtgtctt ggatcagaca gccaccgggg aagggtctgg aatggattgg agtgatttgg 600

ggctctgaga ctacttacta caactcatcc ctcaagtcac gcgtcaccat ctcaaaggac 660

aactctaaga atcaggtgtc actgaaactg tcatctgtga ccgcagccga caccgccgtg 720

tactattgcg ctaagcatta ctattatggc gggagctacg caatggatta ctggggacag 780

ggtactctgg tcaccgtgtc cagcaccact accccagcac cgaggccacc caccccggct 840

cctaccatcg cctcccagcc tctgtccctg cgtccggagg catgtagacc cgcagctggt 900

ggggccgtgc atacccgggg tcttgacttc gcctgcgata tctacatttg ggcccctctg 960

gctggtactt gcggggtcct gctgctttca ctcgtgatca ctctttactg taagcgcggt 1020

cggaagaagc tgctgtacat ctttaagcaa cccttcatga ggcctgtgca gactactcaa 1080

gaggaggacg gctgttcatg ccggttccca gaggaggagg aaggcggctg cgaactgcgc 1140

gtgaaattca gccgcagcgc agatgctcca gcctacaagc aggggcagaa ccagctctac 1200

aacgaactca atcttggtcg gagagaggag tacgacgtgc tggacaagcg gagaggacgg 1260

gacccagaaa tgggcgggaa gccgcgcaga aagaatcccc aagagggcct gtacaacgag 1320

ctccaaaagg ataagatggc agaagcctat agcgagattg gtatgaaagg ggaacgcaga 1380

agaggcaaag gccacgacgg actgtaccag ggactcagca ccgccaccaa ggacacctat 1440

gacgctcttc acatgcaggc cctgccgcct cgg 1473

<210> 90
<211> 1473
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」

<400> 90
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

cccgaaattg tgatgaccca gtcacccgcc actcttagcc tttcacccgg tgagcgcgca 120

accctgtctt gcagagcctc ccaagacatc tcaaaatacc ttaattggta tcaacagaag 180

cccggacagg ctcctcgcct tctgatctac cacaccagcc ggctccattc tggaatccct 240

gccaggttca gcggtagcgg atctgggacc gactacaccc tcactatcag ctcactgcag 300

ccagaggact tcgctgtcta tttctgtcag caagggaaca ccctgcccta cacctttgga 360

cagggcacca agctcgagat taaaggtgga ggtggcagcg gaggaggtgg gtccggcggt 420

ggaggaagcg gaggcggtgg gagccaggtc caactccaag aaagcggacc gggtcttgtg 480

aagccatcag aaactctttc actgacttgt actgtgagcg gagtgtctct ccccgattac 540

ggggtgtctt ggatcagaca gccaccgggg aagggtctgg aatggattgg agtgatttgg 600

ggctctgaga ctacttacta caactcatcc ctcaagtcac gcgtcaccat ctcaaaggac 660

aactctaaga atcaggtgtc actgaaactg tcatctgtga ccgcagccga caccgccgtg 720

tactattgcg ctaagcatta ctattatggc gggagctacg caatggatta ctggggacag 780

ggtactctgg tcaccgtgtc cagcaccact accccagcac cgaggccacc caccccggct 840

cctaccatcg cctcccagcc tctgtccctg cgtccggagg catgtagacc cgcagctggt 900

ggggccgtgc atacccgggg tcttgacttc gcctgcgata tctacatttg ggcccctctg 960

gctggtactt gcggggtcct gctgctttca ctcgtgatca ctctttactg taagcgcggt 1020

cggaagaagc tgctgtacat ctttaagcaa cccttcatga ggcctgtgca gactactcaa 1080

gaggaggacg gctgttcatg ccggttccca gaggaggagg aaggcggctg cgaactgcgc 1140

gtgaaattca gccgcagcgc agatgctcca gcctacaagc aggggcagaa ccagctctac 1200

aacgaactca atcttggtcg gagagaggag tacgacgtgc tggacaagcg gagaggacgg 1260

gacccagaaa tgggcgggaa gccgcgcaga aagaatcccc aagagggcct gtacaacgag 1320

ctccaaaagg ataagatggc agaagcctat agcgagattg gtatgaaagg ggaacgcaga 1380

agaggcaaag gccacgacgg actgtaccag ggactcagca ccgccaccaa ggacacctat 1440

gacgctcttc acatgcaggc cctgccgcct cgg 1473

<210> 91
<211> 1473
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」

<400> 91
atggctctgc ccgtgaccgc actcctcctg ccactggctc tgctgcttca cgccgctcgc 60

ccacaagtcc agcttcaaga atcagggcct ggtctggtga agccatctga gactctgtcc 120

ctcacttgca ccgtgagcgg agtgtccctc ccagactacg gagtgagctg gattagacag 180

cctcccggaa agggactgga gtggatcgga gtgatttggg gtagcgaaac cacttactat 240

aactcttccc tgaagtcacg ggtcaccatt tcaaaggata actcaaagaa tcaagtgagc 300

ctcaagctct catcagtcac cgccgctgac accgccgtgt attactgtgc caagcattac 360

tactatggag ggtcctacgc catggactac tggggccagg gaactctggt cactgtgtca 420

tctggtggag gaggtagcgg aggaggcggg agcggtggag gtggctccgg aggtggcgga 480

agcgaaatcg tgatgaccca gagccctgca accctgtccc tttctcccgg ggaacgggct 540

acccttttctt gtcgggcatc acaagatatc tcaaaatacc tcaattggta tcaacagaag 600

ccgggacagg cccctaggct tcttatctac cacacctctc gcctgcatag cgggattccc 660

gcacgcttta gcgggtctgg aagcgggacc gactacactc tgaccatctc atctctccag 720

cccgaggact tcgccgtcta cttctgccag cagggtaaca ccctgccgta caccttcggc 780

cagggcacca agcttgagat caaaaccact actcccgctc caaggccacc cacccctgcc 840

ccgaccatcg cctctcagcc gctttccctg cgtccggagg catgtagacc cgcagctggt 900

ggggccgtgc atacccgggg tcttgacttc gcctgcgata tctacatttg ggcccctctg 960

gctggtactt gcggggtcct gctgctttca ctcgtgatca ctctttactg taagcgcggt 1020

cggaagaagc tgctgtacat ctttaagcaa cccttcatga ggcctgtgca gactactcaa 1080

gaggaggacg gctgttcatg ccggttccca gaggaggagg aaggcggctg cgaactgcgc 1140

gtgaaattca gccgcagcgc agatgctcca gcctacaagc aggggcagaa ccagctctac 1200

aacgaactca atcttggtcg gagagaggag tacgacgtgc tggacaagcg gagaggacgg 1260

gacccagaaa tgggcgggaa gccgcgcaga aagaatcccc aagagggcct gtacaacgag 1320

ctccaaaagg ataagatggc agaagcctat agcgagattg gtatgaaagg ggaacgcaga 1380

agaggcaaag gccacgacgg actgtaccag ggactcagca ccgccaccaa ggacacctat 1440

gacgctcttc acatgcaggc cctgccgcct cgg 1473

<210> 92
<211> 1458
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」

<400> 92
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

cccgaaattg tgatgaccca gtcacccgcc actcttagcc tttcacccgg tgagcgcgca 120

accctgtctt gcagagcctc ccaagacatc tcaaaatacc ttaattggta tcaacagaag 180

cccggacagg ctcctcgcct tctgatctac cacaccagcc ggctccattc tggaatccct 240

gccaggttca gcggtagcgg atctgggacc gactacaccc tcactatcag ctcactgcag 300

ccagaggact tcgctgtcta tttctgtcag caagggaaca ccctgcccta cacctttgga 360

cagggcacca agctcgagat taaaggtgga ggtggcagcg gaggaggtgg gtccggcggt 420

ggaggaagcc aggtccaact ccaagaaagc ggaccgggtc ttgtgaagcc atcagaaact 480

ctttcactga cttgtactgt gagcggagtg tctctccccg attacggggt gtcttggatc 540

agacagccac cggggaaggg tctggaatgg attggagtga tttggggctc tgagactact 600

tactacaact catccctcaa gtcacgcgtc accatctcaa aggacaactc taagaatcag 660

gtgtcactga aactgtcatc tgtgaccgca gccgacaccg ccgtgtacta ttgcgctaag 720

cattactatt atggcgggag ctacgcaatg gattactggg gacagggtac tctggtcacc 780

gtgtccagca ccactacccc agcaccgagg ccacccaccc cggctcctac catcgcctcc 840

cagcctctgt ccctgcgtcc ggaggcatgt agacccgcag ctggtggggc cgtgcatacc 900

cggggtcttg acttcgcctg cgatatctac atttgggccc ctctggctgg tacttgcggg 960

gtcctgctgc tttcactcgt gatcactctt tactgtaagc gcggtcggaa gaagctgctg 1020

tacatcttta agcaaccctt catgaggcct gtgcagacta ctcaagagga ggacggctgt 1080

tcatgccggt tcccagagga ggaggaaggc ggctgcgaac tgcgcgtgaa attcagccgc 1140

agcgcagatg ctccagccta caagcagggg cagaaccagc tctacaacga actcaatctt 1200

ggtcggagag aggagtacga cgtgctggac aagcggagag gacgggaccc agaaatgggc 1260

gggaagccgc gcagaaagaa tccccaagag ggcctgtaca acgagctcca aaaggataag 1320

atggcagaag cctatagcga gattggtatg aaaggggaac gcagaagagg caaaggccac 1380

gacggactgt accagggact cagcaccgcc accaaggaca cctatgacgc tcttcacatg 1440

caggccctgc cgcctcgg 1458

<210> 93
<211> 486
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 93
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu
20 25 30

Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln
35 40 45

Asp Ile Ser Lys Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
50 55 60

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Ile Pro
65 70 75 80

Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile
85 90 95

Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Gly
100 105 110

Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln
130 135 140

Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr
145 150 155 160

Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr Gly
165 170 175

Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
180 185 190

Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Ser Ser Ser Leu Lys Ser
195 200 205

Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Lys
210 215 220

Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys
225 230 235 240

His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
245 250 255

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro
260 265 270

Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu
275 280 285

Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp
290 295 300

Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly
305 310 315 320

Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg
325 330 335

Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln
340 345 350

Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu
355 360 365

Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala
370 375 380

Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu
385 390 395 400

Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp
405 410 415

Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu
420 425 430

Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile
435 440 445

Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr
450 455 460

Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met
465 470 475 480

Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485

<210> 94
<211> 486
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 94
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu
20 25 30

Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln
35 40 45

Asp Ile Ser Lys Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
50 55 60

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Ile Pro
65 70 75 80

Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile
85 90 95

Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Gly
100 105 110

Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln
130 135 140

Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr
145 150 155 160

Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr Gly
165 170 175

Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
180 185 190

Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Gln Ser Ser Leu Lys Ser
195 200 205

Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Lys
210 215 220

Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys
225 230 235 240

His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
245 250 255

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro
260 265 270

Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu
275 280 285

Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp
290 295 300

Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly
305 310 315 320

Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg
325 330 335

Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln
340 345 350

Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu
355 360 365

Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala
370 375 380

Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu
385 390 395 400

Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp
405 410 415

Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu
420 425 430

Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile
435 440 445

Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr
450 455 460

Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met
465 470 475 480

Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485

<210> 95
<211> 486
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 95
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu
20 25 30

Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Val
35 40 45

Ser Leu Pro Asp Tyr Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys
50 55 60

Gly Leu Glu Trp Ile Gly Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr
65 70 75 80

Ser Ser Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys
85 90 95

Asn Gln Val Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala
100 105 110

Val Tyr Tyr Cys Ala Lys His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met
115 120 125

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
130 135 140

```
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Met
145                 150                 155                 160

Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr
                165                 170                 175

Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys Tyr Leu Asn Trp Tyr
            180                 185                 190

Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr His Thr Ser
        195                 200                 205

Arg Leu His Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
    210                 215                 220

Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala
225                 230                 235                 240

Val Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln
                245                 250                 255

Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro
            260                 265                 270

Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu
        275                 280                 285

Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp
    290                 295                 300

Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly
305                 310                 315                 320

Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg
                325                 330                 335

Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln
            340                 345                 350
```

Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu
355 360 365

Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala
370 375 380

Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu
385 390 395 400

Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp
405 410 415

Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu
420 425 430

Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile
435 440 445

Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr
450 455 460

Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met
465 470 475 480

Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485

<210> 96
<211> 486
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 96
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

```
His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu
            20                  25                  30

Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Val
        35                  40                  45

Ser Leu Pro Asp Tyr Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys
    50                  55                  60

Gly Leu Glu Trp Ile Gly Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr
65                  70                  75                  80

Gln Ser Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys
                85                  90                  95

Asn Gln Val Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala
            100                 105                 110

Val Tyr Tyr Cys Ala Lys His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met
        115                 120                 125

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
    130                 135                 140

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Met
145                 150                 155                 160

Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr
                165                 170                 175

Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys Tyr Leu Asn Trp Tyr
            180                 185                 190

Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr His Thr Ser
        195                 200                 205
```

```
Arg Leu His Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
    210                 215                 220

Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala
225                 230                 235                 240

Val Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln
                245                 250                 255

Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro
            260                 265                 270

Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu
        275                 280                 285

Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp
    290                 295                 300

Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly
305                 310                 315                 320

Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg
                325                 330                 335

Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln
            340                 345                 350

Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu
        355                 360                 365

Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala
    370                 375                 380

Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu
385                 390                 395                 400

Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp
                405                 410                 415
```

Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu
420 425 430

Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile
435 440 445

Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr
450 455 460

Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met
465 470 475 480

Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485

<210> 97
<211> 491
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 97
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu
20 25 30

Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln
35 40 45

Asp Ile Ser Lys Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
50 55 60

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Ile Pro
65 70 75 80

Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile
85 90 95

Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Gly
100 105 110

Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
130 135 140

Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val
145 150 155 160

Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser
165 170 175

Leu Pro Asp Tyr Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly
180 185 190

Leu Glu Trp Ile Gly Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Ser
195 200 205

Ser Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Asn
210 215 220

Gln Val Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val
225 230 235 240

Tyr Tyr Cys Ala Lys His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp
245 250 255

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Thr Thr Thr Pro
260 265 270

Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu
275 280 285

Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His
290 295 300

Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu
305 310 315 320

Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr
325 330 335

Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe
340 345 350

Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg
355 360 365

Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser
370 375 380

Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr
385 390 395 400

Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys
405 410 415

Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn
420 425 430

Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu
435 440 445

Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly
450 455 460

His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr
465 470 475 480

Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485 490

<210> 98
<211> 491
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 98
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu
20 25 30

Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln
35 40 45

Asp Ile Ser Lys Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
50 55 60

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Ile Pro
65 70 75 80

Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile
85 90 95

Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Gly
100 105 110

Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
130 135 140

Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val
145 150 155 160

Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser
165 170 175

Leu Pro Asp Tyr Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly
180 185 190

Leu Glu Trp Ile Gly Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Gln
195 200 205

Ser Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Asn
210 215 220

Gln Val Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val
225 230 235 240

Tyr Tyr Cys Ala Lys His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp
245 250 255

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Thr Thr Thr Pro
260 265 270

Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu
275 280 285

Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His
290 295 300

Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu
305 310 315 320

Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr
325 330 335

Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe
340 345 350

Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg
355 360 365

Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser
370 375 380

Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr
385 390 395 400

Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys
405 410 415

Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn
420 425 430

Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu
435 440 445

Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly
450 455 460

His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr
465 470 475 480

Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485 490

<210> 99
<211> 491
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 99

```
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1               5                  10                  15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu
            20                  25                  30

Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Val
        35                  40                  45

Ser Leu Pro Asp Tyr Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys
    50                  55                  60

Gly Leu Glu Trp Ile Gly Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr
65                  70                  75                  80

Ser Ser Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys
                85                  90                  95

Asn Gln Val Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala
            100                 105                 110

Val Tyr Tyr Cys Ala Lys His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met
        115                 120                 125

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
    130                 135                 140

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
145                 150                 155                 160

Ser Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro
                165                 170                 175

Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys
            180                 185                 190

Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
        195                 200                 205
```

Ile Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser
210 215 220

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
225 230 235 240

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro
245 250 255

Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro
260 265 270

Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu
275 280 285

Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His
290 295 300

Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu
305 310 315 320

Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr
325 330 335

Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe
340 345 350

Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg
355 360 365

Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser
370 375 380

Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr
385 390 395 400

Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys
405 410 415

Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn
420 425 430

Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu
435 440 445

Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly
450 455 460

His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr
465 470 475 480

Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485 490

<210> 100
<211> 491
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 100
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu
20 25 30

Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Val
35 40 45

Ser Leu Pro Asp Tyr Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys
50 55 60

Gly Leu Glu Trp Ile Gly Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr
65 70 75 80

Gln Ser Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys
85 90 95

Asn Gln Val Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala
100 105 110

Val Tyr Tyr Cys Ala Lys His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met
115 120 125

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
130 135 140

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
145 150 155 160

Ser Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro
165 170 175

Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys
180 185 190

Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
195 200 205

Ile Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser
210 215 220

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
225 230 235 240

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro
245 250 255

Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro
260 265 270

Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu
275 280 285

Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His
290 295 300

Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu
305 310 315 320

Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr
325 330 335

Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe
340 345 350

Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg
355 360 365

Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser
370 375 380

Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr
385 390 395 400

Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys
405 410 415

Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn
420 425 430

Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu
435 440 445

Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly
450 455 460

His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr
465 470 475 480

Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485 490

<210> 101
<211> 491
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 101
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu
20 25 30

Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln
35 40 45

Asp Ile Ser Lys Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
50 55 60

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Ile Pro
65 70 75 80

Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile
85 90 95

Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Gly
100 105 110

Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
130 135 140

Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val
145 150 155 160

Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser
165 170 175

Leu Pro Asp Tyr Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly
180 185 190

Leu Glu Trp Ile Gly Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Asn
195 200 205

Ser Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Asn
210 215 220

Gln Val Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val
225 230 235 240

Tyr Tyr Cys Ala Lys His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp
245 250 255

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Thr Thr Thr Pro
260 265 270

Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu
275 280 285

Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His
290 295 300

Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu
305 310 315 320

Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr
325 330 335

```
Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe
            340                 345                 350

Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg
        355                 360                 365

Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser
    370                 375                 380

Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr
385                 390                 395                 400

Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys
                405                 410                 415

Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn
            420                 425                 430

Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu
        435                 440                 445

Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly
    450                 455                 460

His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr
465                 470                 475                 480

Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
                485                 490
```

<210> 102
<211> 491
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 102

```
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1               5                  10                  15

His Ala Ala Arg Pro Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu
            20                  25                  30

Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln
        35                  40                  45

Asp Ile Ser Lys Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
    50                  55                  60

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Ile Pro
65                  70                  75                  80

Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile
                85                  90                  95

Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Gly
            100                 105                 110

Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
        115                 120                 125

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
    130                 135                 140

Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val
145                 150                 155                 160

Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser
                165                 170                 175

Leu Pro Asp Tyr Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly
            180                 185                 190
```

```
Leu Glu Trp Ile Gly Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Asn
        195                 200                 205

Ser Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Asn
    210                 215                 220

Gln Val Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val
225                 230                 235                 240

Tyr Tyr Cys Ala Lys His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp
                245                 250                 255

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Thr Thr Thr Pro
            260                 265                 270

Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu
        275                 280                 285

Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His
    290                 295                 300

Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu
305                 310                 315                 320

Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr
                325                 330                 335

Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe
            340                 345                 350

Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg
        355                 360                 365

Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser
    370                 375                 380

Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr
385                 390                 395                 400
```

Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys
405 410 415

Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn
420 425 430

Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu
435 440 445

Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly
450 455 460

His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr
465 470 475 480

Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485 490

<210> 103
<211> 491
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 103
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu
20 25 30

Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Val
35 40 45

Ser Leu Pro Asp Tyr Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys
50 55 60

Gly Leu Glu Trp Ile Gly Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr
65 70 75 80

Asn Ser Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys
85 90 95

Asn Gln Val Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala
100 105 110

Val Tyr Tyr Cys Ala Lys His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met
115 120 125

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
130 135 140

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
145 150 155 160

Ser Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro
165 170 175

Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys
180 185 190

Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
195 200 205

Ile Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser
210 215 220

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
225 230 235 240

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro
245 250 255

Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro
260 265 270

Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu
275 280 285

Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His
290 295 300

Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu
305 310 315 320

Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr
325 330 335

Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe
340 345 350

Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg
355 360 365

Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser
370 375 380

Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr
385 390 395 400

Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys
405 410 415

Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn
420 425 430

Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu
435 440 445

Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly
450 455 460

His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr
465 470 475 480

Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485 490

<210> 104
<211> 486
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 104
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu
20 25 30

Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln
35 40 45

Asp Ile Ser Lys Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
50 55 60

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Ile Pro
65 70 75 80

Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile
85 90 95

Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Gly
100 105 110

Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln
130 135 140

Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr
145 150 155 160

Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr Gly
165 170 175

Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
180 185 190

Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Asn Ser Ser Leu Lys Ser
195 200 205

Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Lys
210 215 220

Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys
225 230 235 240

His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
245 250 255

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro
260 265 270

Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu
275 280 285

Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp
290 295 300

Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly
305 310 315 320

Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg
325 330 335

Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln
340 345 350

Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu
355 360 365

Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala
370 375 380

Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu
385 390 395 400

Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp
405 410 415

Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu
420 425 430

Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile
435 440 445

Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr
450 455 460

Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met
465 470 475 480

Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485

<210> 105
<211> 813
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」

<400> 105
atggccctgc ccgtcaccgc tctgctgctg ccccttgctc tgcttcttca tgcagcaagg 60

ccggacatcc agatgaccca aaccacctca tccctctctg cctctcttgg agacagggtg 120

accatttctt gtcgcgccag ccaggacatc agcaagtatc tgaactggta tcagcagaag 180

ccggacggaa ccgtgaagct cctgatctac catacctctc gcctgcatag cggcgtgccc 240

tcacgcttct ctggaagcgg atcaggaacc gattattctc tcactatttc aaatcttgag 300

caggaagata ttgccaccta tttctgccag cagggtaata ccctgcccta caccttcgga 360

ggagggacca agctcgaaat caccggtgga ggaggcagcg gcggtggagg gtctggtgga 420

ggtggttctg aggtgaagct gcaagaatca ggccctggac ttgtggcccc ttcacagtcc 480

ctgagcgtga cttgcaccgt gtccggagtc tccctgcccg actacggagt gtcatggatc 540

agacaacctc cacggaaagg actggaatgg ctcggtgtca tctggggtag cgaaactact 600

tactacaatt cagccctcaa aagcaggctg actattatca aggacaacag caagtcccaa 660

gtctttctta agatgaactc actccagact gacgacaccg caatctacta ttgtgctaag 720

cactactact acggaggatc ctacgctatg gattactggg gacaaggtac ttccgtcact 780

gtctcttcac accatcatca ccatcaccat cac 813

<210> 106
<211> 271
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 106
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu
20 25 30

Ser Ala Ser Leu Gly Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln
35 40 45

Asp Ile Ser Lys Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr
50 55 60

Val Lys Leu Leu Ile Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro
65 70 75 80

Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile
85 90 95

Ser Asn Leu Glu Gln Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly
100 105 110

Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Thr
115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu
130 135 140

Val Lys Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Pro Ser Gln Ser
145 150 155 160

Leu Ser Val Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr Gly
165 170 175

Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Arg Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly
180 185 190

Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Asn Ser Ala Leu Lys Ser
195 200 205

Arg Leu Thr Ile Ile Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu Lys
210 215 220

Met Asn Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Lys

225 230 235 240

His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
245 250 255

Thr Ser Val Thr Val Ser Ser His His His His His His His His
260 265 270

<210> 107
<211> 1458
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」

<400> 107
atggccttac cagtgaccgc cttgctcctg ccgctggcct tgctgctcca cgccgccagg 60

ccggacatcc agatgacaca gactacatcc tccctgtctg cctctctggg agacagagtc 120

accatcagtt gcagggcaag tcaggacatt agtaaatatt taaattggta tcagcagaaa 180

ccagatggaa ctgttaaact cctgatctac catacatcaa gattacactc aggagtccca 240

tcaaggttca gtggcagtgg gtctggaaca gattattctc tcaccattag caacctggag 300

caagaagata ttgccactta cttttgccaa cagggtaata cgcttccgta cacgttcgga 360

gggggggacca agctggagat cacaggtggc ggtggctcgg gcggtggtgg gtcgggtggc 420

ggcggatctg aggtgaaact gcaggagtca ggacctggcc tggtggcgcc ctcacagagc 480

ctgtccgtca catgcactgt ctcaggggtc tcattacccg actatggtgt aagctggatt 540

cgccagcctc cacgaaaggg tctggagtgg ctgggagtaa tatggggtag tgaaaccaca 600

tactataatt cagctctcaa atccagactg accatcatca aggacaactc caagagccaa 660

gttttcttaa aaatgaacag tctgcaaact gatgacacag ccatttacta ctgtgccaaa 720

cattattact acggtggtag ctatgctatg gactactggg gccaaggaac ctcagtcacc 780

gtctcctcaa ccacgacgcc agcgccgcga ccaccaacac cggcgcccac catcgcgtcg 840

cagcccctgt ccctgcgccc agaggcgtgc cggccagcgg cgggggggcgc agtgcacacg 900

aggggggctgg acttcgcctg tgatatctac atctgggcgc ccttggccgg gacttgtggg 960

gtccttctcc tgtcactggt tatcaccctt tactgcaaac ggggcagaaa gaaactcctg 1020

tatatattca aacaaccatt tatgagacca gtacaaacta ctcaagagga agatggctgt 1080

agctgccgat ttccagaaga agaagaagga ggatgtgaac tgagagtgaa gttcagcagg 1140

agcgcagacg cccccgcgta caagcagggc cagaaccagc tctataacga gctcaatcta 1200

ggacgaagag aggagtacga tgttttggac aagagacgtg gccgggaccc tgagatgggg 1260

ggaaagccga gaaggaagaa ccctcaggaa ggcctgtaca atgaactgca gaaagataag 1320

atggcggagg cctacagtga gattgggatg aaaggcgagc gccggagggg caaggggcac 1380

gatggccttt accagggtct cagtacagcc accaaggaca cctacgacgc ccttcacatg 1440

caggccctgc cccctcgc 1458

<210> 108
<211> 486
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 108
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu
20 25 30

Ser Ala Ser Leu Gly Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln
35 40 45

Asp Ile Ser Lys Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr
50 55 60

Val Lys Leu Leu Ile Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro
65 70 75 80

Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile
85 90 95

Ser Asn Leu Glu Gln Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly
100 105 110

Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Thr
115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu
130 135 140

Val Lys Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Pro Ser Gln Ser
145 150 155 160

Leu Ser Val Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr Gly
165 170 175

Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Arg Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly
180 185 190

Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Asn Ser Ala Leu Lys Ser
195 200 205

Arg Leu Thr Ile Ile Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu Lys
210 215 220

Met Asn Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Lys
225 230 235 240

His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
245 250 255

Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro
260 265 270

Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu
275 280 285

Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp
290 295 300

Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly
305 310 315 320

Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg
325 330 335

Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln
340 345 350

Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu
355 360 365

Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala
370 375 380

Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu
385 390 395 400

Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp
405 410 415

Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu
420 425 430

Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile
435 440 445

Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr
450 455 460

Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met
465 470 475 480

Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485

<210> 109
<211> 242
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 109
Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Gln
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Thr Gly Gly Gly Gly Ser
100 105 110

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Lys Leu Gln Glu
115 120 125

Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Pro Ser Gln Ser Leu Ser Val Thr Cys
130 135 140

```
Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr Gly Val Ser Trp Ile Arg
145                 150                 155                 160

Gln Pro Pro Arg Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Val Ile Trp Gly Ser
                165                 170                 175

Glu Thr Thr Tyr Tyr Asn Ser Ala Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ile
            180                 185                 190

Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu Lys Met Asn Ser Leu Gln
        195                 200                 205

Thr Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Lys His Tyr Tyr Tyr Gly
    210                 215                 220

Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val
225                 230                 235                 240

Ser Ser
```

<210> 110
<211> 244
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 110

```
Gln Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ser
1               5                   10                  15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Tyr
            20                  25                  30

Trp Met Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45
```

Gly Gln Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gly Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Gln Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Gly Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Ser Cys
85 90 95

Ala Arg Lys Thr Ile Ser Ser Val Val Asp Phe Tyr Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly
115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Leu Val Leu Thr Gln Ser Pro Lys
130 135 140

Phe Met Ser Thr Ser Val Gly Asp Arg Val Ser Val Thr Cys Lys Ala
145 150 155 160

Ser Gln Asn Val Gly Thr Asn Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
165 170 175

Gln Ser Pro Lys Pro Leu Ile Tyr Ser Ala Thr Tyr Arg Asn Ser Gly
180 185 190

Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu
195 200 205

Thr Ile Thr Asn Val Gln Ser Lys Asp Leu Ala Asp Tyr Phe Cys Gln
210 215 220

Tyr Asn Arg Tyr Pro Tyr Thr Ser Phe Phe Phe Thr Lys Leu Glu Ile
225 230 235 240

Lys Arg Arg Ser

<210> 111
<211> 464
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 111
Gln Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Gln Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gly Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Gln Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Gly Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Ser Cys
85 90 95

Ala Arg Lys Thr Ile Ser Ser Val Val Asp Phe Tyr Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly
115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Leu Val Leu Thr Gln Ser Pro Lys
130 135 140

```
Phe Met Ser Thr Ser Val Gly Asp Arg Val Ser Val Thr Cys Lys Ala
145                 150                 155                 160

Ser Gln Asn Val Gly Thr Asn Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
                165                 170                 175

Gln Ser Pro Lys Pro Leu Ile Tyr Ser Ala Thr Tyr Arg Asn Ser Gly
            180                 185                 190

Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu
        195                 200                 205

Thr Ile Thr Asn Val Gln Ser Lys Asp Leu Ala Asp Tyr Phe Cys Gln
    210                 215                 220

Tyr Asn Arg Tyr Pro Tyr Thr Ser Phe Phe Phe Thr Lys Leu Glu Ile
225                 230                 235                 240

Lys Arg Arg Ser Lys Ile Glu Val Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Leu Asp
                245                 250                 255

Asn Glu Lys Ser Asn Gly Thr Ile Ile His Val Lys Gly Lys His Leu
            260                 265                 270

Cys Pro Ser Pro Leu Phe Pro Gly Pro Ser Lys Pro Phe Trp Val Leu
        275                 280                 285

Val Val Val Gly Gly Val Leu Ala Cys Tyr Ser Leu Leu Val Thr Val
    290                 295                 300

Ala Phe Ile Ile Phe Trp Val Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu His
305                 310                 315                 320

Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys
                325                 330                 335

His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser
            340                 345                 350
```

Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly
355 360 365

Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr
370 375 380

Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys
385 390 395 400

Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys
405 410 415

Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg
420 425 430

Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala
435 440 445

Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
450 455 460

<210> 112
<211> 246
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 112
Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Gln
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Thr Gly Ser Thr Ser Gly
100 105 110

Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr Lys Gly Glu Val Lys
115 120 125

Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Pro Ser Gln Ser Leu Ser
130 135 140

Val Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr Gly Val Ser
145 150 155 160

Trp Ile Arg Gln Pro Pro Arg Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Val Ile
165 170 175

Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Asn Ser Ala Leu Lys Ser Arg Leu
180 185 190

Thr Ile Ile Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu Lys Met Asn
195 200 205

Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Lys His Tyr
210 215 220

Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser
225 230 235 240

Val Thr Val Ser Ser Glu
245

<210> 113
<211> 439
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 113
Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Gln
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Thr Gly Ser Thr Ser Gly
100 105 110

Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr Lys Gly Glu Val Lys
115 120 125

Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Pro Ser Gln Ser Leu Ser
130 135 140

```
Val Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr Gly Val Ser
145                 150                 155                 160

Trp Ile Arg Gln Pro Pro Arg Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Val Ile
                165                 170                 175

Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Asn Ser Ala Leu Lys Ser Arg Leu
            180                 185                 190

Thr Ile Ile Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu Lys Met Asn
        195                 200                 205

Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Lys His Tyr
    210                 215                 220

Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser
225                 230                 235                 240

Val Thr Val Ser Ser Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys
                245                 250                 255

Pro Met Phe Trp Val Leu Val Val Val Gly Gly Val Leu Ala Cys Tyr
            260                 265                 270

Ser Leu Leu Val Thr Val Ala Phe Ile Ile Phe Trp Val Lys Arg Gly
        275                 280                 285

Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val
    290                 295                 300

Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Glu Glu Glu
305                 310                 315                 320

Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala
                325                 330                 335

Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu
            340                 345                 350
```

Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp
355 360 365

Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu
370 375 380

Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile
385 390 395 400

Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr
405 410 415

Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met
420 425 430

Gln Ala Leu Pro Pro Arg Leu
435

<210> 114
<211> 819
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 114
Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Gln
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Thr Gly Ser Thr Ser Gly
100 105 110

Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr Lys Gly Glu Val Lys
115 120 125

Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Pro Ser Gln Ser Leu Ser
130 135 140

Val Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr Gly Val Ser
145 150 155 160

Trp Ile Arg Gln Pro Pro Arg Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Val Ile
165 170 175

Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Asn Ser Ala Leu Lys Ser Arg Leu
180 185 190

Thr Ile Ile Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu Lys Met Asn
195 200 205

Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Lys His Tyr
210 215 220

Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser
225 230 235 240

Val Thr Val Ser Ser Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys
245 250 255

Pro Met Phe Trp Val Leu Val Val Val Gly Gly Val Leu Ala Cys Tyr
260 265 270

Ser Leu Leu Val Thr Val Ala Phe Ile Ile Phe Trp Val Lys Arg Gly
275 280 285

Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val
290 295 300

Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Glu Glu Glu
305 310 315 320

Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala
325 330 335

Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu
340 345 350

Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp
355 360 365

Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu
370 375 380

Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile
385 390 395 400

Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr
405 410 415

Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met
420 425 430

Gln Ala Leu Pro Pro Arg Leu Glu Gly Gly Gly Glu Gly Arg Gly Ser
435 440 445

Leu Leu Thr Cys Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro Arg Met Leu
450 455 460

Leu Leu Val Thr Ser Leu Leu Leu Cys Glu Leu Pro His Pro Ala Phe
465 470 475 480

Leu Leu Ile Pro Arg Lys Val Cys Asn Gly Ile Gly Ile Gly Glu Phe
485 490 495

Lys Asp Ser Leu Ser Ile Asn Ala Thr Asn Ile Lys His Phe Lys Asn
500 505 510

Cys Thr Ser Ile Ser Gly Asp Leu His Ile Leu Pro Val Ala Phe Arg
515 520 525

Gly Asp Ser Phe Thr His Thr Pro Pro Leu Asp Pro Gln Glu Leu Asp
530 535 540

Ile Leu Lys Thr Val Lys Glu Ile Thr Gly Phe Leu Leu Ile Gln Ala
545 550 555 560

Trp Pro Glu Asn Arg Thr Asp Leu His Ala Phe Glu Asn Leu Glu Ile
565 570 575

Ile Arg Gly Arg Thr Lys Gln His Gly Gln Phe Ser Leu Ala Val Val
580 585 590

Ser Leu Asn Ile Thr Ser Leu Gly Leu Arg Ser Leu Lys Glu Ile Ser
595 600 605

Asp Gly Asp Val Ile Ile Ser Gly Asn Lys Asn Leu Cys Tyr Ala Asn
610 615 620

Thr Ile Asn Trp Lys Lys Leu Phe Gly Thr Ser Gly Gln Lys Thr Lys
625 630 635 640

Ile Ile Ser Asn Arg Gly Glu Asn Ser Cys Lys Ala Thr Gly Gln Val
645 650 655

Cys His Ala Leu Cys Ser Pro Glu Gly Cys Trp Gly Pro Glu Pro Arg
660 665 670

Asp Cys Val Ser Cys Arg Asn Val Ser Arg Gly Arg Glu Cys Val Asp
675 680 685

Lys Cys Asn Leu Leu Glu Gly Glu Pro Arg Glu Phe Val Glu Asn Ser
690 695 700

Glu Cys Ile Gln Cys His Pro Glu Cys Leu Pro Gln Ala Met Asn Ile
705 710 715 720

Thr Cys Thr Gly Arg Gly Pro Asp Asn Cys Ile Gln Cys Ala His Tyr
725 730 735

Ile Asp Gly Pro His Cys Val Lys Thr Cys Pro Ala Gly Val Met Gly
740 745 750

Glu Asn Asn Thr Leu Val Trp Lys Tyr Ala Asp Ala Gly His Val Cys
755 760 765

His Leu Cys His Pro Asn Cys Thr Tyr Gly Cys Thr Gly Pro Gly Leu
770 775 780

Glu Gly Cys Pro Thr Asn Gly Pro Lys Ile Pro Ser Ile Ala Thr Gly
785 790 795 800

Met Val Gly Ala Leu Leu Leu Leu Leu Val Val Ala Leu Gly Ile Gly
805 810 815

Leu Phe Met

<210> 115
<211> 245
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 115

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
1               5                  10                  15

Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys Tyr
            20                  25                  30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45

Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Gln
65                  70                  75                  80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Thr Gly Ser Thr Ser Gly
            100                 105                 110

Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr Lys Gly Glu Val Lys
        115                 120                 125

Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Pro Ser Gln Ser Leu Ser
    130                 135                 140

Val Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr Gly Val Ser
145                 150                 155                 160

Trp Ile Arg Gln Pro Pro Arg Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Val Ile
                165                 170                 175

Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Asn Ser Ala Leu Lys Ser Arg Leu
            180                 185                 190
```

Thr Ile Ile Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu Lys Met Asn
195 200 205

Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Lys His Tyr
210 215 220

Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser
225 230 235 240

Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 116
<211> 467
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 116
Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Gln
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Thr Gly Ser Thr Ser Gly
100 105 110

Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr Lys Gly Glu Val Lys
115 120 125

Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Pro Ser Gln Ser Leu Ser
130 135 140

Val Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr Gly Val Ser
145 150 155 160

Trp Ile Arg Gln Pro Pro Arg Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Val Ile
165 170 175

Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Asn Ser Ala Leu Lys Ser Arg Leu
180 185 190

Thr Ile Ile Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu Lys Met Asn
195 200 205

Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Lys His Tyr
210 215 220

Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser
225 230 235 240

Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Ile Glu Val Met Tyr Pro Pro Pro
245 250 255

Tyr Leu Asp Asn Glu Lys Ser Asn Gly Thr Ile Ile His Val Lys Gly
260 265 270

Lys His Leu Cys Pro Ser Pro Leu Phe Pro Gly Pro Ser Lys Pro Phe
275 280 285

Trp Val Leu Val Val Val Gly Gly Val Leu Ala Cys Tyr Ser Leu Leu
290 295 300

Val Thr Val Ala Phe Ile Ile Phe Trp Val Arg Ser Lys Arg Ser Arg
305 310 315 320

Leu Leu His Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr Pro Arg Arg Pro Gly Pro
325 330 335

Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro Pro Arg Asp Phe Ala Ala
340 345 350

Tyr Arg Ser Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr
355 360 365

Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg
370 375 380

Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met
385 390 395 400

Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu
405 410 415

Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys
420 425 430

Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu
435 440 445

Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu
450 455 460

Pro Pro Arg
465

<210> 117
<211> 5

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 117
Asp Tyr Gly Val Ser
1 5

<210> 118
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 118
Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Asn Ser Ala Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 119
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 119
Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Ser Ser Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 120
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 120

Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Gln Ser Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 121
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 121
Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Asn Ser Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 122
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 122
His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 123
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 123
Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 124
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 124
His Thr Ser Arg Leu His Ser
1 5

<210> 125
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 125
Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr Thr
1 5

<210> 126
<211> 521
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」

<400> 126
accctctct ccagccacta agccagttgc tccctcggct gacggctgca cgcgaggcct 60

ccgaacgtct tacgccttgt ggcgcgcccg tccttgtccc gggtgtgatg gcggggtgtg 120

gggcggaggg cgtggcgggg aagggccggc gacgagagcc gcgcgggacg actcgtcggc 180

gataaccggt gtcgggtagc gccagccgcg cgacggtaac gagggaccgc gacaggcaga 240

cgctcccatg atcactctgc acgccgaagg caaatagtgc aggccgtgcg gcgcttggcg 300

ttccttggaa gggctgaatc cccgcctcgt ccttcgcagc ggcccccccgg gtgttcccat 360

cgccgcttct aggcccactg cgacgcttgc ctgcacttct tacacgctct gggtcccagc 420

cgcggcgacg caaagggcct tggtgcgggt ctcgtcggcg cagggacgcg tttgggtccc 480

gacggaacct tttccgcgtt ggggttgggg caccataagc t 521

<210> 127
<211> 118
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」

<400> 127
acccctctct ccagccacta agccagttgc tccctcggct gacggctgca cgcgaggcct 60

ccgaacgtct tacgccttgt ggcgcgcccg tccttgtccc gggtgtgatg gcggggtg 118

<210> 128
<211> 221
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」

<400> 128
acccctctct ccagccacta agccagttgc tccctcggct gacggctgca cgcgaggcct 60

ccgaacgtct tacgccttgt ggcgcgcccg tccttgtccc gggtgtgatg gcggggtgtg 120

gggcggaggg cgtggcgggg aagggccggc gacgagagcc gcgcgggacg actcgtcggc 180

gataaccggt gtcgggtagc gccagccgcg cgacggtaac g 221

<210> 129
<211> 324
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」

<400> 129
acccctctct ccagccacta agccagttgc tccctcggct gacggctgca cgcgaggcct 60

ccgaacgtct tacgccttgt ggcgcgcccg tccttgtccc gggtgtgatg gcggggtgtg 120

gggcggaggg cgtggcgggg aagggccggc gacgagagcc gcgcgggacg actcgtcggc 180

gataaccggt gtcgggtagc gccagccgcg cgacggtaac gagggaccgc gacaggcaga 240

cgctcccatg atcactctgc acgccgaagg caaatagtgc aggccgtgcg gcgcttggcg 300

ttccttggaa gggctgaatc cccg 324

<210> 130
<211> 422
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」

<400> 130
acccctctct ccagccacta agccagttgc tccctcggct gacggctgca cgcgaggcct 60

ccgaacgtct tacgccttgt ggcgcgcccg tccttgtccc gggtgtgatg gcggggtgtg 120

gggcggaggg cgtggcgggg aagggccggc gacgagagcc gcgcgggacg actcgtcggc 180

gataaccggt gtcgggtagc gccagccgcg cgacggtaac gagggaccgc gacaggcaga 240

cgctcccatg atcactctgc acgccgaagg caaatagtgc aggccgtgcg gcgcttggcg 300

ttccttggaa gggctgaatc cccgcctcgt ccttcgcagc ggcccccccgg gtgttcccat 360

cgccgcttct aggcccactg cgacgcttgc ctgcacttct tacacgctct gggtcccagc 420

cg 422

<210> 131
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成肽」

<220>
<221> VARIANT
<222> (1)..(3)

<223> /替代=「　　」

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(21)
<223> /注釋=「序列中給出之變體殘基相對於變體位置之註解中之彼等不具偏好性」

<400> 131
Gly Ser Gly Glu Gly Arg Gly Ser Leu Leu Thr Cys Gly Asp Val Glu
1 5 10 15

Glu Asn Pro Gly Pro
20

<210> 132
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成肽」

<220>
<221> VARIANT
<222> (1)..(3)
<223> /替代=「　　」

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(22)
<223> /注釋=「序列中給出之變體殘基相對於變體位置之註解中之彼等不具偏好性」

<400> 132
Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys Gln Ala Gly Asp Val
1 5 10 15

Glu Glu Asn Pro Gly Pro
20

<210> 133
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成肽」

<220>
<221> VARIANT
<222> (1)..(3)
<223> /替代=「　　」

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(23)
<223> /注釋=「序列中給出之變體殘基相對於變體位置之註解中之彼等不具偏好性」

<400> 133
Gly Ser Gly Gln Cys Thr Asn Tyr Ala Leu Leu Lys Leu Ala Gly Asp
1 5 10 15

Val Glu Ser Asn Pro Gly Pro
20

<210> 134
<211> 25
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成肽」

<220>
<221> VARIANT
<222> (1)..(3)
<223> /替代=「　　」

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(25)
<223> /注釋=「序列中給出之變體殘基相對於變體位置之註解中之彼等不具偏好性」

<400> 134
Gly Ser Gly Val Lys Gln Thr Leu Asn Phe Asp Leu Leu Lys Leu Ala
1 5 10 15

Gly Asp Val Glu Ser Asn Pro Gly Pro

20 25

<210> 135
<211> 1132
<212> PRT
<213> 智人

<400> 135
Met Pro Arg Ala Pro Arg Cys Arg Ala Val Arg Ser Leu Leu Arg Ser
1 5 10 15

His Tyr Arg Glu Val Leu Pro Leu Ala Thr Phe Val Arg Arg Leu Gly
20 25 30

Pro Gln Gly Trp Arg Leu Val Gln Arg Gly Asp Pro Ala Ala Phe Arg
35 40 45

Ala Leu Val Ala Gln Cys Leu Val Cys Val Pro Trp Asp Ala Arg Pro
50 55 60

Pro Pro Ala Ala Pro Ser Phe Arg Gln Val Ser Cys Leu Lys Glu Leu
65 70 75 80

Val Ala Arg Val Leu Gln Arg Leu Cys Glu Arg Gly Ala Lys Asn Val
85 90 95

Leu Ala Phe Gly Phe Ala Leu Leu Asp Gly Ala Arg Gly Gly Pro Pro
100 105 110

Glu Ala Phe Thr Thr Ser Val Arg Ser Tyr Leu Pro Asn Thr Val Thr
115 120 125

Asp Ala Leu Arg Gly Ser Gly Ala Trp Gly Leu Leu Leu Arg Arg Val
130 135 140

Gly Asp Asp Val Leu Val His Leu Leu Ala Arg Cys Ala Leu Phe Val
145 150 155 160

Leu Val Ala Pro Ser Cys Ala Tyr Gln Val Cys Gly Pro Pro Leu Tyr

165 170 175

Gln Leu Gly Ala Ala Thr Gln Ala Arg Pro Pro Pro His Ala Ser Gly
180 185 190

Pro Arg Arg Arg Leu Gly Cys Glu Arg Ala Trp Asn His Ser Val Arg
195 200 205

Glu Ala Gly Val Pro Leu Gly Leu Pro Ala Pro Gly Ala Arg Arg Arg
210 215 220

Gly Gly Ser Ala Ser Arg Ser Leu Pro Leu Pro Lys Arg Pro Arg Arg
225 230 235 240

Gly Ala Ala Pro Glu Pro Glu Arg Thr Pro Val Gly Gln Gly Ser Trp
245 250 255

Ala His Pro Gly Arg Thr Arg Gly Pro Ser Asp Arg Gly Phe Cys Val
260 265 270

Val Ser Pro Ala Arg Pro Ala Glu Glu Ala Thr Ser Leu Glu Gly Ala
275 280 285

Leu Ser Gly Thr Arg His Ser His Pro Ser Val Gly Arg Gln His His
290 295 300

Ala Gly Pro Pro Ser Thr Ser Arg Pro Pro Arg Pro Trp Asp Thr Pro
305 310 315 320

Cys Pro Pro Val Tyr Ala Glu Thr Lys His Phe Leu Tyr Ser Ser Gly
325 330 335

Asp Lys Glu Gln Leu Arg Pro Ser Phe Leu Leu Ser Ser Leu Arg Pro
340 345 350

Ser Leu Thr Gly Ala Arg Arg Leu Val Glu Thr Ile Phe Leu Gly Ser
355 360 365

```
Arg Pro Trp Met Pro Gly Thr Pro Arg Arg Leu Pro Arg Leu Pro Gln
    370                 375                 380

Arg Tyr Trp Gln Met Arg Pro Leu Phe Leu Glu Leu Leu Gly Asn His
385                 390                 395                 400

Ala Gln Cys Pro Tyr Gly Val Leu Leu Lys Thr His Cys Pro Leu Arg
                405                 410                 415

Ala Ala Val Thr Pro Ala Ala Gly Val Cys Ala Arg Glu Lys Pro Gln
            420                 425                 430

Gly Ser Val Ala Ala Pro Glu Glu Glu Asp Thr Asp Pro Arg Arg Leu
        435                 440                 445

Val Gln Leu Leu Arg Gln His Ser Ser Pro Trp Gln Val Tyr Gly Phe
    450                 455                 460

Val Arg Ala Cys Leu Arg Arg Leu Val Pro Pro Gly Leu Trp Gly Ser
465                 470                 475                 480

Arg His Asn Glu Arg Arg Phe Leu Arg Asn Thr Lys Lys Phe Ile Ser
                485                 490                 495

Leu Gly Lys His Ala Lys Leu Ser Leu Gln Glu Leu Thr Trp Lys Met
            500                 505                 510

Ser Val Arg Gly Cys Ala Trp Leu Arg Arg Ser Pro Gly Val Gly Cys
        515                 520                 525

Val Pro Ala Ala Glu His Arg Leu Arg Glu Glu Ile Leu Ala Lys Phe
    530                 535                 540

Leu His Trp Leu Met Ser Val Tyr Val Val Glu Leu Leu Arg Ser Phe
545                 550                 555                 560

Phe Tyr Val Thr Glu Thr Thr Phe Gln Lys Asn Arg Leu Phe Phe Tyr
```

565 570 575

Arg Lys Ser Val Trp Ser Lys Leu Gln Ser Ile Gly Ile Arg Gln His
580 585 590

Leu Lys Arg Val Gln Leu Arg Glu Leu Ser Glu Ala Glu Val Arg Gln
595 600 605

His Arg Glu Ala Arg Pro Ala Leu Leu Thr Ser Arg Leu Arg Phe Ile
610 615 620

Pro Lys Pro Asp Gly Leu Arg Pro Ile Val Asn Met Asp Tyr Val Val
625 630 635 640

Gly Ala Arg Thr Phe Arg Arg Glu Lys Arg Ala Glu Arg Leu Thr Ser
645 650 655

Arg Val Lys Ala Leu Phe Ser Val Leu Asn Tyr Glu Arg Ala Arg Arg
660 665 670

Pro Gly Leu Leu Gly Ala Ser Val Leu Gly Leu Asp Asp Ile His Arg
675 680 685

Ala Trp Arg Thr Phe Val Leu Arg Val Arg Ala Gln Asp Pro Pro Pro
690 695 700

Glu Leu Tyr Phe Val Lys Val Asp Val Thr Gly Ala Tyr Asp Thr Ile
705 710 715 720

Pro Gln Asp Arg Leu Thr Glu Val Ile Ala Ser Ile Ile Lys Pro Gln
725 730 735

Asn Thr Tyr Cys Val Arg Arg Tyr Ala Val Val Gln Lys Ala Ala His
740 745 750

Gly His Val Arg Lys Ala Phe Lys Ser His Val Ser Thr Leu Thr Asp
755 760 765

```
Leu Gln Pro Tyr Met Arg Gln Phe Val Ala His Leu Gln Glu Thr Ser
    770                 775                 780

Pro Leu Arg Asp Ala Val Val Ile Glu Gln Ser Ser Ser Leu Asn Glu
785                 790                 795                 800

Ala Ser Ser Gly Leu Phe Asp Val Phe Leu Arg Phe Met Cys His His
                805                 810                 815

Ala Val Arg Ile Arg Gly Lys Ser Tyr Val Gln Cys Gln Gly Ile Pro
            820                 825                 830

Gln Gly Ser Ile Leu Ser Thr Leu Leu Cys Ser Leu Cys Tyr Gly Asp
        835                 840                 845

Met Glu Asn Lys Leu Phe Ala Gly Ile Arg Arg Asp Gly Leu Leu Leu
    850                 855                 860

Arg Leu Val Asp Asp Phe Leu Leu Val Thr Pro His Leu Thr His Ala
865                 870                 875                 880

Lys Thr Phe Leu Arg Thr Leu Val Arg Gly Val Pro Glu Tyr Gly Cys
                885                 890                 895

Val Val Asn Leu Arg Lys Thr Val Val Asn Phe Pro Val Glu Asp Glu
            900                 905                 910

Ala Leu Gly Gly Thr Ala Phe Val Gln Met Pro Ala His Gly Leu Phe
        915                 920                 925

Pro Trp Cys Gly Leu Leu Leu Asp Thr Arg Thr Leu Glu Val Gln Ser
    930                 935                 940

Asp Tyr Ser Ser Tyr Ala Arg Thr Ser Ile Arg Ala Ser Leu Thr Phe
945                 950                 955                 960

Asn Arg Gly Phe Lys Ala Gly Arg Asn Met Arg Arg Lys Leu Phe Gly
```

965 970 975

Val Leu Arg Leu Lys Cys His Ser Leu Phe Leu Asp Leu Gln Val Asn
980 985 990

Ser Leu Gln Thr Val Cys Thr Asn Ile Tyr Lys Ile Leu Leu Leu Gln
995 1000 1005

Ala Tyr Arg Phe His Ala Cys Val Leu Gln Leu Pro Phe His Gln
1010 1015 1020

Gln Val Trp Lys Asn Pro Thr Phe Phe Leu Arg Val Ile Ser Asp
1025 1030 1035

Thr Ala Ser Leu Cys Tyr Ser Ile Leu Lys Ala Lys Asn Ala Gly
1040 1045 1050

Met Ser Leu Gly Ala Lys Gly Ala Ala Gly Pro Leu Pro Ser Glu
1055 1060 1065

Ala Val Gln Trp Leu Cys His Gln Ala Phe Leu Leu Lys Leu Thr
1070 1075 1080

Arg His Arg Val Thr Tyr Val Pro Leu Leu Gly Ser Leu Arg Thr
1085 1090 1095

Ala Gln Thr Gln Leu Ser Arg Lys Leu Pro Gly Thr Thr Leu Thr
1100 1105 1110

Ala Leu Glu Ala Ala Ala Asn Pro Ala Leu Pro Ser Asp Phe Lys
1115 1120 1125

Thr Ile Leu Asp
1130

<210> 136
<211> 4027
<212> DNA

<213> 智人

<400> 136

caggcagcgt ggtcctgctg cgcacgtggg aagccctggc cccggccacc cccgcgatgc 60

cgcgcgctcc ccgctgccga gccgtgcgct ccctgctgcg cagccactac cgcgaggtgc 120

tgccgctggc cacgttcgtg cggcgcctgg ggccccaggg ctggcggctg gtgcagcgcg 180

gggacccggc ggctttccgc gcgctggtgg cccagtgcct ggtgtgcgtg ccctgggacg 240

cacggccgcc ccccgccgcc ccctccttcc gccaggtgtc ctgcctgaag gagctggtgg 300

cccgagtgct gcagaggctg tgcgagcgcg gcgcgaagaa cgtgctggcc ttcggcttcg 360

cgctgctgga cggggcccgc gggggccccc ccgaggcctt caccaccagc gtgcgcagct 420

acctgcccaa cacggtgacc gacgcactgc gggggagcgg ggcgtggggg ctgctgttgc 480

gccgcgtggg cgacgacgtg ctggttcacc tgctggcacg ctgcgcgctc tttgtgctgg 540

tggctcccag ctgcgcctac caggtgtgcg ggccgccgct gtaccagctc ggcgctgcca 600

ctcaggcccg gccccccgcca cacgctagtg gaccccgaag gcgtctggga tgcgaacggg 660

cctggaacca tagcgtcagg gaggccgggg tccccctggg cctgccagcc ccgggtgcga 720

ggaggcgcgg gggcagtgcc agccgaagtc tgccgttgcc caagaggccc aggcgtggcg 780

ctgcccctga gccggagcgg acgcccgttg ggcaggggtc ctgggcccac ccgggcagga 840

cgcgtggacc gagtgaccgt ggtttctgtg tggtgtcacc tgccagaccc gccgaagaag 900

ccacctcttt ggagggtgcg ctctctggca cgcgccactc ccacccatcc gtgggccgcc 960

agcaccacgc gggccccccca tccacatcgc ggccaccacg tccctgggac acgccttgtc 1020

ccccggtgta cgccgagacc aagcacttcc tctactcctc aggcgacaag gagcagctgc 1080

ggccctcctt cctactcagc tctctgaggc ccagcctgac tggcgctcgg aggctcgtgg 1140

agaccatctt tctgggttcc aggccctgga tgccagggac tccccgcagg ttgccccgcc 1200

tgccccagcg ctactggcaa atgcggcccc tgtttctgga gctgcttggg aaccacgcgc 1260

agtgccccta cggggtgctc ctcaagacgc actgcccgct gcgagctgcg gtcaccccag 1320

cagccggtgt ctgtgcccgg gagaagcccc agggctctgt ggcggccccc gaggaggagg 1380

acacagaccc ccgtcgcctg gtgcagctgc tccgccagca cagcagcccc tggcaggtgt 1440

acggcttcgt gcgggcctgc ctgcgccggc tggtgccccc aggcctctgg ggctccaggc 1500

acaacgaacg ccgcttcctc aggaacacca agaagttcat ctccctgggg aagcatgcca 1560

agctctcgct gcaggagctg acgtggaaga tgagcgtgcg gggctgcgct tggctgcgca 1620

ggagcccagg ggttggctgt gttccggccg cagagcaccg tctgcgtgag gagatcctgg 1680

ccaagttcct gcactggctg atgagtgtgt acgtcgtcga gctgctcagg tctttctttt 1740

atgtcacgga gaccacgttt caaaagaaca ggctcttttt ctaccggaag agtgtctgga 1800

gcaagttgca aagcattgga atcagacagc acttgaagag ggtgcagctg cgggagctgt 1860

cggaagcaga ggtcaggcag catcgggaag ccaggcccgc cctgctgacg tccagactcc 1920

gcttcatccc caagcctgac gggctgcggc cgattgtgaa catggactac gtcgtgggag 1980

ccagaacgtt ccgcagagaa aagagggccg agcgtctcac ctcgagggtg aaggcactgt 2040

tcagcgtgct caactacgag cgggcgcggc gccccggcct cctgggcgcc tctgtgctgg 2100

gcctggacga tatccacagg gcctggcgca ccttcgtgct gcgtgtgcgg gcccaggacc 2160

cgccgcctga gctgtacttt gtcaaggtgg atgtgacggg cgcgtacgac accatccccc 2220

aggacaggct cacggaggtc atcgccagca tcatcaaacc ccagaacacg tactgcgtgc 2280

gtcggtatgc cgtggtccag aaggccgccc atgggcacgt ccgcaaggcc ttcaagagcc 2340

acgtctctac cttgacagac ctccagccgt acatgcgaca gttcgtggct cacctgcagg 2400

agaccagccc gctgagggat gccgtcgtca tcgagcagag ctcctccctg aatgaggcca 2460

gcagtggcct cttcgacgtc ttcctacgct tcatgtgcca ccacgccgtg cgcatcaggg 2520

gcaagtccta cgtccagtgc caggggatcc cgcagggctc catcctctcc acgctgctct 2580

gcagcctgtg ctacggcgac atggagaaca agctgtttgc ggggattcgg cgggacgggc 2640

tgctcctgcg tttggtggat gatttcttgt tggtgacacc tcacctcacc cacgcgaaaa 2700

ccttcctcag gaccctggtc cgaggtgtcc ctgagtatgg ctgcgtggtg aacttgcgga 2760

agacagtggt gaacttccct gtagaagacg aggccctggg tggcacggct tttgttcaga 2820

tgccggccca cggcctattc ccctggtgcg gcctgctgct ggatacccgg accctggagg 2880

tgcagagcga ctactccagc tatgcccgga cctccatcag agccagtctc accttcaacc 2940

gcggcttcaa ggctgggagg aacatgcgtc gcaaactctt tggggtcttg cggctgaagt 3000

gtcacagcct gtttctggat ttgcaggtga acagcctcca gacggtgtgc accaacatct 3060

acaagatcct cctgctgcag gcgtacaggt ttcacgcatg tgtgctgcag ctcccatttc 3120

atcagcaagt ttggaagaac cccacatttt tcctgcgcgt catctctgac acggcctccc 3180

tctgctactc catcctgaaa gccaagaacg cagggatgtc gctgggggcc aagggcgccg 3240

ccggccctct gccctccgag gccgtgcagt ggctgtgcca ccaagcattc ctgctcaagc 3300

tgactcgaca ccgtgtcacc tacgtgccac tcctggggtc actcaggaca gcccagacgc 3360

agctgagtcg gaagctcccg gggacgacgc tgactgccct ggaggccgca gccaacccgg 3420

cactgccctc agacttcaag accatcctgg actgatggcc acccgcccac agccaggccg 3480

agagcagaca ccagcagccc tgtcacgccg ggctctacgt cccagggagg gaggggcggc 3540

ccacacccag gcccgcaccg ctgggagtct gaggcctgag tgagtgtttg gccgaggcct 3600

gcatgtccgg ctgaaggctg agtgtccggc tgaggcctga gcgagtgtcc agccaagggc 3660

tgagtgtcca gcacacctgc cgtcttcact tccccacagg ctggcgctcg gctccacccc 3720

agggccagct tttcctcacc aggagcccgg cttccactcc ccacatagga atagtccatc 3780

cccagattcg ccattgttca cccctcgccc tgccctcctt tgccttccac ccccaccatc 3840

caggtggaga ccctgagaag gaccctggga gctctgggaa tttggagtga ccaaaggtgt 3900

gccctgtaca caggcgagga ccctgcacct ggatgggggt ccctgtgggt caaattgggg 3960

ggaggtgctg tgggagtaaa atactgaata tatgagtttt tcagttttga aaaaaaaaaa 4020

aaaaaaa 4027

<210> 137
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 137

Thr Tyr Trp Met His
1 5

<210> 138
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 138
Asn Ile Tyr Pro Gly Thr Gly Gly Ser Asn Phe Asp Glu Lys Phe Lys
1 5 10 15

Asn

<210> 139
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 139
Trp Thr Thr Gly Thr Gly Ala Tyr
1 5

<210> 140
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 140
Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
1 5

<210> 141
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 141
Tyr Pro Gly Thr Gly Gly
1 5

<210> 142
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 142
Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ser Glu Leu Val Arg Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Asn Ile Tyr Pro Gly Thr Gly Gly Ser Asn Phe Asp Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Asn Arg Thr Ser Leu Thr Val Asp Thr Ser Ser Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met His Leu Ala Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Arg Trp Thr Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ala
115

<210> 143
<211> 351
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」

<400> 143
caggtccagc tgcagcaacc tgggtctgag ctggtgaggc ctggagcttc agtgaagctg 60

tcctgcaagg cgtctggcta cacattcacc acttactgga tgcactgggt gaggcagagg 120

cctggacaag gccttgagtg gattggaaat atttatcctg gtactggtgg ttctaacttc 180

gatgagaagt tcaaaaacag gacctcactg actgtagaca catcctccac cacagcctac 240

atgcacctcg ccagcctgac atctgaggac tctgcggtct attactgtac aagatggact 300

actgggacgg gagcttattg gggccaaggg actctggtca ctgtctctgc a 351

<210> 144
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 144
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ser Glu Leu Val Arg Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Asn Ile Tyr Pro Gly Thr Gly Gly Ser Asn Phe Asp Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Asn Arg Thr Ser Leu Thr Val Asp Thr Ser Ser Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met His Leu Ala Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Arg Trp Thr Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ala
115

<210> 145
<211> 351
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」

<400> 145
caggtccagc tgcagcagtc tgggtctgag ctggtgaggc ctggagcttc agtgaagctg 60

tcctgcaagg cgtctggcta cacattcacc acttactgga tgcactgggt gaggcagagg 120

cctggacaag gccttgagtg gattggaaat atttatcctg gtactggtgg ttctaacttc 180

gatgagaagt tcaaaaacag gacctcactg actgtagaca catcctccac cacagcctac 240

atgcacctcg ccagcctgac atctgaggac tctgcggtct attactgtac aagatggact 300

actgggacgg gagcttattg gggccaaggg actctggtca ctgtctctgc a 351

<210> 146
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 146
Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu
1 5 10 15

Thr

<210> 147
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 147
Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser
1 5

<210> 148
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 148
Gln Asn Asp Tyr Ser Tyr Pro Cys Thr
1 5

<210> 149
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 149

Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser Gly Asn Gln Lys Asn Phe
1 5 10

<210> 150
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 150
Trp Ala Ser
1

<210> 151
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 151
Asp Tyr Ser Tyr Pro Cys
1 5

<210> 152
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 152
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Thr Val Thr Ala Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Phe Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

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

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Cys Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 153
<211> 339
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」

<400> 153
gacattgtga tgacccagtc tccatcctcc ctgactgtga cagcaggaga gaaggtcact 60

atgagctgca agtccagtca gagtctgtta gacagtggaa atcaaaagaa cttcttgacc 120

tggtaccagc agaaaccagg gcagcctcct aaactgttga tcttctgggc atccactagg 180

gaatctgggg tccctgatcg cttcacaggc agtggatctg taacagattt cactctcacc 240

atcagcagtg tgcaggctga agacctggca gtttattact gtcagaatga ttatagttat 300

ccgtgcacgt tcggaggggg gaccaagctg gaaataaaa 339

<210> 154
<211> 117
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 154
Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ser Glu Leu Val Arg Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Asn Ile Tyr Pro Gly Thr Gly Gly Ser Asn Phe Asp Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Asn Arg Thr Ser Leu Thr Val Asp Thr Ser Ser Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met His Leu Ala Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Arg Trp Thr Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 155
<211> 351
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」

<400> 155
caggtccagc tgcagcagcc tgggtctgag ctggtgaggc ctggagcttc agtgaagctg 60

tcctgcaagg cgtctggcta cacattcacc acttactgga tgcactgggt gaggcagagg 120

cctggacaag gccttgagtg gattggaaat atttatcctg gtactggtgg ttctaacttc 180

gatgagaagt tcaaaaacag gacctcactg actgtagaca catcctccac cacagcctac 240

atgcacctcg ccagcctgac atctgaggac tctgcggtct attactgtac aagatggact 300

actgggacgg gagcttattg gggccagggc accaccgtga ccgtgtcctc c 351

<210> 156
<211> 444
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 156

Gln	Val	Gln	Leu	Gln	Gln	Pro	Gly	Ser	Glu	Leu	Val	Arg	Pro	Gly	Ala
1				5				10					15		
Ser	Val	Lys	Leu	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Thr	Tyr
			20					25				30			
Trp	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Arg	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile
		35					40					45			
Gly	Asn	Ile	Tyr	Pro	Gly	Thr	Gly	Gly	Ser	Asn	Phe	Asp	Glu	Lys	Phe
	50					55					60				
Lys	Asn	Arg	Thr	Ser	Leu	Thr	Val	Asp	Thr	Ser	Ser	Thr	Thr	Ala	Tyr
65					70					75					80
Met	His	Leu	Ala	Ser	Leu	Thr	Ser	Glu	Asp	Ser	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
				85					90					95	
Thr	Arg	Trp	Thr	Thr	Gly	Thr	Gly	Ala	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr
			100					105					110		

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
115 120 125

Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys
130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145 150 155 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
180 185 190

Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn
195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro
210 215 220

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
225 230 235 240

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
245 250 255

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe
260 265 270

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
275 280 285

Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
290 295 300

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
305 310 315 320

Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
325 330 335

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln
340 345 350

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
355 360 365

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
370 375 380

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
385 390 395 400

Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu
405 410 415

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
420 425 430

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440

<210> 157
<211> 1332
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」

<400> 157
caggtccagc tgcagcagcc tgggtctgag ctggtgaggc ctggagcttc agtgaagctg 60

tcctgcaagg cgtctggcta cacattcacc acttactgga tgcactgggt gaggcagagg 120

cctggacaag gccttgagtg gattggaaat atttatcctg gtactggtgg ttctaacttc 180

gatgagaagt tcaaaaacag gacctcactg actgtagaca catcctccac cacagcctac 240

atgcacctcg ccagcctgac atctgaggac tctgcggtct attactgtac aagatggact 300

actgggacgg gagcttattg gggccagggc accaccgtga ccgtgtcctc cgcttccacc 360

aagggcccat ccgtcttccc cctggcgccc tgctccagga gcacctccga gagcacagcc 420

gccctgggct gcctggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacggtgtc gtggaactca 480

ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggctgtcc tacagtcctc aggactctac 540

tccctcagca gcgtggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcacgaagac ctacacctgc 600

aacgtagatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga gagttgagtc caaatatggt 660

cccccatgcc caccgtgccc agcacctgag ttcctggggg gaccatcagt cttcctgttc 720

cccccaaaac ccaaggacac tctcatgatc tcccggaccc ctgaggtcac gtgcgtggtg 780

gtggacgtga gccaggaaga ccccgaggtc cagttcaact ggtacgtgga tggcgtggag 840

gtgcataatg ccaagacaaa gccgcgggag gagcagttca acagcacgta ccgtgtggtc 900

agcgtcctca ccgtcctgca ccaggactgg ctgaacggca aggagtacaa gtgcaaggtg 960

tccaacaaag gcctcccgtc ctccatcgag aaaaccatct ccaaagccaa agggcagccc 1020

cgagagccac aggtgtacac cctgccccca tcccaggagg agatgaccaa gaaccaggtc 1080

agcctgacct gcctggtcaa aggcttctac cccagcgaca tcgccgtgga gtgggagagc 1140

aatgggcagc cggagaacaa ctacaagacc acgcctcccg tgctggactc cgacggctcc 1200

ttcttcctct acagcaggct aaccgtggac aagagcaggt ggcaggaggg gaatgtcttc 1260

tcatgctccg tgatgcatga ggctctgcac aaccactaca cacagaagag cctctccctg 1320

tctctgggta aa 1332

<210> 158
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 158
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ser Glu Leu Val Arg Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Asn Ile Tyr Pro Gly Thr Gly Gly Ser Asn Phe Asp Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Asn Arg Thr Ser Leu Thr Val Asp Thr Ser Ser Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met His Leu Ala Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Arg Trp Thr Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 159
<211> 351
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」

<400> 159
caggtccagc tgcagcagtc tgggtctgag ctggtgaggc ctggagcttc agtgaagctg 60

tcctgcaagg cgtctggcta cacattcacc acttactgga tgcactgggt gaggcagagg 120

cctggacaag gccttgagtg gattggaaat atttatcctg gtactggtgg ttctaacttc 180

gatgagaagt tcaaaaacag gacctcactg actgtagaca catcctccac cacagcctac 240

atgcacctcg ccagcctgac atctgaggac tctgcggtct attactgtac aagatggact 300

actgggacgg gagcttattg gggccagggc accaccgtga ccgtgtcctc c 351

<210> 160
<211> 444
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 160
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ser Glu Leu Val Arg Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Asn Ile Tyr Pro Gly Thr Gly Gly Ser Asn Phe Asp Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Asn Arg Thr Ser Leu Thr Val Asp Thr Ser Ser Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met His Leu Ala Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Arg Trp Thr Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
115 120 125

Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys
130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145 150 155 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
180 185 190

Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn
195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro
210 215 220

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
225 230 235 240

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
245 250 255

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe
260 265 270

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
275 280 285

Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
290 295 300

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
305 310 315 320

Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
325 330 335

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln
340 345 350

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
355 360 365

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
370 375 380

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
385 390 395 400

Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu
405 410 415

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
420 425 430

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440

<210> 161
<211> 1332
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」

<400> 161
caggtccagc tgcagcagtc tgggtctgag ctggtgaggc ctggagcttc agtgaagctg 60

tcctgcaagg cgtctggcta cacattcacc acttactgga tgcactgggt gaggcagagg 120

cctggacaag gccttgagtg gattggaaat atttatcctg gtactggtgg ttctaacttc 180

gatgagaagt tcaaaaacag gacctcactg actgtagaca catcctccac cacagcctac 240

atgcacctcg ccagcctgac atctgaggac tctgcggtct attactgtac aagatggact 300

actgggacgg gagcttattg gggccagggc accaccgtga ccgtgtcctc cgcttccacc 360

aagggcccat ccgtcttccc cctggcgccc tgctccagga gcacctccga gagcacagcc 420

gccctgggct gcctggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacggtgtc gtggaactca 480

ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggctgtcc tacagtcctc aggactctac 540

tccctcagca gcgtggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcacgaagac ctacacctgc 600

aacgtagatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga gagttgagtc caaatatggt 660

cccccatgcc caccgtgccc agcacctgag ttcctggggg gaccatcagt cttcctgttc 720

cccccaaaac ccaaggacac tctcatgatc tcccggaccc ctgaggtcac gtgcgtggtg 780

gtggacgtga gccaggaaga ccccgaggtc cagttcaact ggtacgtgga tggcgtggag 840

gtgcataatg ccaagacaaa gccgcgggag gagcagttca acagcacgta ccgtgtggtc 900

agcgtcctca ccgtcctgca ccaggactgg ctgaacggca aggagtacaa gtgcaaggtg 960

tccaacaaag gcctcccgtc ctccatcgag aaaaccatct ccaaagccaa agggcagccc 1020

cgagagccac aggtgtacac cctgccccca tcccaggagg agatgaccaa gaaccaggtc 1080

agcctgacct gcctggtcaa aggcttctac cccagcgaca tcgccgtgga gtgggagagc 1140

aatgggcagc cggagaacaa ctacaagacc acgcctcccg tgctggactc cgacggctcc 1200

ttcttcctct acagcaggct aaccgtggac aagagcaggt ggcaggaggg gaatgtcttc 1260

tcatgctccg tgatgcatga ggctctgcac aaccactaca cacagaagag cctctccctg 1320

tctctgggta aa 1332

<210> 162
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 162
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Thr Val Thr Ala Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser

20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Phe Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

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

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Cys Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 163
<211> 339
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」

<400> 163
gacattgtga tgacccagtc tccatcctcc ctgactgtga cagcaggaga gaaggtcact 60

atgagctgca agtccagtca gagtctgtta gacagtggaa atcaaaagaa cttcttgacc 120

tggtaccagc agaaaccagg gcagcctcct aaactgttga tcttctgggc atccactagg 180

gaatctgggg tccctgatcg cttcacaggc agtggatctg taacagattt cactctcacc 240

atcagcagtg tgcaggctga agacctggca gtttattact gtcagaatga ttatagttat 300

ccgtgcacgt tcggccaagg gaccaaggtg gaaatcaaa 339

<210> 164
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 164

```
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Thr Val Thr Ala Gly
1               5                  10                  15

Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
            20                  25                  30

Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
        35                  40                  45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Phe Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
    50                  55                  60

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

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn
                85                  90                  95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Cys Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
            100                 105                 110

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
        115                 120                 125

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
    130                 135                 140

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
145                 150                 155                 160
```

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
165 170 175

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
180 185 190

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

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215 220

<210> 165
<211> 660
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」

<400> 165
gacattgtga tgacccagtc tccatcctcc ctgactgtga cagcaggaga gaaggtcact 60

atgagctgca agtccagtca gagtctgtta gacagtggaa atcaaaagaa cttcttgacc 120

tggtaccagc agaaaccagg gcagcctcct aaactgttga tcttctgggc atccactagg 180

gaatctgggg tccctgatcg cttcacaggc agtggatctg taacagattt cactctcacc 240

atcagcagtg tgcaggctga agacctggca gtttattact gtcagaatga ttatagttat 300

ccgtgcacgt tcggccaagg gaccaaggtg gaaatcaaac gtacggtggc tgcaccatct 360

gtcttcatct tcccgccatc tgatgagcag ttgaaatctg gaactgcctc tgttgtgtgc 420

ctgctgaata acttctatcc cagagaggcc aaagtacagt ggaaggtgga taacgccctc 480

caatcgggta actcccagga gagtgtcaca gagcaggaca gcaaggacag cacctacagc 540

ctcagcagca ccctgacgct gagcaaagca gactacgaga aacacaaagt ctacgcctgc 600

gaagtcaccc atcagggcct gagctcgccc gtcacaaaga gcttcaacag gggagagtgt 660

<210> 166

<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 166
Gln Asn Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr
1 5

<210> 167
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 167
Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr
1 5

<210> 168
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 168
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Thr Val Thr Ala Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Phe Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val

50 55 60

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

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 169
<211> 339
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」

<400> 169
gacattgtga tgacccagtc tccatcctcc ctgactgtga cagcaggaga gaaggtcact 60

atgagctgca agtccagtca gagtctgtta gacagtggaa atcaaaagaa cttcttgacc 120

tggtaccagc agaaaccagg gcagcctcct aaactgttga tcttctgggc atccactagg 180

gaatctgggg tccctgatcg cttcacaggc agtggatctg taacagattt cactctcacc 240

atcagcagtg tgcaggctga agacctggca gtttattact gtcagaatga ttatagttat 300

ccgtacacgt tcggccaagg gaccaaggtg gaaatcaaa 339

<210> 170
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 170

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

Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Phe Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

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

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
115 120 125

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
130 135 140

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
145 150 155 160

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
165 170 175

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
180 185 190

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

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215 220

<210> 171
<211> 660
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」

<400> 171
gacattgtga tgacccagtc tccatcctcc ctgactgtga cagcaggaga gaaggtcact 60

atgagctgca agtccagtca gagtctgtta gacagtggaa atcaaaagaa cttcttgacc 120

tggtaccagc agaaaccagg gcagcctcct aaactgttga tcttctgggc atccactagg 180

gaatctgggg tccctgatcg cttcacaggc agtggatctg taacagattt cactctcacc 240

atcagcagtg tgcaggctga agacctggca gtttattact gtcagaatga ttatagttat 300

ccgtacacgt tcggccaagg gaccaaggtg gaaatcaaac gtacggtggc tgcaccatct 360

gtcttcatct tcccgccatc tgatgagcag ttgaaatctg gaactgcctc tgttgtgtgc 420

ctgctgaata acttctatcc cagagaggcc aaagtacagt ggaaggtgga taacgccctc 480

caatcgggta actcccagga gagtgtcaca gagcaggaca gcaaggacag cacctacagc 540

ctcagcagca ccctgacgct gagcaaagca gactacgaga aacacaaagt ctacgcctgc 600

gaagtcaccc atcagggcct gagctcgccc gtcacaaaga gcttcaacag gggagagtgt 660

<210> 172
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 172

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

Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asn Ile Tyr Pro Gly Thr Gly Gly Ser Asn Phe Asp Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Asn Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Arg Trp Thr Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 173
<211> 351
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」

<400> 173

gaagtgcagc tggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggggagtc tctgaggatc 60

tcctgtaagg gttctggcta cacattcacc acttactgga tgcactgggt gcgacaggcc 120

actggacaag ggcttgagtg gatgggtaat atttatcctg gtactggtgg ttctaacttc 180

gatgagaagt tcaagaacag agtcacgatt accgcggaca aatccacgag cacagcctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtac aagatggact 300

actgggacgg gagcttattg gggccagggc accaccgtga ccgtgtcctc c 351

<210> 174
<211> 444
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 174

Glu	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Glu
1				5				10					15		
Ser	Leu	Arg	Ile	Ser	Cys	Lys	Gly	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Thr	Tyr
			20				25					30			
Trp	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Thr	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met
		35				40					45				
Gly	Asn	Ile	Tyr	Pro	Gly	Thr	Gly	Gly	Ser	Asn	Phe	Asp	Glu	Lys	Phe
	50				55					60					
Lys	Asn	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Ala	Asp	Lys	Ser	Thr	Ser	Thr	Ala	Tyr
65				70					75					80	
Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
				85					90					95	
Thr	Arg	Trp	Thr	Thr	Gly	Thr	Gly	Ala	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr
			100					105					110		
Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu
		115					120					125			
Ala	Pro	Cys	Ser	Arg	Ser	Thr	Ser	Glu	Ser	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys
	130					135					140				

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145 150 155 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
180 185 190

Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn
195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro
210 215 220

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
225 230 235 240

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
245 250 255

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe
260 265 270

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
275 280 285

Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
290 295 300

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
305 310 315 320

Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
325 330 335

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln
340 345 350

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
355 360 365

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
370 375 380

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
385 390 395 400

Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu
405 410 415

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
420 425 430

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440

<210> 175
<211> 1332
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」

<400> 175
gaagtgcagc tggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggggagtc tctgaggatc 60

tcctgtaagg gttctggcta cacattcacc acttactgga tgcactgggt gcgacaggcc 120

actggacaag ggcttgagtg gatgggtaat atttatcctg gtactggtgg ttctaacttc 180

gatgagaagt tcaagaacag agtcacgatt accgcggaca aatccacgag cacagcctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtac aagatggact 300

actgggacgg gagcttattg gggccagggc accaccgtga ccgtgtcctc cgcttccacc 360

aagggcccat ccgtcttccc cctggcgccc tgctccagga gcacctccga gagcacagcc 420

gccctgggct gcctggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacggtgtc gtggaactca 480

ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggctgtcc tacagtcctc aggactctac 540

tccctcagca gcgtggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcacgaagac ctacacctgc 600

aacgtagatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga gagttgagtc caaatatggt 660

cccccatgcc caccgtgccc agcacctgag ttcctggggg gaccatcagt cttcctgttc 720

cccccaaaac ccaaggacac tctcatgatc tcccggaccc ctgaggtcac gtgcgtggtg 780

gtggacgtga gccaggaaga ccccgaggtc cagttcaact ggtacgtgga tggcgtggag 840

gtgcataatg ccaagacaaa gccgcgggag gagcagttca acagcacgta ccgtgtggtc 900

agcgtcctca ccgtcctgca ccaggactgg ctgaacggca aggagtacaa gtgcaaggtg 960

tccaacaaag gcctcccgtc ctccatcgag aaaaccatct ccaaagccaa agggcagccc 1020

cgagagccac aggtgtacac cctgccccca tcccaggagg agatgaccaa gaaccaggtc 1080

agcctgacct gcctggtcaa aggcttctac cccagcgaca tcgccgtgga gtgggagagc 1140

aatgggcagc cggagaacaa ctacaagacc acgcctcccg tgctggactc cgacggctcc 1200

ttcttcctct acagcaggct aaccgtggac aagagcaggt ggcaggaggg gaatgtcttc 1260

tcatgctccg tgatgcatga ggctctgcac aaccactaca cacagaagag cctctccctg 1320

tctctgggta aa 1332

<210> 176
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 176
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser

20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 177
<211> 339
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」

<400> 177
gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca agtccagtca gagtctgtta gacagtggaa atcaaaagaa cttcttgacc 120

tggtaccagc agaaacctgg ccaggctccc aggctcctca tctattgggc atccactagg 180

gaatctgggg tcccatcaag gttcagcggc agtggatctg ggacagaatt cactctcacc 240

atcagcagcc tgcagcctga tgattttgca acttattact gtcagaatga ttatagttat 300

ccgtacacgt tcggccaagg gaccaaggtg gaaatcaaa 339

<210> 178
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 178

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
            20                  25                  30

Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
        35                  40                  45

Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
    50                  55                  60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr
65                  70                  75                  80

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn
                85                  90                  95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
            100                 105                 110

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
        115                 120                 125

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
    130                 135                 140

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
145                 150                 155                 160
```

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
165 170 175

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
180 185 190

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

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215 220

<210> 179
<211> 660
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」

<400> 179
gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca agtccagtca gagtctgtta gacagtggaa atcaaaagaa cttcttgacc 120

tggtaccagc agaaacctgg ccaggctccc aggctcctca tctattgggc atccactagg 180

gaatctgggg tcccatcaag gttcagcggc agtggatctg ggacagaatt cactctcacc 240

atcagcagcc tgcagcctga tgattttgca acttattact gtcagaatga ttatagttat 300

ccgtacacgt tcggccaagg gaccaaggtg gaaatcaaac gtacggtggc tgcaccatct 360

gtcttcatct tcccgccatc tgatgagcag ttgaaatctg gaactgcctc tgttgtgtgc 420

ctgctgaata acttctatcc cagagaggcc aaagtacagt ggaaggtgga taacgccctc 480

caatcgggta actcccagga gagtgtcaca gagcaggaca gcaaggacag cacctacagc 540

ctcagcagca ccctgacgct gagcaaagca gactacgaga aacacaaagt ctacgcctgc 600

gaagtcaccc atcagggcct gagctcgccc gtcacaaaga gcttcaacag gggagagtgt 660

<210> 180

<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 180
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Ile
50 55 60

Pro Pro Arg Phe Ser Gly Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Asn Asn Ile Glu Ser Glu Asp Ala Ala Tyr Tyr Phe Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 181
<211> 339
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」

<400> 181
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgca agtccagtca gagtctgtta gacagtggaa atcaaaagaa cttcttgacc 120

tggtaccagc agaaacctgg ccaggctccc aggctcctca tctattgggc atccactagg 180

gaatctggga tcccacctcg attcagtggc agcgggtatg gaacagattt taccctcaca 240

attaataaca tagaatctga ggatgctgca tattacttct gtcagaatga ttatagttat 300

ccgtacacgt tcggccaagg gaccaaggtg gaaatcaaa 339

<210> 182
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 182
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Ile
50 55 60

Pro Pro Arg Phe Ser Gly Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Asn Asn Ile Glu Ser Glu Asp Ala Ala Tyr Tyr Phe Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
115 120 125

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
130 135 140

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
145 150 155 160

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
165 170 175

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
180 185 190

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

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215 220

<210> 183
<211> 660
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」

<400> 183
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgca agtccagtca gagtctgtta gacagtggaa atcaaaagaa cttcttgacc 120

tggtaccagc agaaacctgg ccaggctccc aggctcctca tctattgggc atccactagg 180

gaatctggga tcccacctcg attcagtggc agcgggtatg gaacagattt taccctcaca 240

attaataaca tagaatctga ggatgctgca tattacttct gtcagaatga ttatagttat 300

ccgtacacgt tcggccaagg gaccaaggtg gaaatcaaac gtacggtggc tgcaccatct 360

gtcttcatct tcccgccatc tgatgagcag ttgaaatctg gaactgcctc tgttgtgtgc 420

ctgctgaata acttctatcc cagagaggcc aaagtacagt ggaaggtgga taacgccctc 480

caatcgggta actcccagga gagtgtcaca gagcaggaca gcaaggacag cacctacagc 540

ctcagcagca ccctgacgct gagcaaagca gactacgaga aacacaaagt ctacgcctgc 600

gaagtcaccc atcagggcct gagctcgccc gtcacaaaga gcttcaacag gggagagtgt 660

<210> 184
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 184

Glu	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Glu
1				5				10					15		
Ser	Leu	Arg	Ile	Ser	Cys	Lys	Gly	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Thr	Tyr
			20				25					30			
Trp	Met	His	Trp	Ile	Arg	Gln	Ser	Pro	Ser	Arg	Gly	Leu	Glu	Trp	Leu
		35				40				45					
Gly	Asn	Ile	Tyr	Pro	Gly	Thr	Gly	Gly	Ser	Asn	Phe	Asp	Glu	Lys	Phe
	50				55				60						
Lys	Asn	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr
65				70				75					80		
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
			85				90					95			
Thr	Arg	Trp	Thr	Thr	Gly	Thr	Gly	Ala	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr
		100				105				110					

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 185
<211> 351
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」

<400> 185
gaagtgcagc tggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggggagtc tctgaggatc 60

tcctgtaagg gttctggcta cacattcacc acttactgga tgcactggat caggcagtcc 120

ccatcgagag gccttgagtg gctgggtaat atttatcctg gtactggtgg ttctaacttc 180

gatgagaagt tcaagaacag attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

cttcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtgt attactgtac aagatggact 300

actgggacgg gagcttattg gggccagggc accaccgtga ccgtgtcctc c 351

<210> 186
<211> 444
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 186
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
20 25 30

Trp Met His Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45

```
Gly Asn Ile Tyr Pro Gly Thr Gly Gly Ser Asn Phe Asp Glu Lys Phe
    50                  55                  60

Lys Asn Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65                  70                  75                  80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Thr Arg Trp Thr Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
            100                 105                 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
        115                 120                 125

Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys
    130                 135                 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145                 150                 155                 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
                165                 170                 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
            180                 185                 190

Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn
        195                 200                 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro
    210                 215                 220

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
225                 230                 235                 240

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
                245                 250                 255
```

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe
260 265 270

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
275 280 285

Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
290 295 300

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
305 310 315 320

Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
325 330 335

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln
340 345 350

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
355 360 365

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
370 375 380

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
385 390 395 400

Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu
405 410 415

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
420 425 430

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440

<210> 187
<211> 1332
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」

<400> 187
gaagtgcagc tggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggggagtc tctgaggatc 60

tcctgtaagg gttctggcta cacattcacc acttactgga tgcactggat caggcagtcc 120

ccatcgagag gccttgagtg gctgggtaat atttatcctg gtactggtgg ttctaacttc 180

gatgagaagt tcaagaacag attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

cttcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtgt attactgtac aagatggact 300

actgggacgg gagcttattg gggccagggc accaccgtga ccgtgtcctc cgcttccacc 360

aagggcccat ccgtcttccc cctggcgccc tgctccagga gcacctccga gagcacagcc 420

gccctgggct gcctggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacggtgtc gtggaactca 480

ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggctgtcc tacagtcctc aggactctac 540

tccctcagca gcgtggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcacgaagac ctacacctgc 600

aacgtagatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga gagttgagtc caaatatggt 660

cccccatgcc caccgtgccc agcacctgag ttcctggggg gaccatcagt cttcctgttc 720

cccccaaaac ccaaggacac tctcatgatc tcccggaccc ctgaggtcac gtgcgtggtg 780

gtggacgtga gccaggaaga ccccgaggtc cagttcaact ggtacgtgga tggcgtggag 840

gtgcataatg ccaagacaaa gccgcgggag gagcagttca acagcacgta ccgtgtggtc 900

agcgtcctca ccgtcctgca ccaggactgg ctgaacggca aggagtacaa gtgcaaggtg 960

tccaacaaag gcctcccgtc ctccatcgag aaaaccatct ccaaagccaa agggcagccc 1020

cgagagccac aggtgtacac cctgccccca tcccaggagg agatgaccaa gaaccaggtc 1080

agcctgacct gcctggtcaa aggcttctac cccagcgaca tcgccgtgga gtgggagagc 1140

aatgggcagc cggagaacaa ctacaagacc acgcctcccg tgctggactc cgacggctcc 1200

ttcttcctct acagcaggct aaccgtggac aagagcaggt ggcaggaggg gaatgtcttc 1260

tcatgctccg tgatgcatga ggctctgcac aaccactaca cacagaagag cctctccctg 1320

tctctgggta aa 1332

<210> 188
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 188
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys
35 40 45

Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 189

<211> 339
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」

<400> 189
gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca agtccagtca gagtctgtta gacagtggaa atcaaaagaa cttcttgacc 120

tggtatcagc agaaaccagg gaaagctcct aagctcctga tctattgggc atccactagg 180

gaatctgggg tcccatcaag gttcagtgga agtggatctg ggacagattt tactttcacc 240

atcagcagcc tgcagcctga agatattgca acatattact gtcagaatga ttatagttat 300

ccgtacacgt tcggccaagg gaccaaggtg gaaatcaaa 339

<210> 190
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 190
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys
35 40 45

Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
115 120 125

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
130 135 140

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
145 150 155 160

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
165 170 175

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
180 185 190

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

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215 220

<210> 191
<211> 660
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」

<400> 191
gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca agtccagtca gagtctgtta gacagtggaa atcaaaagaa cttcttgacc 120

tggtatcagc agaaaccagg gaaagctcct aagctcctga tctattgggc atccactagg 180

gaatctgggg tcccatcaag gttcagtgga agtggatctg ggacagattt tactttcacc 240

atcagcagcc tgcagcctga agatattgca acatattact gtcagaatga ttatagttat 300

ccgtacacgt tcggccaagg gaccaaggtg gaaatcaaac gtacggtggc tgcaccatct 360

gtcttcatct tcccgccatc tgatgagcag ttgaaatctg gaactgcctc tgttgtgtgc 420

ctgctgaata acttctatcc cagagaggcc aaagtacagt ggaaggtgga taacgccctc 480

caatcgggta actcccagga gagtgtcaca gagcaggaca gcaaggacag cacctacagc 540

ctcagcagca ccctgacgct gagcaaagca gactacgaga aacacaaagt ctacgcctgc 600

gaagtcaccc atcagggcct gagctcgccc gtcacaaaga gcttcaacag gggagagtgt 660

<210> 192
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 192
Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 193
<211> 339
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」

<400> 193
gatattgtga tgacccagac tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60

atctcctgca agtccagtca gagtctgtta gacagtggaa atcaaaagaa cttcttgacc 120

tggtaccagc agaaacctgg ccaggctccc aggctcctca tctattgggc atccactagg 180

gaatctgggg tcccctcgag gttcagtggc agtggatctg ggacagattt caccttacc 240

atcagtagcc tggaagctga agatgctgca acatattact gtcagaatga ttatagttat 300

ccgtacacgt tcggccaagg gaccaaggtg gaaatcaaa 339

<210> 194
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 194
Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

```
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
            20                  25                  30

Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
        35                  40                  45

Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
    50                  55                  60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr
65                  70                  75                  80

Ile Ser Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn
                85                  90                  95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
            100                 105                 110

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
        115                 120                 125

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
    130                 135                 140

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
145                 150                 155                 160

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
                165                 170                 175

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
            180                 185                 190

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

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210                 215                 220
```

<210> 195
<211> 660
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」

<400> 195
gatattgtga tgacccagac tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60

atctcctgca agtccagtca gagtctgtta gacagtggaa atcaaaagaa cttcttgacc 120

tggtaccagc agaaacctgg ccaggctccc aggctcctca tctattgggc atccactagg 180

gaatctgggg tcccctcgag gttcagtggc agtggatctg ggacagattt caccttacc 240

atcagtagcc tggaagctga agatgctgca acatattact gtcagaatga ttatagttat 300

ccgtacacgt tcggccaagg gaccaaggtg gaaatcaaac gtacggtggc tgcaccatct 360

gtcttcatct tcccgccatc tgatgagcag ttgaaatctg gaactgcctc tgttgtgtgc 420

ctgctgaata acttctatcc cagagaggcc aaagtacagt ggaaggtgga taacgccctc 480

caatcgggta actcccagga gagtgtcaca gagcaggaca gcaaggacag cacctacagc 540

ctcagcagca ccctgacgct gagcaaagca gactacgaga aacacaaagt ctacgcctgc 600

gaagtcaccc atcagggcct gagctcgccc gtcacaaaga gcttcaacag gggagagtgt 660

<210> 196
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 196
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser

20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys
35 40 45

Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 197
<211> 339
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」

<400> 197
gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca agtccagtca gagtctgtta gacagtggaa atcaaaagaa cttcttgacc 120

tggtatcagc agaaaccagg gaaagctcct aagctcctga tctattgggc atccactagg 180

gaatctgggg tcccctcgag gttcagtggc agtggatctg ggacagattt caccttacc 240

atcagtagcc tggaagctga agatgctgca acatattact gtcagaatga ttatagttat 300

ccgtacacgt tcggccaagg gaccaaggtg gaaatcaaa 339

<210> 198
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 198

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
            20                  25                  30

Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys
        35                  40                  45

Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
    50                  55                  60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr
65                  70                  75                  80

Ile Ser Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn
                85                  90                  95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
            100                 105                 110

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
        115                 120                 125

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
    130                 135                 140

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
145                 150                 155                 160
```

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
165 170 175

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
180 185 190

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

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215 220

<210> 199
<211> 660
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」

<400> 199
gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca agtccagtca gagtctgtta gacagtggaa atcaaaagaa cttcttgacc 120

tggtatcagc agaaaccagg gaaagctcct aagctcctga tctattgggc atccactagg 180

gaatctgggg tcccctcgag gttcagtggc agtggatctg ggacagattt caccttacc 240

atcagtagcc tggaagctga agatgctgca acatattact gtcagaatga ttatagttat 300

ccgtacacgt tcggccaagg gaccaaggtg gaaatcaaac gtacggtggc tgcaccatct 360

gtcttcatct tcccgccatc tgatgagcag ttgaaatctg gaactgcctc tgttgtgtgc 420

ctgctgaata acttctatcc cagagaggcc aaagtacagt ggaaggtgga taacgccctc 480

caatcgggta actcccagga gagtgtcaca gagcaggaca gcaaggacag cacctacagc 540

ctcagcagca ccctgacgct gagcaaagca gactacgaga aacacaaagt ctacgcctgc 600

gaagtcaccc atcagggcct gagctcgccc gtcacaaaga gcttcaacag gggagagtgt 660

<210> 200

<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 200

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


Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
            20                  25                  30


Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
        35                  40                  45


Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
    50                  55                  60


Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr
65                  70                  75                  80


Ile Ser Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn
                85                  90                  95


Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
            100                 105                 110


Lys
```

<210> 201
<211> 339
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」

<400> 201
gaaattgtgc tgactcagtc tccagacttt cagtctgtga ctccaaagga gaaagtcacc 60

atcacctgca agtccagtca gagtctgtta gacagtggaa atcaaaagaa cttcttgacc 120

tggtaccagc agaaacctgg ccaggctccc aggctcctca tctattgggc atccactagg 180

gaatctgggg tcccctcgag gttcagtggc agtggatctg ggacagattt cacctttacc 240

atcagtagcc tggaagctga agatgctgca acatattact gtcagaatga ttatagttat 300

ccgtacacgt tcggccaagg gaccaaggtg gaaatcaaa 339

<210> 202
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 202
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
115 120 125

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
130 135 140

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
145 150 155 160

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
165 170 175

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
180 185 190

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

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215 220

<210> 203
<211> 660
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」

<400> 203
gaaattgtgc tgactcagtc tccagacttt cagtctgtga ctccaaagga gaaagtcacc 60

atcacctgca agtccagtca gagtctgtta gacagtggaa atcaaaagaa cttcttgacc 120

tggtaccagc agaaacctgg ccaggctccc aggctcctca tctattgggc atccactagg 180

gaatctgggg tcccctcgag gttcagtggc agtggatctg ggacagattt caccttacc 240

atcagtagcc tggaagctga agatgctgca acatattact gtcagaatga ttatagttat 300

ccgtacacgt tcggccaagg gaccaaggtg gaaatcaaac gtacggtggc tgcaccatct 360

gtcttcatct tcccgccatc tgatgagcag ttgaaatctg gaactgcctc tgttgtgtgc 420

ctgctgaata acttctatcc cagagaggcc aaagtacagt ggaaggtgga taacgccctc 480

caatcgggta actcccagga gagtgtcaca gagcaggaca gcaaggacag cacctacagc 540

ctcagcagca ccctgacgct gagcaaagca gactacgaga aacacaaagt ctacgcctgc 600

gaagtcaccc atcagggcct gagctcgccc gtcacaaaga gcttcaacag gggagagtgt 660

<210> 204
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 204
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 205
<211> 339
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」

<400> 205
gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca agtccagtca gagtctgtta gacagtggaa atcaaaagaa cttcttgacc 120

tggtaccagc agaaacctgg ccaggctccc aggctcctca tctattgggc atccactagg 180

gaatctgggg tcccctcgag gttcagtggc agtggatctg ggacagattt caccttacc 240

atcagtagcc tggaagctga agatgctgca acatattact gtcagaatga ttatagttat 300

ccgtacacgt tcggccaagg gaccaaggtg gaaatcaaa 339

<210> 206
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 206
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
115 120 125

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
130 135 140

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
145 150 155 160

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
165 170 175

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
180 185 190

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

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215 220

<210> 207
<211> 660
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」

<400> 207
gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca agtccagtca gagtctgtta gacagtggaa atcaaaagaa cttcttgacc 120

tggtaccagc agaaacctgg ccaggctccc aggctcctca tctattgggc atccactagg 180

gaatctgggg tcccctcgag gttcagtggc agtggatctg ggacagattt caccttacc 240

atcagtagcc tggaagctga agatgctgca acatattact gtcagaatga ttatagttat 300

ccgtacacgt tcggccaagg gaccaaggtg gaaatcaaac gtacggtggc tgcaccatct 360

gtcttcatct tcccgccatc tgatgagcag ttgaaatctg gaactgcctc tgttgtgtgc 420

ctgctgaata acttctatcc cagagaggcc aaagtacagt ggaaggtgga taacgccctc 480

caatcgggta actcccagga gagtgtcaca gagcaggaca gcaaggacag cacctacagc 540

ctcagcagca ccctgacgct gagcaaagca gactacgaga aacacaaagt ctacgcctgc 600

gaagtcaccc atcagggcct gagctcgccc gtcacaaaga gcttcaacag gggagagtgt 660

<210> 208
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 208
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val

50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 209
<211> 339
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」

<400> 209
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgca agtccagtca gagtctgtta gacagtggaa atcaaaagaa cttcttgacc 120

tggtacctgc agaagccagg gcagtctcca cagctcctga tctattgggc atccactagg 180

gaatctgggg tcccctcgag gttcagtggc agtggatctg ggacagattt cacctttacc 240

atcagtagcc tggaagctga agatgctgca acatattact gtcagaatga ttatagttat 300

ccgtacacgt tcggccaagg gaccaaggtg gaaatcaaa 339

<210> 210
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 210

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
115 120 125

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
130 135 140

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
145 150 155 160

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
165 170 175

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
180 185 190

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

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215 220

<210> 211
<211> 660
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」

<400> 211
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgca agtccagtca gagtctgtta gacagtggaa atcaaaagaa cttcttgacc 120

tggtacctgc agaagccagg gcagtctcca cagctcctga tctattgggc atccactagg 180

gaatctgggg tcccctcgag gttcagtggc agtggatctg ggacagattt caccttacc 240

atcagtagcc tggaagctga agatgctgca acatattact gtcagaatga ttatagttat 300

ccgtacacgt tcggccaagg gaccaaggtg gaaatcaaac gtacggtggc tgcaccatct 360

gtcttcatct tcccgccatc tgatgagcag ttgaaatctg gaactgcctc tgttgtgtgc 420

ctgctgaata acttctatcc cagagaggcc aaagtacagt ggaaggtgga taacgccctc 480

caatcgggta actcccagga gagtgtcaca gagcaggaca gcaaggacag cacctacagc 540

ctcagcagca ccctgacgct gagcaaagca gactacgaga aacacaaagt ctacgcctgc 600

gaagtcaccc atcagggcct gagctcgccc gtcacaaaga gcttcaacag gggagagtgt 660

<210> 212
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 212
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys
35 40 45

Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 213
<211> 339
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」

<400> 213
gatgttgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccttggaca gccggcctcc 60

atctcctgca agtccagtca gagtctgtta gacagtggaa atcaaaagaa cttcttaacc 120

tggtatcagc agaaaccagg gaaagctcct aagctcctga tctattgggc atccactagg 180

gaatctgggg tcccctcgag gttcagtggc agtggatctg ggacagattt caccttacc 240

atcagtagcc tggaagctga agatgctgca acatattact gtcagaatga ttatagttat 300

ccgtacacgt tcggccaagg gaccaaggtg gaaatcaaa 339

<210> 214
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 214

Asp	Val	Val	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Leu	Ser	Leu	Pro	Val	Thr	Leu	Gly
1				5				10					15		
Gln	Pro	Ala	Ser	Ile	Ser	Cys	Lys	Ser	Ser	Gln	Ser	Leu	Leu	Asp	Ser
			20				25				30				
Gly	Asn	Gln	Lys	Asn	Phe	Leu	Thr	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys
		35				40				45					
Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Trp	Ala	Ser	Thr	Arg	Glu	Ser	Gly	Val
	50				55				60						
Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Phe	Thr
65				70				75					80		
Ile	Ser	Ser	Leu	Glu	Ala	Glu	Asp	Ala	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Asn
			85				90				95				
Asp	Tyr	Ser	Tyr	Pro	Tyr	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile
		100				105				110					
Lys	Arg	Thr	Val	Ala	Ala	Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Ser	Asp
	115				120				125						
Glu	Gln	Leu	Lys	Ser	Gly	Thr	Ala	Ser	Val	Val	Cys	Leu	Leu	Asn	Asn
130				135				140							

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
145 150 155 160

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
165 170 175

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
180 185 190

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

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215 220

<210> 215
<211> 660
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」

<400> 215
gatgttgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccttggaca gccggcctcc 60

atctcctgca agtccagtca gagtctgtta gacagtggaa atcaaaagaa cttcttaacc 120

tggtatcagc agaaaccagg gaaagctcct aagctcctga tctattgggc atccactagg 180

gaatctgggg tcccctcgag gttcagtggc agtggatctg ggacagattt caccttacc 240

atcagtagcc tggaagctga agatgctgca acatattact gtcagaatga ttatagttat 300

ccgtacacgt tcggccaagg gaccaaggtg gaaatcaaac gtacggtggc tgcaccatct 360

gtcttcatct tcccgccatc tgatgagcag ttgaaatctg gaactgcctc tgttgtgtgc 420

ctgctgaata acttctatcc cagagaggcc aaagtacagt ggaaggtgga taacgccctc 480

caatcgggta actcccagga gagtgtcaca gagcaggaca gcaaggacag cacctacagc 540

ctcagcagca ccctgacgct gagcaaagca gactacgaga aacacaaagt ctacgcctgc 600

gaagtcaccc atcagggcct gagctcgccc gtcacaaaga gcttcaacag gggagagtgt 660

<210> 216
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 216
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
20 25 30

Trp Met His Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45

Gly Asn Ile Tyr Pro Gly Thr Gly Gly Ser Asn Phe Asp Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Asn Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Arg Trp Thr Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 217
<211> 351
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」

<400> 217
caggttcagc tggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60

tcctgcaagg cttctggcta cacattcacc acttactgga tgcactggat caggcagtcc 120

ccatcgagag gccttgagtg gctgggtaat atttatcctg gtactggtgg ttctaacttc 180

gatgagaagt tcaagaacag attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

cttcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtgt attactgtac aagatggact 300

actgggacgg gagcttactg gggccagggc accaccgtga ccgtgtcctc c 351

<210> 218
<211> 444
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 218
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
20 25 30

Trp Met His Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45

Gly Asn Ile Tyr Pro Gly Thr Gly Gly Ser Asn Phe Asp Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Asn Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Arg Trp Thr Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
115 120 125

Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys
130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145 150 155 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
180 185 190

Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn
195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro
210 215 220

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
225 230 235 240

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
245 250 255

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe
260 265 270

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
275 280 285

Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
290 295 300

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
305 310 315 320

Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
325 330 335

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln
340 345 350

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
355 360 365

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
370 375 380

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
385 390 395 400

Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu
405 410 415

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
420 425 430

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440

<210> 219
<211> 1332
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」

<400> 219

caggttcagc tggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60

tcctgcaagg cttctggcta cacattcacc acttactgga tgcactggat caggcagtcc 120

ccatcgagag gccttgagtg gctgggtaat atttatcctg gtactggtgg ttctaacttc 180

gatgagaagt tcaagaacag attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

cttcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtgt attactgtac aagatggact 300

actgggacgg gagcttactg gggccagggc accaccgtga ccgtgtcctc cgcttccacc 360

aagggcccat ccgtcttccc cctggcgccc tgctccagga gcacctccga gagcacagcc 420

gccctgggct gcctggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacggtgtc gtggaactca 480

ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggctgtcc tacagtcctc aggactctac 540

tccctcagca gcgtggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcacgaagac ctacacctgc 600

aacgtagatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga gagttgagtc caaatatggt 660

cccccatgcc caccgtgccc agcacctgag ttcctggggg gaccatcagt cttcctgttc 720

cccccaaaac ccaaggacac tctcatgatc tcccggaccc ctgaggtcac gtgcgtggtg 780

gtggacgtga gccaggaaga ccccgaggtc cagttcaact ggtacgtgga tggcgtggag 840

gtgcataatg ccaagacaaa gccgcgggag gagcagttca acagcacgta ccgtgtggtc 900

agcgtcctca ccgtcctgca ccaggactgg ctgaacggca aggagtacaa gtgcaaggtg 960

tccaacaaag gcctcccgtc ctccatcgag aaaaccatct ccaaagccaa aggggcagccc 1020

cgagagccac aggtgtacac cctgccccca tcccaggagg agatgaccaa gaaccaggtc 1080

agcctgacct gcctggtcaa aggcttctac cccagcgaca tcgccgtgga gtgggagagc 1140

aatgggcagc cggagaacaa ctacaagacc acgcctcccg tgctggactc cgacggctcc 1200

ttcttcctct acagcaggct aaccgtggac aagagcaggt ggcaggaggg gaatgtcttc 1260

tcatgctccg tgatgcatga ggctctgcac aaccactaca cacagaagag cctctccctg 1320

tctctgggta aa 1332

<210> 220

<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 220

Glu	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Glu
1				5				10						15	
Ser	Leu	Arg	Ile	Ser	Cys	Lys	Gly	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Thr	Tyr
			20					25					30		
Trp	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met
		35					40					45			
Gly	Asn	Ile	Tyr	Pro	Gly	Thr	Gly	Gly	Ser	Asn	Phe	Asp	Glu	Lys	Phe
	50					55					60				
Lys	Asn	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr
65				70					75					80	
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
				85					90					95	
Thr	Arg	Trp	Thr	Thr	Gly	Thr	Gly	Ala	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr
			100					105					110		
Val	Thr	Val	Ser	Ser											
		115													

<210> 221
<211> 351
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」

<400> 221
gaagtgcagc tggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggggagtc tctgaggatc 60

tcctgtaagg gttctggcta cacattcacc acttactgga tgcactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggtaat atttatcctg gtactggtgg ttctaacttc 180

gatgagaagt tcaagaacag attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

cttcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtgt attactgtac aagatggact 300

actgggacgg gagcttattg gggccagggc accaccgtga ccgtgtcctc c 351

<210> 222
<211> 444
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 222
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asn Ile Tyr Pro Gly Thr Gly Gly Ser Asn Phe Asp Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Asn Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Arg Trp Thr Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
115 120 125

Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys
130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145 150 155 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
180 185 190

Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn
195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro
210 215 220

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
225 230 235 240

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
245 250 255

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe
260 265 270

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
275 280 285

Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
290 295 300

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
305 310 315 320

Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
325 330 335

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln
340 345 350

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
355 360 365

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
370 375 380

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
385 390 395 400

Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu
405 410 415

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
420 425 430

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440

<210> 223
<211> 1332
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」

<400> 223
gaagtgcagc tggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggggagtc tctgaggatc 60

tcctgtaagg gttctggcta cacattcacc acttactgga tgcactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggtaat atttatcctg gtactggtgg ttctaacttc 180

gatgagaagt tcaagaacag attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

cttcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtgt attactgtac aagatggact 300

actgggacgg gagcttattg gggccagggc accaccgtga ccgtgtcctc cgcttccacc 360

aagggcccat ccgtcttccc cctggcgccc tgctccagga gcacctccga gagcacagcc 420

gccctgggct gcctggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacggtgtc gtggaactca 480

ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggctgtcc tacagtcctc aggactctac 540

tccctcagca gcgtggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcacgaagac ctacacctgc 600

aacgtagatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga gagttgagtc caaatatggt 660

cccccatgcc caccgtgccc agcacctgag ttcctggggg gaccatcagt cttcctgttc 720

cccccaaaac ccaaggacac tctcatgatc tcccggaccc ctgaggtcac gtgcgtggtg 780

gtggacgtga gccaggaaga ccccgaggtc cagttcaact ggtacgtgga tggcgtggag 840

gtgcataatg ccaagacaaa gccgcgggag gagcagttca acagcacgta ccgtgtggtc 900

agcgtcctca ccgtcctgca ccaggactgg ctgaacggca aggagtacaa gtgcaaggtg 960

tccaacaaag gcctcccgtc ctccatcgag aaaaccatct ccaaagccaa agggcagccc 1020

cgagagccac aggtgtacac cctgccccca tcccaggagg agatgaccaa gaaccaggtc 1080

agcctgacct gcctggtcaa aggcttctac cccagcgaca tcgccgtgga gtgggagagc 1140

aatgggcagc cggagaacaa ctacaagacc acgcctcccg tgctggactc cgacggctcc 1200

ttcttcctct acagcaggct aaccgtggac aagagcaggt ggcaggaggg gaatgtcttc 1260

tcatgctccg tgatgcatga ggctctgcac aaccactaca cacagaagag cctctccctg 1320

tctctgggta aa 1332

<210> 224
<211> 351
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source

<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」

<400> 224
gaagtgcagc tggtgcagtc tggcgccgaa gtgaagaagc ctggcgagtc cctgcggatc 60

tcctgcaagg gctctggcta caccttcacc acctactgga tgcactgggt gcgacaggct 120

accggccagg gcctggaatg gatgggcaac atctatcctg gcaccggcgg ctccaacttc 180

gacgagaagt tcaagaacag agtgaccatc accgccgaca agtccacctc caccgcctac 240

atggaactgt cctccctgag atccgaggac accgccgtgt actactgcac ccggtggaca 300

accggcacag gcgcttattg gggccagggc accacagtga ccgtgtcctc t 351

<210> 225
<211> 443
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 225
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asn Ile Tyr Pro Gly Thr Gly Gly Ser Asn Phe Asp Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Asn Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Arg Trp Thr Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
115 120 125

Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys
130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145 150 155 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
180 185 190

Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn
195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro
210 215 220

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
225 230 235 240

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
245 250 255

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe
260 265 270

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
275 280 285

Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
290 295 300

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
305 310 315 320

Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
325 330 335

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln
340 345 350

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
355 360 365

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
370 375 380

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
385 390 395 400

Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu
405 410 415

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
420 425 430

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
435 440

<210> 226
<211> 1329
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」

<400> 226
gaagtgcagc tggtgcagtc tggcgccgaa gtgaagaagc ctggcgagtc cctgcggatc 60

tcctgcaagg gctctggcta caccttcacc acctactgga tgcactgggt gcgacaggct 120

accggccagg gcctggaatg gatgggcaac atctatcctg gcaccggcgg ctccaacttc 180

gacgagaagt tcaagaacag agtgaccatc accgccgaca agtccacctc caccgcctac 240

atggaactgt cctccctgag atccgaggac accgccgtgt actactgcac ccggtggaca 300

accggcacag gcgcttattg gggccagggc accacagtga ccgtgtcctc tgcttctacc 360

aaggggccca gcgtgttccc cctggccccc tgctccagaa gcaccagcga gagcacagcc 420

gccctgggct gcctggtgaa ggactacttc cccgagcccg tgaccgtgtc ctggaacagc 480

ggagccctga ccagcggcgt gcacaccttc cccgccgtgc tgcagagcag cggcctgtac 540

agcctgagca gcgtggtgac cgtgcccagc agcagcctgg gcaccaagac ctacacctgt 600

aacgtggacc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga gggtggagag caagtacggc 660

ccaccctgcc ccccctgccc agcccccgag ttcctgggcg gacccagcgt gttcctgttc 720

cccccaagc ccaaggacac cctgatgatc agcagaaccc ccgaggtgac ctgtgtggtg 780

gtggacgtgt cccaggagga ccccgaggtc cagttcaact ggtacgtgga cggcgtggag 840

gtgcacaacg ccaagaccaa gcccagagag gagcagttta acagcaccta ccgggtggtg 900

tccgtgctga ccgtgctgca ccaggactgg ctgaacggca aagagtacaa gtgtaaggtc 960

tccaacaagg gcctgccaag cagcatcgaa aagaccatca gcaaggccaa gggccagcct 1020

agagagcccc aggtctacac cctgccaccc agccaagagg agatgaccaa gaaccaggtg 1080

tccctgacct gtctggtgaa gggcttctac ccaagcgaca tcgccgtgga gtgggagagc 1140

aacggccagc ccgagaacaa ctacaagacc acccccccag tgctggacag cgacggcagc 1200

ttcttcctgt acagcaggct gaccgtggac aagtccagat ggcaggaggg caacgtcttt 1260

agctgctccg tgatgcacga ggccctgcac aaccactaca cccagaagag cctgagcctg 1320

tccctgggc 1329

<210> 227
<211> 339
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」

<400> 227
gagatcgtgc tgacccagtc ccctgccacc ctgtcactgt ctccaggcga gagagctacc 60

ctgtcctgca agtcctccca gtccctgctg gactccggca accagaagaa cttcctgacc 120

tggtatcagc agaagcccgg ccaggccccc agactgctga tctactgggc ctccacccgg 180

gaatctggcg tgccctctag attctccggc tccggctctg gcaccgagtt taccctgacc 240

atctccagcc tgcagcccga cgacttcgcc acctactact gccagaacga ctactcctac 300

ccctacacct tcggccaggg caccaaggtg gaaatcaag 339

<210> 228
<211> 660
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」

<400> 228
gagatcgtgc tgacccagtc ccctgccacc ctgtcactgt ctccaggcga gagagctacc 60

ctgtcctgca agtcctccca gtccctgctg gactccggca accagaagaa cttcctgacc 120

tggtatcagc agaagcccgg ccaggccccc agactgctga tctactgggc ctccacccgg 180

gaatctggcg tgccctctag attctccggc tccggctctg gcaccgagtt taccctgacc 240

atctccagcc tgcagcccga cgacttcgcc acctactact gccagaacga ctactcctac 300

ccctacacct tcggccaggg caccaaggtg gaaatcaagc gtacggtggc cgctcccagc 360

gtgttcatct tccccccaag cgacgagcag ctgaagagcg gcaccgccag cgtggtgtgt 420

ctgctgaaca acttctaccc cagggaggcc aaggtgcagt ggaaggtgga caacgccctg 480

cagagcggca acagccagga gagcgtcacc gagcaggaca gcaaggactc cacctacagc 540

ctgagcagca ccctgaccct gagcaaggcc gactacgaga agcacaaggt gtacgcctgt 600

gaggtgaccc accagggcct gtccagcccc gtgaccaaga gcttcaacag gggcgagtgc 660

<210> 229
<211> 351
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」

<400> 229
gaggtgcagc tggtgcagtc aggcgccgaa gtgaagaagc ccggcgagtc actgagaatt 60

agctgtaaag gttcaggcta caccttcact acctactgga tgcactgggt ccgccaggct 120

accggtcaag gcctcgagtg gatgggtaat atctaccccg gcaccggcgg ctctaacttc 180

gacgagaagt ttaagaatag agtgactatc accgccgata agtctactag caccgcctat 240

atggaactgt ctagcctgag atcagaggac accgccgtct actactgcac taggtggact 300

accggcacag gcgcctactg gggtcaaggc actaccgtga ccgtgtctag c 351

<210> 230
<211> 1329
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」

<400> 230
gaggtgcagc tggtgcagtc aggcgccgaa gtgaagaagc ccggcgagtc actgagaatt 60

agctgtaaag gttcaggcta caccttcact acctactgga tgcactgggt ccgccaggct 120

accggtcaag gcctcgagtg gatgggtaat atctaccccg gcaccggcgg ctctaacttc 180

gacgagaagt ttaagaatag agtgactatc accgccgata agtctactag caccgcctat 240

atggaactgt ctagcctgag atcagaggac accgccgtct actactgcac taggtggact 300

accggcacag gcgcctactg gggtcaaggc actaccgtga ccgtgtctag cgctagcact 360

aagggcccgt ccgtgttccc cctggcacct tgtagccgga gcactagcga atccaccgct 420

gccctcggct gcctggtcaa ggattacttc ccggagcccg tgaccgtgtc ctggaacagc 480

ggagccctga cctccggagt gcacaccttc cccgctgtgc tgcagagctc cgggctgtac 540

tcgctgtcgt cggtggtcac ggtgccttca tctagcctgg gtaccaagac ctacacttgc 600

aacgtggacc acaagccttc caacactaag gtggacaagc gcgtcgaatc gaagtacggc 660

ccaccgtgcc cgccttgtcc cgcgccggag ttcctcggcg gtccctcggt ctttctgttc 720

ccaccgaagc ccaaggacac tttgatgatt tcccgcaccc ctgaagtgac atgcgtggtc 780

gtggacgtgt cacaggaaga tccggaggtg cagttcaatt ggtacgtgga tggcgtcgag 840

gtgcacaacg ccaaaaccaa gccgagggag gagcagttca actccactta ccgcgtcgtg 900

tccgtgctga cggtgctgca tcaggactgg ctgaacggga aggagtacaa gtgcaaagtg 960

tccaacaagg gacttcctag ctcaatcgaa aagaccatct cgaaagccaa gggacagccc 1020

cgggaacccc aagtgtatac cctgccaccg agccaggaag aaatgactaa gaaccaagtc 1080

tcattgactt gccttgtgaa gggcttctac ccatcggata tcgccgtgga atgggagtcc 1140

aacggccagc cggaaaacaa ctacaagacc acccctccgg tgctggactc agacggatcc 1200

ttcttcctct actcgcggct gaccgtggat aagagcagat ggcaggaggg aaatgtgttc 1260

agctgttctg tgatgcatga agccctgcac aaccactaca ctcagaagtc cctgtccctc 1320

tccctggga 1329

<210> 231
<211> 339
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」

<400> 231
gagatcgtcc tgactcagtc acccgctacc ctgagcctga gccctggcga gcgggctaca 60

ctgagctgta aatctagtca gtcactgctg gatagcggta atcagaagaa cttcctgacc 120

tggtatcagc agaagcccgg taaagccccc aagctgctga tctactgggc ctctactaga 180

gaatcaggcg tgccctctag gtttagcggt agcggtagtg gcaccgactt caccttcact 240

atctctagcc tgcagcccga ggatatcgct acctactact gtcagaacga ctatagctac 300

ccctacacct tcggtcaagg cactaaggtc gagattaag 339

<210> 232
<211> 660
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」

<400> 232
gagatcgtcc tgactcagtc acccgctacc ctgagcctga gccctggcga gcgggctaca 60

ctgagctgta aatctagtca gtcactgctg gatagcggta atcagaagaa cttcctgacc 120

tggtatcagc agaagcccgg taaagccccc aagctgctga tctactgggc ctctactaga 180

gaatcaggcg tgccctctag gtttagcggt agcggtagtg gcaccgactt caccttcact 240

atctctagcc tgcagcccga ggatatcgct acctactact gtcagaacga ctatagctac 300

ccctacacct tcggtcaagg cactaaggtc gagattaagc gtacggtggc cgctcccagc 360

gtgttcatct tccccccccag cgacgagcag ctgaagagcg gcaccgccag cgtggtgtgc 420

ctgctgaaca acttctaccc ccgggaggcc aaggtgcagt ggaaggtgga caacgccctg 480

cagagcggca acagccagga gagcgtcacc gagcaggaca gcaaggactc cacctacagc 540

ctgagcagca ccctgaccct gagcaaggcc gactacgaga agcataaggt gtacgcctgc 600

gaggtgaccc accagggcct gtccagcccc gtgaccaaga gcttcaacag gggcgagtgc 660

<210> 233
<211> 339
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」

<400> 233
gagatcgtgc tgacccagtc ccccgacttc cagtccgtga ccccccaaaga aaaagtgacc 60

atcacatgca agtcctccca gtccctgctg gactccggca accagaagaa cttcctgacc 120

tggtatcagc agaagcccgg ccaggccccc agactgctga tctactgggc ctccacccgg 180

gaatctggcg tgccctctag attctccggc tccggctctg gcaccgactt taccttcacc 240

atctccagcc tggaagccga ggacgccgcc acctactact gccagaacga ctactcctac 300

ccctacacct tcggccaggg caccaaggtg gaaatcaag 339

<210> 234
<211> 660
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」

<400> 234
gagatcgtgc tgacccagtc ccccgacttc cagtccgtga cccccaaaga aaaagtgacc 60

atcacatgca agtcctccca gtccctgctg gactccggca accagaagaa cttcctgacc 120

tggtatcagc agaagcccgg ccaggccccc agactgctga tctactgggc ctccacccgg 180

gaatctggcg tgccctctag attctccggc tccggctctg gcaccgactt taccttcacc 240

atctccagcc tggaagccga ggacgccgcc acctactact gccagaacga ctactcctac 300

ccctacacct tcggccaggg caccaaggtg gaaatcaagc gtacggtggc cgctcccagc 360

gtgttcatct tcccccccaag cgacgagcag ctgaagagcg gcaccgccag cgtggtgtgt 420

ctgctgaaca acttctaccc cagggaggcc aaggtgcagt ggaaggtgga caacgccctg 480

cagagcggca acagccagga gagcgtcacc gagcaggaca gcaaggactc cacctacagc 540

ctgagcagca ccctgaccct gagcaaggcc gactacgaga agcacaaggt gtacgcctgt 600

gaggtgaccc accagggcct gtccagcccc gtgaccaaga gcttcaacag gggcgagtgc 660

<210> 235
<211> 351
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source

<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」

<400> 235
gaagtgcagc tggtgcagtc tggcgccgaa gtgaagaagc ctggcgagtc cctgcggatc 60

tcctgcaagg gctctggcta caccttcacc acctactgga tgcactggat ccggcagtcc 120

ccctctaggg gcctggaatg gctgggcaac atctaccctg gcaccggcgg ctccaacttc 180

gacgagaagt tcaagaacag gttcaccatc tcccgggaca actccaagaa caccctgtac 240

ctgcagatga actccctgcg ggccgaggac accgccgtgt actactgtac cagatggacc 300

accggaaccg gcgcctattg gggccagggc acaacagtga ccgtgtcctc c 351

<210> 236
<211> 443
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 236
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
20 25 30

Trp Met His Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45

Gly Asn Ile Tyr Pro Gly Thr Gly Gly Ser Asn Phe Asp Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Asn Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

```
Thr Arg Trp Thr Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
            100                 105                 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
        115                 120                 125

Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys
    130                 135                 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145                 150                 155                 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
                165                 170                 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
            180                 185                 190

Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn
        195                 200                 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro
    210                 215                 220

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
225                 230                 235                 240

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
                245                 250                 255

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe
            260                 265                 270

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
        275                 280                 285

Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
    290                 295                 300
```

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
305 310 315 320

Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
325 330 335

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln
340 345 350

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
355 360 365

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
370 375 380

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
385 390 395 400

Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu
405 410 415

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
420 425 430

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
435 440

<210> 237
<211> 1329
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」

<400> 237
gaagtgcagc tggtgcagtc tggcgccgaa gtgaagaagc ctggcgagtc cctgcggatc 60

tcctgcaagg gctctggcta caccttcacc acctactgga tgcactggat ccggcagtcc 120

ccctctaggg gcctggaatg gctgggcaac atctaccctg gcaccggcgg ctccaacttc 180

gacgagaagt tcaagaacag gttcaccatc tcccgggaca actccaagaa caccctgtac 240

ctgcagatga actccctgcg ggccgaggac accgccgtgt actactgtac cagatggacc 300

accggaaccg gcgcctattg gggccagggc acaacagtga ccgtgtcctc cgcttctacc 360

aaggggccca gcgtgttccc cctggccccc tgctccagaa gcaccagcga gagcacagcc 420

gccctgggct gcctggtgaa ggactacttc cccgagcccg tgaccgtgtc ctggaacagc 480

ggagccctga ccagcggcgt gcacaccttc cccgccgtgc tgcagagcag cggcctgtac 540

agcctgagca gcgtggtgac cgtgcccagc agcagcctgg gcaccaagac ctacacctgt 600

aacgtggacc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga gggtggagag caagtacggc 660

ccaccctgcc ccccctgccc agcccccgag ttcctgggcg gacccagcgt gttcctgttc 720

cccccaagc ccaaggacac cctgatgatc agcagaaccc ccgaggtgac ctgtgtggtg 780

gtggacgtgt cccaggagga ccccgaggtc cagttcaact ggtacgtgga cggcgtggag 840

gtgcacaacg ccaagaccaa gcccagagag gagcagttta acagcaccta ccgggtggtg 900

tccgtgctga ccgtgctgca ccaggactgg ctgaacggca aagagtacaa gtgtaaggtc 960

tccaacaagg gcctgccaag cagcatcgaa aagaccatca gcaaggccaa gggccagcct 1020

agagagcccc aggtctacac cctgccaccc agccaagagg agatgaccaa gaaccaggtg 1080

tccctgacct gtctggtgaa gggcttctac ccaagcgaca tcgccgtgga gtgggagagc 1140

aacggccagc ccgagaacaa ctacaagacc acccccccag tgctggacag cgacggcagc 1200

ttcttcctgt acagcaggct gaccgtggac aagtccagat ggcaggaggg caacgtcttt 1260

agctgctccg tgatgcacga ggccctgcac aaccactaca cccagaagag cctgagcctg 1320

tccctgggc 1329

<210> 238
<211> 339
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」

<400> 238
gagatcgtgc tgacccagtc ccctgccacc ctgtcactgt ctccaggcga gagagctacc 60

ctgtcctgca agtcctccca gtccctgctg gactccggca accagaagaa cttcctgacc 120

tggtatcagc agaagcccgg ccaggccccc agactgctga tctactgggc ctccacccgg 180

gaatctggcg tgccctctag attctccggc tccggctctg gcaccgactt taccttcacc 240

atctccagcc tggaagccga ggacgccgcc acctactact gccagaacga ctactcctac 300

ccctacacct tcggccaggg caccaaggtg gaaatcaag 339

<210> 239
<211> 660
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」

<400> 239
gagatcgtgc tgacccagtc ccctgccacc ctgtcactgt ctccaggcga gagagctacc 60

ctgtcctgca agtcctccca gtccctgctg gactccggca accagaagaa cttcctgacc 120

tggtatcagc agaagcccgg ccaggccccc agactgctga tctactgggc ctccacccgg 180

gaatctggcg tgccctctag attctccggc tccggctctg gcaccgactt taccttcacc 240

atctccagcc tggaagccga ggacgccgcc acctactact gccagaacga ctactcctac 300

ccctacacct tcggccaggg caccaaggtg gaaatcaagc gtacggtggc cgctcccagc 360

gtgttcatct tccccccaag cgacgagcag ctgaagagcg gcaccgccag cgtggtgtgt 420

ctgctgaaca acttctaccc cagggaggcc aaggtgcagt ggaaggtgga caacgccctg 480

cagagcggca acagccagga gagcgtcacc gagcaggaca gcaaggactc cacctacagc 540

ctgagcagca ccctgaccct gagcaaggcc gactacgaga agcacaaggt gtacgcctgt 600

gaggtgaccc accagggcct gtccagcccc gtgaccaaga gcttcaacag gggcgagtgc 660

<210> 240
<211> 339
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」

<400> 240
gagatcgtcc tgactcagtc acccgctacc ctgagcctga gccctggcga gcgggctaca 60

ctgagctgta aatctagtca gtcactgctg gatagcggta atcagaagaa cttcctgacc 120

tggtatcagc agaagcccgg tcaagccccc agactgctga tctactgggc ctctactaga 180

gaatcaggcg tgccctctag gtttagcggt agcggtagtg gcaccgactt caccttcact 240

atctctagcc tggaagccga ggacgccgct acctactact gtcagaacga ctatagctac 300

ccctacacct tcggtcaagg cactaaggtc gagattaag 339

<210> 241
<211> 660
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」

<400> 241
gagatcgtcc tgactcagtc acccgctacc ctgagcctga gccctggcga gcgggctaca 60

ctgagctgta aatctagtca gtcactgctg gatagcggta atcagaagaa cttcctgacc 120

tggtatcagc agaagcccgg tcaagccccc agactgctga tctactgggc ctctactaga 180

gaatcaggcg tgccctctag gtttagcggt agcggtagtg gcaccgactt caccttcact 240

atctctagcc tggaagccga ggacgccgct acctactact gtcagaacga ctatagctac 300

ccctacacct tcggtcaagg cactaaggtc gagattaagc gtacggtggc cgctcccagc 360

gtgttcatct tccccccccag cgacgagcag ctgaagagcg gcaccgccag cgtggtgtgc 420

ctgctgaaca acttctaccc ccgggaggcc aaggtgcagt ggaaggtgga caacgccctg 480

cagagcggca acagccagga gagcgtcacc gagcaggaca gcaaggactc cacctacagc 540

ctgagcagca ccctgaccct gagcaaggcc gactacgaga agcataaggt gtacgcctgc 600

gaggtgaccc accagggcct gtccagcccc gtgaccaaga gcttcaacag gggcgagtgc 660

<210> 242
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成寡核苷酸」

<400> 242
acttactgga tgcac 15

<210> 243
<211> 51
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成寡核苷酸」

<400> 243
aatatttatc ctggtactgg tggttctaac ttcgatgaga agttcaagaa c 51

<210> 244
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成寡核苷酸」

<400> 244
tggactactg ggacgggagc ttat 24

<210> 245
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成寡核苷酸」

<400> 245
ggctacacat tcaccactta c 21

<210> 246
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成寡核苷酸」

<400> 246
tatcctggta ctggtggt 18

<210> 247
<211> 51
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成寡核苷酸」

<400> 247
aagtccagtc agagtctgtt agacagtgga aatcaaaaga acttcttgac c 51

<210> 248
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成寡核苷酸」

<400> 248
tgggcatcca ctagggaatc t 21

<210> 249
<211> 27

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成寡核苷酸」

<400> 249
cagaatgatt atagttatcc gtgcacg 27

<210> 250
<211> 39
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成寡核苷酸」

<400> 250
agtcagagtc tgttagacag tggaaatcaa aagaacttc 39

<210> 251
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成寡核苷酸」

<400> 251
tgggcatcc 9

<210> 252
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成寡核苷酸」

<400> 252
gattatagtt atccgtgc 18

<210> 253
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成寡核苷酸」

<400> 253
cagaatgatt atagttatcc gtacacg 27

<210> 254
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成寡核苷酸」

<400> 254
gattatagtt atccgtac 18

<210> 255
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成寡核苷酸」

<400> 255
tggactactg ggacgggagc ttac 24

<210> 256
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成寡核苷酸」

<400> 256
acctactgga tgcac 15

<210> 257
<211> 51
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成寡核苷酸」

<400> 257
aacatctatc ctggcaccgg cggctccaac ttcgacgaga agttcaagaa c 51

<210> 258
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成寡核苷酸」

<400> 258
tggacaaccg gcacaggcgc ttat 24

<210> 259
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成寡核苷酸」

<400> 259
ggctacacct tcaccaccta c 21

<210> 260
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成寡核苷酸」

<400> 260
tatcctggca ccggcggc 18

<210> 261
<211> 51
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成寡核苷酸」

<400> 261
aagtcctccc agtccctgct ggactccggc aaccagaaga acttcctgac c 51

<210> 262
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成寡核苷酸」

<400> 262
tgggcctcca cccgggaatc t 21

<210> 263
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成寡核苷酸」

<400> 263
cagaacgact actcctaccc ctacacc 27

<210> 264
<211> 39
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source

<223> /注釋=「人工序列之描述：合成寡核苷酸」

<400> 264
tcccagtccc tgctggactc cggcaaccag aagaacttc 39

<210> 265
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成寡核苷酸」

<400> 265
tgggcctcc 9

<210> 266
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成寡核苷酸」

<400> 266
gactactcct acccctac 18

<210> 267
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成寡核苷酸」

<400> 267
acctactgga tgcac 15

<210> 268
<211> 51
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成寡核苷酸」

<400> 268
aatatctacc ccggcaccgg cggctctaac ttcgacgaga agtttaagaa t 51

<210> 269
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成寡核苷酸」

<400> 269
tggactaccg gcacaggcgc ctac 24

<210> 270
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成寡核苷酸」

<400> 270
ggctacacct tcactaccta c 21

<210> 271
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成寡核苷酸」

<400> 271
taccccggca ccggcggc 18

<210> 272
<211> 51
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成寡核苷酸」

<400> 272
aaatctagtc agtcactgct ggatagcggt aatcagaaga acttcctgac c 51

<210> 273
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成寡核苷酸」

<400> 273
tgggcctcta ctagagaatc a 21

<210> 274
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成寡核苷酸」

<400> 274
cagaacgact atagctaccc ctacacc 27

<210> 275
<211> 39
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成寡核苷酸」

<400> 275
agtcagtcac tgctggatag cggtaatcag aagaacttc 39

<210> 276

<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成寡核苷酸」

<400> 276
tgggcctct 9

<210> 277
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成寡核苷酸」

<400> 277
gactatagct acccctac 18

<210> 278
<211> 51
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成寡核苷酸」

<400> 278
aacatctacc ctggcaccgg cggctccaac ttcgacgaga agttcaagaa c 51

<210> 279
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成寡核苷酸」

<400> 279
tggaccaccg gaaccggcgc ctat 24

<210> 280
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成寡核苷酸」

<400> 280
taccctggca ccggcggc 18

<210> 281
<211> 440
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 281
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Asp Cys Lys Ala Ser Gly Ile Thr Phe Ser Asn Ser
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Lys Arg Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Phe
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Thr Asn Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
100 105 110

Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser
115 120 125

Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp
130 135 140

Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr
145 150 155 160

Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr
165 170 175

Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys
180 185 190

Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp
195 200 205

Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala
210 215 220

Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
225 230 235 240

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
245 250 255

Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val
260 265 270

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
275 280 285

Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
290 295 300

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly
305 310 315 320

Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
325 330 335

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr
340 345 350

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
355 360 365

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
370 375 380

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
385 390 395 400

Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe
405 410 415

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
420 425 430

Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440

<210> 282
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 282
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

```
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr
            20                  25                  30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
        35                  40                  45

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65                  70                  75                  80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ser Asn Trp Pro Arg
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
            100                 105                 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
        115                 120                 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
    130                 135                 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145                 150                 155                 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
                165                 170                 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
            180                 185                 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
        195                 200                 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210
```

<210> 283
<211> 447
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 283
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Val Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

Tyr Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Asn Pro Ser Asn Gly Gly Thr Asn Phe Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Asn Arg Val Thr Leu Thr Thr Asp Ser Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Lys Ser Leu Gln Phe Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Arg Asp Tyr Arg Phe Asp Met Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala
130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys
195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro
210 215 220

Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val
225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu
260 265 270

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
290 295 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305 310 315 320

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

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
340 345 350

Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415

Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440 445

<210> 284
<211> 218
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 284
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Lys Gly Val Ser Thr Ser
20 25 30

Gly Tyr Ser Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
35 40 45

Arg Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Tyr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80

Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Ser Arg
85 90 95

Asp Leu Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105 110

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
115 120 125

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
130 135 140

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
145 150 155 160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
165 170 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
180 185 190

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
195 200 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 285
<211> 51
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成寡核苷酸」

<400> 285

aagtccagtc agagtctgtt agacagtgga aatcaaaaga acttcttaac c 51

<210> 286
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 286
Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr Trp Met His
1 5 10

<210> 287
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 287
Gln Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Gln Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gly Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Gln Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Gly Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Ser Cys
85 90 95

Ala Arg Lys Thr Ile Ser Ser Val Val Asp Phe Tyr Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
115

<210> 288
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 288
Glu Leu Val Leu Thr Gln Ser Pro Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Ser Val Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Asn
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Pro Leu Ile
35 40 45

Tyr Ser Ala Thr Tyr Arg Asn Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Thr Asn Val Gln Ser
65 70 75 80

Lys Asp Leu Ala Asp Tyr Phe Tyr Phe Cys Gln Tyr Asn Arg Tyr Pro
85 90 95

Tyr Thr Ser Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Arg Ser
100 105 110

<210> 289
<211> 465
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 289

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
1               5                  10                  15

Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys Tyr
            20                  25                  30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45

Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Gln
65                  70                  75                  80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Thr Gly Gly Gly Gly Ser
            100                 105                 110

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Lys Leu Gln Glu
        115                 120                 125

Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Pro Ser Gln Ser Leu Ser Val Thr Cys
    130                 135                 140

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

Gln Pro Pro Arg Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Val Ile Trp Gly Ser
                165                 170                 175
```

Glu Thr Thr Tyr Tyr Asn Ser Ala Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ile
180 185 190

Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu Lys Met Asn Ser Leu Gln
195 200 205

Thr Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Lys His Tyr Tyr Tyr Gly
210 215 220

Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val
225 230 235 240

Ser Ser Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr
245 250 255

Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala
260 265 270

Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile
275 280 285

Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser
290 295 300

Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr
305 310 315 320

Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu
325 330 335

Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu
340 345 350

Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln
355 360 365

Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu

370 375 380

Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly
385 390 395 400

Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln
405 410 415

Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu
420 425 430

Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr
435 440 445

Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro
450 455 460

Arg
465

<210> 290
<211> 63
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成寡核苷酸」

<400> 290
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

ccc 63

<210> 291
<211> 72
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成寡核苷酸」

<400> 291
atctacattt gggccccctct ggctggtact tgcggggtcc tgctgctttc actcgtgatc 60

actctttact gt 72

<210> 292
<211> 126
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」

<400> 292
aagcgcggtc ggaagaagct gctgtacatc tttaagcaac ccttcatgag gcctgtgcag 60

actactcaag aggaggacgg ctgttcatgc cggttcccag aggaggagga aggcggctgc 120

gaactg 126

<210> 293
<211> 336
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」

<400> 293
cgcgtgaaat tcagccgcag cgcagatgct ccagcctaca agcaggggca gaaccagctc 60

tacaacgaac tcaatcttgg tcggagagag gagtacgacg tgctggacaa gcggagagga 120

cgggacccag aaatgggcgg gaagccgcgc agaaagaatc cccaagaggg cctgtacaac 180

gagctccaaa aggataagat ggcagaagcc tatagcgaga ttggtatgaa aggggaacgc 240

agaagaggca aaggccacga cggactgtac cagggactca gcaccgccac caaggacacc 300

tatgacgctc ttcacatgca ggccctgccg cctcgg 336

<210> 294
<211> 239
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 294

```
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1               5                  10                  15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Ala Leu Ser Asn His
            20                  25                  30

Gly Met Ser Trp Val Arg Arg Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

Ser Gly Ile Val Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ala Ser Val Lys
    50                  55                  60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Arg Asn Thr Leu Tyr Leu
65                  70                  75                  80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ser
                85                  90                  95

Ala His Gly Gly Glu Ser Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
            100                 105                 110

Val Ser Ser Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Arg Ala Ser Gly
        115                 120                 125

Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser
    130                 135                 140

Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser
145                 150                 155                 160

Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
                165                 170                 175
```

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser
180 185 190

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
195 200 205

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr
210 215 220

Ser Thr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
225 230 235

<210> 295
<211> 717
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」

<400> 295
gaagtgcaat tggtggaatc agggggagga cttgtgcagc ctggaggatc gctgagactg 60

tcatgtgccg tgtccggctt tgccctgtcc aaccacggga tgtcctgggt ccgccgcgcg 120

cctggaaagg gcctcgaatg ggtgtcgggt attgtgtaca gcggtagcac ctactatgcc 180

gcatccgtga aggggagatt caccatcagc cgggacaact ccaggaacac tctgtacctc 240

caaatgaatt cgctgaggcc agaggacact gccatctact actgctccgc gcatggcgga 300

gagtccgacg tctggggaca ggggaccacc gtgaccgtgt ctagcgcgtc cggcggaggc 360

ggcagcgggg gtcgggcatc agggggcggc ggatcggaca tccagctcac ccagtccccg 420

agctcgctgt ccgcctccgt gggagatcgg gtcaccatca cgtgccgcgc cagccagtcg 480

atttcctcct acctgaactg gtaccaacag aagccccggaa aagccccgaa gcttctcatc 540

tacgccgcct cgagcctgca gtcaggagtg ccctcacggt tctccggctc cggttccggt 600

actgatttca ccctgaccat ttcctccctg caaccggagg acttcgctac ttactactgc 660

cagcagtcgt actccacccc ctacactttc ggacaaggca ccaaggtcga aatcaag 717

<210> 296
<211> 115
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 296
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Ala Leu Ser Asn His
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Arg Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Val Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ala Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Arg Asn Thr Leu Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ser
85 90 95

Ala His Gly Gly Glu Ser Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 297
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 297
Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 298
<211> 483
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 298
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
20 25 30

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe
35 40 45

Ala Leu Ser Asn His Gly Met Ser Trp Val Arg Arg Ala Pro Gly Lys
50 55 60

Gly Leu Glu Trp Val Ser Gly Ile Val Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr
65 70 75 80

Ala Ala Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Arg
85 90 95

Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala
100 105 110

Ile Tyr Tyr Cys Ser Ala His Gly Gly Glu Ser Asp Val Trp Gly Gln
115 120 125

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
130 135 140

Gly Arg Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser
145 150 155 160

Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
165 170 175

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys
180 185 190

Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln
195 200 205

Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
210 215 220

Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr
225 230 235 240

Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys
245 250 255

Val Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala
260 265 270

Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg
275 280 285

Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys
290 295 300

Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu
305 310 315 320

Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu
325 330 335

Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln
340 345 350

Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly
355 360 365

Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr
370 375 380

Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg
385 390 395 400

Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met
405 410 415

Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu
420 425 430

Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys
435 440 445

Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu
450 455 460

Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu
465 470 475 480

Pro Pro Arg

<210> 299
<211> 1449
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」

<400> 299
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

cccgaagtgc aattggtgga atcaggggga ggacttgtgc agcctggagg atcgctgaga 120

ctgtcatgtg ccgtgtccgg ctttgccctg tccaaccacg ggatgtcctg ggtccgccgc 180

gcgcctggaa agggcctcga atgggtgtcg ggtattgtgt acagcggtag cacctactat 240

gccgcatccg tgaaggggag attcaccatc agccgggaca actccaggaa cactctgtac 300

ctccaaatga attcgctgag gccagaggac actgccatct actactgctc cgcgcatggc 360

ggagagtccg acgtctgggg acaggggacc accgtgaccg tgtctagcgc gtccggcgga 420

ggcggcagcg ggggtcgggc atcagggggc ggcggatcgg acatccagct cacccagtcc 480

ccgagctcgc tgtccgcctc cgtgggagat cgggtcacca tcacgtgccg cgccagccag 540

tcgatttcct cctacctgaa ctggtaccaa cagaagcccg gaaaagcccc gaagcttctc 600

atctacgccg cctcgagcct gcagtcagga gtgccctcac ggttctccgg ctccggttcc 660

ggtactgatt tcaccctgac catttcctcc ctgcaaccgg aggacttcgc tacttactac 720

tgccagcagt cgtactccac cccctacact ttcggacaag gcaccaaggt cgaaatcaag 780

accactaccc cagcaccgag gccacccacc ccggctccta ccatcgcctc ccagcctctg 840

tccctgcgtc cggaggcatg tagacccgca gctggtgggg ccgtgcatac ccggggtctt 900

gacttcgcct gcgatatcta catttgggcc cctctggctg gtacttgcgg ggtcctgctg 960

ctttcactcg tgatcactct ttactgtaag cgcggtcgga agaagctgct gtacatcttt 1020

aagcaaccct tcatgaggcc tgtgcagact actcaagagg aggacggctg ttcatgccgg 1080

ttcccagagg aggaggaagg cggctgcgaa ctgcgcgtga aattcagccg cagcgcagat 1140

gctccagcct acaagcaggg gcagaaccag ctctacaacg aactcaatct tggtcggaga 1200

gaggagtacg acgtgctgga caagcggaga ggacgggacc cagaaatggg cgggaagccg 1260

cgcagaaaga atccccaaga gggcctgtac aacgagctcc aaaaggataa gatggcagaa 1320

gcctatagcg agattggtat gaaaggggaa cgcagaagag gcaaaggcca cgacggactg 1380

taccagggac tcagcaccgc caccaaggac acctatgacg ctcttcacat gcaggccctg 1440

ccgcctcgg 1449

<210> 300
<211> 246
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 300

Gln	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Arg
1				5				10					15		

Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Asn	Tyr
		20					25					30			

Ala	Met	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Gly	Trp	Val
	35					40					45				

Ser	Gly	Ile	Ser	Arg	Ser	Gly	Glu	Asn	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Asp Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Pro Ala His Tyr Tyr Gly Gly Met Asp Val Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
115 120 125

Gly Arg Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser
130 135 140

Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys
145 150 155 160

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Ser Phe Leu Ala Trp Tyr Gln Gln
165 170 175

Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Arg Arg
180 185 190

Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp
195 200 205

Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Ser Ala Val Tyr
210 215 220

Tyr Cys Gln Gln Tyr His Ser Ser Pro Ser Trp Thr Phe Gly Gln Gly
225 230 235 240

Thr Lys Leu Glu Ile Lys
245

<210> 301
<211> 738
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」

<400> 301
caagtgcaac tcgtggaatc tggtggagga ctcgtgcaac ccggaagatc gcttagactg 60

tcgtgtgccg ccagcgggtt cactttctcg aactacgcga tgtcctgggt ccgccaggca 120

cccggaaagg gactcggttg ggtgtccggc atttcccggt ccggcgaaaa tacctactac 180

gccgactccg tgaagggccg cttcaccatc tcaagggaca acagcaaaaa caccctgtac 240

ttgcaaatga actccctgcg ggatgaagat acagccgtgt actattgcgc ccggtcgcct 300

gcccattact acggcggaat ggacgtctgg ggacagggaa ccactgtgac tgtcagcagc 360

gcgtcgggtg gcggcggctc agggggtcgg gcctccgggg ggggagggtc cgacatcgtg 420

ctgacccagt ccccgggaac cctgagcctg agcccgggag agcgcgcgac cctgtcatgc 480

cgggcatccc agagcattag ctcctccttt ctcgcctggt atcagcagaa gcccggacag 540

gccccgaggc tgctgatcta cggcgctagc agaagggcta ccggaatccc agaccggttc 600

tccggctccg gttccgggac cgatttcacc cttactatct cgcgcctgga acctgaggac 660

tccgccgtct actactgcca gcagtaccac tcatccccgt cgtggacgtt cggacagggc 720

accaagctgg agattaag 738

<210> 302
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 302
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Gly Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Ser Arg Ser Gly Glu Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Asp Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Pro Ala His Tyr Tyr Gly Gly Met Asp Val Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 303
<211> 109
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 303
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

Phe Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Arg Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

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

Pro Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Ser Ser Pro
85 90 95

Ser Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 304
<211> 490
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 304
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
20 25 30

Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
35 40 45

Thr Phe Ser Asn Tyr Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
50 55 60

Gly Leu Gly Trp Val Ser Gly Ile Ser Arg Ser Gly Glu Asn Thr Tyr
65 70 75 80

Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser
85 90 95

Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Asp Glu Asp Thr
100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Pro Ala His Tyr Tyr Gly Gly Met
115 120 125

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Gly
130 135 140

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Arg Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile
145 150 155 160

Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg
165 170 175

Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Ser Phe Leu
180 185 190

Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr
195 200 205

Gly Ala Ser Arg Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
210 215 220

Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu
225 230 235 240

Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Ser Ser Pro Ser Trp
245 250 255

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala
260 265 270

Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser
275 280 285

Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr
290 295 300

Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala
305 310 315 320

Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys
325 330 335

Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met
340 345 350

Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe
355 360 365

Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg
370 375 380

Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn
385 390 395 400

Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg
405 410 415

Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro
420 425 430

Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala
435 440 445

Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His
450 455 460

Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp
465 470 475 480

Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485 490

<210> 305
<211> 1470
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」

<400> 305
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

ccccaagtgc aactcgtgga atctggtgga ggactcgtgc aacccggaag atcgcttaga 120

ctgtcgtgtg ccgccagcgg gttcactttc tcgaactacg cgatgtcctg ggtccgccag 180

gcacccggaa agggactcgg ttgggtgtcc ggcatttccc ggtccggcga aaatacctac 240

tacgccgact ccgtgaaggg ccgcttcacc atctcaaggg acaacagcaa aaacaccctg 300

tacttgcaaa tgaactccct gcgggatgaa gatacagccg tgtactattg cgcccggtcg 360

cctgcccatt actacggcgg aatggacgtc tggggacagg gaaccactgt gactgtcagc 420

agcgcgtcgg gtggcggcgg ctcaggggggt cgggcctccg gggggggagg gtccgacatc 480

gtgctgaccc agtccccggg aaccctgagc ctgagcccgg gagagcgcgc gaccctgtca 540

tgccgggcat cccagagcat tagctcctcc tttctcgcct ggtatcagca gaagcccgga 600

caggccccga ggctgctgat ctacggcgct agcagaaggg ctaccggaat cccagaccgg 660

ttctccggct ccggttccgg gaccgatttc acccttacta tctcgcgcct ggaacctgag 720

gactccgccg tctactactg ccagcagtac cactcatccc cgtcgtggac gttcggacag 780

ggcaccaagc tggagattaa gaccactacc ccagcaccga ggccacccac cccggctcct 840

accatcgcct cccagcctct gtccctgcgt ccggaggcat gtagacccgc agctggtggg 900

gccgtgcata cccggggtct tgacttcgcc tgcgatatct acatttgggc ccctctggct 960

ggtacttgcg gggtcctgct gctttcactc gtgatcactc tttactgtaa gcgcggtcgg 1020

aagaagctgc tgtacatctt taagcaaccc ttcatgaggc ctgtgcagac tactcaagag 1080

gaggacggct gttcatgccg gttcccagag gaggaggaag gcggctgcga actgcgcgtg 1140

aaattcagcc gcagcgcaga tgctccagcc tacaagcagg ggcagaacca gctctacaac 1200

gaactcaatc ttggtcggag agaggagtac gacgtgctgg acaagcggag aggacgggac 1260

ccagaaatgg gcgggaagcc gcgcagaaag aatccccaag agggcctgta caacgagctc 1320

caaaaggata agatggcaga agcctatagc gagattggta tgaaagggga acgcagaaga 1380

ggcaaaggcc acgacggact gtaccaggga ctcagcaccg ccaccaagga cacctatgac 1440

gctcttcaca tgcaggccct gccgcctcgg 1470

<210> 306
<211> 244
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 306

Gln	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Arg
1				5				10					15		

Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Asp	Asp	Tyr
			20					25					30		

Ala	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
		35					40					45			

Ser	Gly	Ile	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ser	Ile	Gly	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val
	50					55					60				

Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Lys	Asn	Ser	Leu	Tyr
65					70					75					80

Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Leu	Tyr	Tyr	Cys
				85					90					95	

Ser	Val	His	Ser	Phe	Leu	Ala	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr
				100				105					110		

Val Ser Ser Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Arg Ala Ser Gly
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro
130 135 140

Val Thr Pro Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser
145 150 155 160

Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys
165 170 175

Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala
180 185 190

Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
195 200 205

Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr
210 215 220

Cys Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys
225 230 235 240

Val Glu Ile Lys

<210> 307
<211> 732
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」

<400> 307
caagtgcaac tcgtcgaatc cggtggaggt ctggtccaac ctggtagaag cctgagactg 60

tcgtgtgcgg ccagcggatt cacctttgat gactatgcta tgcactgggt gcggcaggcc 120

ccaggaaagg gcctggaatg ggtgtcggga attagctgga actccgggtc cattggctac 180

gccgactccg tgaagggccg cttcaccatc tcccgcgaca acgcaaagaa ctccctgtac 240

ttgcaaatga actcgctcag ggctgaggat accgcgctgt actactgctc cgtgcattcc 300

ttcctggcct actggggaca gggaactctg gtcaccgtgt cgagcgcctc cggcggcggg 360

ggctcgggtg gacgggcctc gggcggaggg gggtccgaca tcgtgatgac ccagaccccg 420

ctgagcttgc ccgtgactcc cggagagcct gcatccatct cctgccggtc atcccagtcc 480

cttctccact ccaacggata caactacctc gactggtacc tccagaagcc gggacagagc 540

cctcagcttc tgatctacct ggggtcaaat agagcctcag gagtgccgga tcggttcagc 600

ggatctggtt cgggaactga tttcactctg aagatttccc gcgtggaagc cgaggacgtg 660

ggcgtctact actgtatgca ggcgctgcag acccccctata ccttcggcca agggacgaaa 720

gtggagatca ag 732

<210> 308
<211> 115
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 308

Gln	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Arg
1				5				10					15		

Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Asp	Asp	Tyr
		20					25					30			

Ala	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
	35					40					45				

Ser	Gly	Ile	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ser	Ile	Gly	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val
	50				55				60						

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ser Val His Ser Phe Leu Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 309
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 309
Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95

Leu Gln Thr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 310
<211> 488
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 310
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
20 25 30

Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
35 40 45

Thr Phe Asp Asp Tyr Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
50 55 60

Gly Leu Glu Trp Val Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly
65 70 75 80

Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala
85 90 95

Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr
100 105 110

Ala Leu Tyr Tyr Cys Ser Val His Ser Phe Leu Ala Tyr Trp Gly Gln
115 120 125

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
130 135 140

Gly Arg Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Thr
145 150 155 160

Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys
165 170 175

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp
180 185 190

Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu
195 200 205

Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly
210 215 220

Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp
225 230 235 240

Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Tyr Thr Phe
245 250 255

Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg
260 265 270

Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg
275 280 285

Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly
290 295 300

Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr
305 310 315 320

Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg
325 330 335

Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro
340 345 350

Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu
355 360 365

Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala
370 375 380

Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu
385 390 395 400

Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly
405 410 415

Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu
420 425 430

Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser
435 440 445

Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly
450 455 460

Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu
465 470 475 480

His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485

<210> 311
<211> 1464
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」

<400> 311
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

ccccaagtgc aactcgtcga atccggtgga ggtctggtcc aacctggtag aagcctgaga 120

ctgtcgtgtg cggccagcgg attcaccttt gatgactatg ctatgcactg ggtgcggcag 180

gccccaggaa agggcctgga atgggtgtcg ggaattagct ggaactccgg gtccattggc 240

tacgccgact ccgtgaaggg ccgcttcacc atctcccgcg acaacgcaaa gaactccctg 300

tacttgcaaa tgaactcgct cagggctgag gataccgcgc tgtactactg ctccgtgcat 360

tccttcctgg cctactgggg acagggaact ctggtcaccg tgtcgagcgc ctccggcggc 420

gggggctcgg gtggacgggc ctcgggcgga ggggggtccg acatcgtgat gacccagacc 480

ccgctgagct tgcccgtgac tcccggagag cctgcatcca tctcctgccg gtcatcccag 540

tcccttctcc actccaacgg atacaactac ctcgactggt acctccagaa gccgggacag 600

agccctcagc ttctgatcta cctggggtca aatagagcct caggagtgcc ggatcggttc 660

agcggatctg gttcgggaac tgatttcact ctgaagattt cccgcgtgga agccgaggac 720

gtgggcgtct actactgtat gcaggcgctg cagacccccc ataccttcgg ccaagggacg 780

aaagtggaga tcaagaccac taccccagca ccgaggccac ccaccccggc tcctaccatc 840

gcctcccagc ctctgtccct gcgtccggag gcatgtagac ccgcagctgg tggggccgtg 900

catacccggg gtcttgactt cgcctgcgat atctacattt gggcccctct ggctggtact 960

tgcggggtcc tgctgctttc actcgtgatc actctttact gtaagcgcgg tcggaagaag 1020

ctgctgtaca tctttaagca acccttcatg aggcctgtgc agactactca agaggaggac 1080

ggctgttcat gccggttccc agaggaggag gaaggcggct gcgaactgcg cgtgaaattc 1140

agccgcagcg cagatgctcc agcctacaag caggggcaga accagctcta caacgaactc 1200

aatcttggtc ggagagagga gtacgacgtg ctggacaagc ggagaggacg ggacccagaa 1260

atgggcggga agccgcgcag aaagaatccc caagagggcc tgtacaacga gctccaaaag 1320

gataagatgg cagaagccta tagcgagatt ggtatgaaag gggaacgcag aagaggcaaa 1380

ggccacgacg gactgtacca gggactcagc accgccacca aggacaccta tgacgctctt 1440

cacatgcagg ccctgccgcc tcgg 1464

<210> 312

<211> 243
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 312

```
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1               5                  10                  15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Ala Leu Ser Asn His
            20                  25                  30

Gly Met Ser Trp Val Arg Arg Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

Ser Gly Ile Val Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ala Ser Val Lys
    50                  55                  60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Arg Asn Thr Leu Tyr Leu
65                  70                  75                  80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ser
                85                  90                  95

Ala His Gly Gly Glu Ser Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
            100                 105                 110

Val Ser Ser Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Arg Ala Ser Gly
        115                 120                 125

Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser
    130                 135                 140

Val Thr Pro Gly Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser
145                 150                 155                 160

Leu Leu Arg Asn Asp Gly Lys Thr Pro Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys
```

165 170 175

Ala Gly Gln Pro Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Glu Val Ser Asn Arg Phe
180 185 190

Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
195 200 205

Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Ala Tyr Tyr
210 215 220

Cys Met Gln Asn Ile Gln Phe Pro Ser Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu
225 230 235 240

Glu Ile Lys

<210> 313
<211> 729
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」

<400> 313
gaagtgcaat tgttggaatc tggaggagga cttgtgcagc ctggaggatc actgagactt 60

tcgtgtgcgg tgtcaggctt cgccctgagc aaccacggca tgagctgggt gcggagagcc 120

ccggggaagg gtctggaatg ggtgtccggg atcgtctact ccggttcaac ttactacgcc 180

gcaagcgtga agggtcgctt caccatttcc cgcgataact cccggaacac cctgtacctc 240

caaatgaact ccctgcggcc cgaggacacc gccatctact actgttccgc gcatggagga 300

gagtccgatg tctggggaca gggcactacc gtgaccgtgt cgagcgcctc gggggggagga 360

ggctccggcg gtcgcgcctc cgggggggggt ggcagcgaca ttgtgatgac gcagactcca 420

ctctcgctgt ccgtgacccc gggacagccc gcgtccatct cgtgcaagag ctcccagagc 480

ctgctgagga acgacggaaa gactcctctg tattggtacc tccagaaggc tggacagccc 540

ccgcaactgc tcatctacga agtgtcaaat cgcttctccg gggtgccgga tcggttttcc 600

ggctcgggat cgggcaccga cttcaccctg aaaatctcca gggtcgaggc cgaggacgtg 660

ggagcctact actgcatgca aaacatccag ttcccttcct tcggcggcgg cacaaagctg 720

gagattaag 729

<210> 314
<211> 115
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 314
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Ala Leu Ser Asn His
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Arg Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Val Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ala Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Arg Asn Thr Leu Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ser
85 90 95

Ala His Gly Gly Glu Ser Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 315
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 315
Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Asn
20 25 30

Asp Gly Lys Thr Pro Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys Ala Gly Gln Pro
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Glu Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Ala Tyr Tyr Cys Met Gln Asn
85 90 95

Ile Gln Phe Pro Ser Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 316
<211> 487
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 316

```
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1               5                  10                  15

His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu
            20                  25                  30

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe
        35                  40                  45

Ala Leu Ser Asn His Gly Met Ser Trp Val Arg Arg Ala Pro Gly Lys
    50                  55                  60

Gly Leu Glu Trp Val Ser Gly Ile Val Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr
65                  70                  75                  80

Ala Ala Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Arg
                85                  90                  95

Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala
            100                 105                 110

Ile Tyr Tyr Cys Ser Ala His Gly Gly Glu Ser Asp Val Trp Gly Gln
        115                 120                 125

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
    130                 135                 140

Gly Arg Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Thr
145                 150                 155                 160

Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys
                165                 170                 175

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Asn Asp Gly Lys Thr Pro Leu Tyr
            180                 185                 190

Trp Tyr Leu Gln Lys Ala Gly Gln Pro Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Glu
        195                 200                 205
```

Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly
210 215 220

Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp
225 230 235 240

Val Gly Ala Tyr Tyr Cys Met Gln Asn Ile Gln Phe Pro Ser Phe Gly
245 250 255

Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro
260 265 270

Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro
275 280 285

Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu
290 295 300

Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys
305 310 315 320

Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly
325 330 335

Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val
340 345 350

Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu
355 360 365

Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp
370 375 380

Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn
385 390 395 400

Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg
405 410 415

Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly
420 425 430

Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu
435 440 445

Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu
450 455 460

Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His
465 470 475 480

Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485

<210> 317
<211> 1461
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」

<400> 317
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

cccgaagtgc aattgttgga atctggagga ggacttgtgc agcctggagg atcactgaga 120

ctttcgtgtg cggtgtcagg cttcgccctg agcaaccacg gcatgagctg ggtgcggaga 180

gccccgggga agggtctgga atgggtgtcc gggatcgtct actccggttc aacttactac 240

gccgcaagcg tgaagggtcg cttcaccatt tcccgcgata actcccggaa caccctgtac 300

ctccaaatga actccctgcg gcccgaggac accgccatct actactgttc cgcgcatgga 360

ggagagtccg atgtctgggg acagggcact accgtgaccg tgtcgagcgc ctcgggggga 420

ggaggctccg gcggtcgcgc ctccgggggg ggtggcagcg acattgtgat gacgcagact 480

ccactctcgc tgtccgtgac cccgggacag cccgcgtcca tctcgtgcaa gagctcccag 540

agcctgctga ggaacgacgg aaagactcct ctgtattggt acctccagaa ggctggacag 600

cccccgcaac tgctcatcta cgaagtgtca aatcgcttct ccggggtgcc ggatcggttt 660

tccggctcgg gatcgggcac cgacttcacc ctgaaaatct ccagggtcga ggccgaggac 720

gtgggagcct actactgcat gcaaaacatc cagttccctt ccttcggcgg cggcacaaag 780

ctggagatta agaccactac cccagcaccg aggccaccca ccccggctcc taccatcgcc 840

tcccagcctc tgtccctgcg tccggaggca tgtagacccg cagctggtgg ggccgtgcat 900

acccggggtc ttgacttcgc ctgcgatatc tacatttggg cccctctggc tggtacttgc 960

ggggtcctgc tgctttcact cgtgatcact ctttactgta agcgcggtcg gaagaagctg 1020

ctgtacatct ttaagcaacc cttcatgagg cctgtgcaga ctactcaaga ggaggacggc 1080

tgttcatgcc ggttcccaga ggaggaggaa ggcggctgcg aactgcgcgt gaaattcagc 1140

cgcagcgcag atgctccagc ctacaagcag gggcagaacc agctctacaa cgaactcaat 1200

cttggtcgga gagaggagta cgacgtgctg gacaagcgga gaggacggga cccagaaatg 1260

ggcgggaagc cgcgcagaaa gaatccccaa gagggcctgt acaacgagct ccaaaaggat 1320

aagatggcag aagcctatag cgagattggt atgaaagggg aacgcagaag aggcaaaggc 1380

cacgacggac tgtaccaggg actcagcacc gccaccaagg acacctatga cgctcttcac 1440

atgcaggccc tgccgcctcg g 1461

<210> 318
<211> 249
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 318
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Arg Lys Thr Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Asp Asn Phe

20 25 30

Gly Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Pro Lys Asn Asn Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Val Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Pro Tyr Tyr Tyr Gln Ser Tyr Met Asp Val Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
115 120 125

Gly Arg Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Thr
130 135 140

Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys
145 150 155 160

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asn
165 170 175

Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu
180 185 190

Gly Ser Lys Arg Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly
195 200 205

Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu His Ile Thr Arg Val Gly Ala Glu Asp
210 215 220

Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Tyr Thr Phe
225 230 235 240

Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
245

<210> 319
<211> 747
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」

<400> 319
caagtccaac tcgtccagtc cggcgcagaa gtcagaaaaa ccggtgctag cgtgaaagtg 60

tcctgcaagg cctccggcta cattttcgat aacttcggaa tcaactgggt cagacaggcc 120

ccgggccagg ggctggaatg gatgggatgg atcaacccca agaacaacaa caccaactac 180

gcacagaagt tccagggccg cgtgactatc accgccgatg aatcgaccaa taccgcctac 240

atggaggtgt cctccctgcg gtcggaggac actgccgtgt attactgcgc gaggggccca 300

tactactacc aaagctacat ggacgtctgg ggacagggaa ccatggtgac cgtgtcatcc 360

gcctccggtg gtggaggctc cgggggggcgg gcttcaggag gcggaggaag cgatattgtg 420

atgacccaga ctccgcttag cctgcccgtg actcctggag aaccggcctc catttcctgc 480

cggtcctcgc aatcactcct gcattccaac ggttacaact acctgaattg gtacctccag 540

aagcctggcc agtcgccccа gttgctgatc tatctgggct cgaagcgcgc ctccggggtg 600

cctgaccggt ttagcggatc tgggagcggc acggacttca ctctccacat cacccgcgtg 660

ggagcggagg acgtgggagt gtactactgt atgcaggcgc tgcagactcc gtacacattc 720

ggacagggca ccaagctgga gatcaag 747

<210> 320
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 320
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Arg Lys Thr Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Asp Asn Phe
20 25 30

Gly Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Pro Lys Asn Asn Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Val Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Pro Tyr Tyr Tyr Gln Ser Tyr Met Asp Val Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 321
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 321
Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Lys Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu His Ile
65 70 75 80

Thr Arg Val Gly Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95

Leu Gln Thr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 322
<211> 493
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 322
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val
20 25 30

Arg Lys Thr Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr
35 40 45

Ile Phe Asp Asn Phe Gly Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln
50 55 60

Gly Leu Glu Trp Met Gly Trp Ile Asn Pro Lys Asn Asn Asn Thr Asn
65 70 75 80

Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser
85 90 95

Thr Asn Thr Ala Tyr Met Glu Val Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr
100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Pro Tyr Tyr Tyr Gln Ser Tyr Met
115 120 125

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Gly
130 135 140

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Arg Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile
145 150 155 160

Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly Glu Pro
165 170 175

Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly
180 185 190

Tyr Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln
195 200 205

Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Lys Arg Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg
210 215 220

Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu His Ile Thr Arg
225 230 235 240

Val Gly Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala Leu Gln
245 250 255

Thr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Thr Thr
260 265 270

Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln
275 280 285

Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala
290 295 300

Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala
305 310 315 320

Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr
325 330 335

Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln
340 345 350

Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser
355 360 365

Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys
370 375 380

Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln
385 390 395 400

Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu
405 410 415

Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg
420 425 430

Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met
435 440 445

Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly
450 455 460

Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp
465 470 475 480

Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485 490

<210> 323
<211> 1479
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」

<400> 323
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

ccccaagtcc aactcgtcca gtccggcgca gaagtcagaa aaaccggtgc tagcgtgaaa 120

gtgtcctgca aggcctccgg ctacattttc gataacttcg gaatcaactg ggtcagacag 180

gccccgggcc aggggctgga atggatggga tggatcaacc ccaagaacaa caacaccaac 240

tacgcacaga agttccaggg ccgcgtgact atcaccgccg atgaatcgac caataccgcc 300

tacatggagg tgtcctccct gcggtcggag gacactgccg tgtattactg cgcgaggggc 360

ccatactact accaaagcta catggacgtc tggggacagg gaaccatggt gaccgtgtca 420

tccgcctccg gtggtggagg ctccgggggg cgggcttcag gaggcggagg aagcgatatt 480

gtgatgaccc agactccgct tagcctgccc gtgactcctg gagaaccggc ctccatttcc 540

tgccggtcct cgcaatcact cctgcattcc aacggttaca actacctgaa ttggtacctc 600

cagaagcctg gccagtcgcc ccagttgctg atctatctgg gctcgaagcg cgcctccggg 660

gtgcctgacc ggtttagcgg atctgggagc ggcacggact tcactctcca catcacccgc 720

gtgggagcgg aggacgtggg agtgtactac tgtatgcagg cgctgcagac tccgtacaca 780

ttcggacagg gcaccaagct ggagatcaag accactaccc cagcaccgag gccacccacc 840

ccggctccta ccatcgcctc ccagcctctg tccctgcgtc cggaggcatg tagacccgca 900

gctggtgggg ccgtgcatac ccggggtctt gacttcgcct gcgatatcta catttgggcc 960

cctctggctg gtacttgcgg ggtcctgctg ctttcactcg tgatcactct ttactgtaag 1020

cgcggtcgga agaagctgct gtacatcttt aagcaaccct tcatgaggcc tgtgcagact 1080

actcaagagg aggacggctg ttcatgccgg ttcccagagg aggaggaagg cggctgcgaa 1140

ctgcgcgtga aattcagccg cagcgcagat gctccagcct acaagcaggg gcagaaccag 1200

ctctacaacg aactcaatct tggtcggaga gaggagtacg acgtgctgga caagcggaga 1260

ggacgggacc cagaaatggg cgggaagccg cgcagaaaga atccccaaga gggcctgtac 1320

aacgagctcc aaaaggataa gatggcagaa gcctatagcg agattggtat gaaaggggaa 1380

cgcagaagag gcaaaggcca cgacggactg taccagggac tcagcaccgc caccaaggac 1440

acctatgacg ctcttcacat gcaggccctg ccgcctcgg 1479

<210> 324
<211> 246
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 324

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Asp
20 25 30

Ala Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Val Ile Ser Gly Ser Gly Gly Thr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

```
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Lys Leu Asp Ser Ser Gly Tyr Tyr Tyr Ala Arg Gly Pro Arg Tyr
            100                 105                 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Gly Gly Gly
        115                 120                 125

Gly Ser Gly Gly Arg Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Leu
    130                 135                 140

Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr
145                 150                 155                 160

Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr
                165                 170                 175

Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser
            180                 185                 190

Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
        195                 200                 205

Thr His Phe Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu Gln Ser Glu Asp Ser Ala
    210                 215                 220

Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Lys Arg Ala Ser Phe Gly Gln Gly
225                 230                 235                 240

Thr Lys Val Glu Ile Lys
                245
```

<210> 325
<211> 738
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」

<400> 325
caagtgcaac ttcaagaatc aggcggagga ctcgtgcagc ccggaggatc attgcggctc 60

tcgtgcgccg cctcgggctt caccttctcg agcgacgcca tgacctgggt ccgccaggcc 120

ccggggaagg ggctggaatg ggtgtctgtg atttccggct ccgggggaac tacgtactac 180

gccgattccg tgaaaggtcg cttcactatc tcccgggaca acagcaagaa cacccttat 240

ctgcaaatga attccctccg cgccgaggac accgccgtgt actactgcgc caagctggac 300

tcctcgggct actactatgc ccggggtccg agatactggg gacagggaac cctcgtgacc 360

gtgtcctccg cgtccggcgg aggagggtcg ggagggcggg cctccggcgg cggcggttcg 420

gacatccagc tgacccagtc cccatcctca ctgagcgcaa gcgtgggcga cagagtcacc 480

attacatgca gggcgtccca gagcatcagc tcctacctga actggtacca acagaagcct 540

ggaaaggctc ctaagctgtt gatctacggg gcttcgaccc tggcatccgg ggtgcccgcg 600

aggtttagcg gaagcggtag cggcactcac ttcactctga ccattaacag cctccagtcc 660

gaggattcag ccacttacta ctgtcagcag tcctacaagc gggccagctt cggacagggc 720

actaaggtcg agatcaag 738

<210> 326
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 326
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Asp
20 25 30

Ala Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Val Ile Ser Gly Ser Gly Gly Thr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Leu Asp Ser Ser Gly Tyr Tyr Tyr Ala Arg Gly Pro Arg Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 327
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 327
Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr His Phe Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Ser Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Lys Arg Ala Ser
85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 328
<211> 490
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 328
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu
20 25 30

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
35 40 45

Thr Phe Ser Ser Asp Ala Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
50 55 60

Gly Leu Glu Trp Val Ser Val Ile Ser Gly Ser Gly Gly Thr Thr Tyr
65 70 75 80

Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser
85 90 95

Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr
100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Leu Asp Ser Ser Gly Tyr Tyr Tyr Ala
115 120 125

Arg Gly Pro Arg Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
130 135 140

Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Arg Ala Ser Gly Gly Gly Gly
145 150 155 160

Ser Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val
165 170 175

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser
180 185 190

Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
195 200 205

Ile Tyr Gly Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser
210 215 220

Gly Ser Gly Ser Gly Thr His Phe Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu Gln
225 230 235 240

Ser Glu Asp Ser Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Lys Arg Ala
245 250 255

Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala
260 265 270

Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser
275 280 285

Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr
290 295 300

Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala
305 310 315 320

Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys
325 330 335

Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met
340 345 350

Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe
355 360 365

Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg
370 375 380

Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn
385 390 395 400

Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg
405 410 415

Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro
420 425 430

Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala
435 440 445

Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His
450 455 460

Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp
465 470 475 480

Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485 490

<210> 329
<211> 1470
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」

<400> 329
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

ccccaagtgc aacttcaaga atcaggcgga ggactcgtgc agcccggagg atcattgcgg 120

ctctcgtgcg ccgcctcggg cttcaccttc tcgagcgacg ccatgacctg ggtccgccag 180

gccccgggga aggggctgga atgggtgtct gtgatttccg gctccggggg aactacgtac 240

tacgccgatt ccgtgaaagg tcgcttcact atctcccggg acaacagcaa gaacaccctt 300

tatctgcaaa tgaattccct ccgcgccgag gacaccgccg tgtactactg cgccaagctg 360

gactcctcgg gctactacta tgcccggggt ccgagatact ggggacaggg aaccctcgtg 420

accgtgtcct ccgcgtccgg cggaggaggg tcgggagggc gggcctccgg cggcggcggt 480

tcggacatcc agctgaccca gtccccatcc tcactgagcg caagcgtggg cgacagagtc 540

accattacat gcagggcgtc ccagagcatc agctcctacc tgaactggta ccaacagaag 600

cctggaaagg ctcctaagct gttgatctac ggggcttcga ccctggcatc cggggtgccc 660

gcgaggttta gcggaagcgg tagcggcact cacttcactc tgaccattaa cagcctccag 720

tccgaggatt cagccactta ctactgtcag cagtcctaca agcgggccag cttcggacag 780

ggcactaagg tcgagatcaa gaccactacc ccagcaccga ggccacccac cccggctcct 840

accatcgcct cccagcctct gtccctgcgt ccggaggcat gtagacccgc agctggtggg 900

gccgtgcata cccggggtct tgacttcgcc tgcgatatct acatttgggc ccctctggct 960

ggtacttgcg gggtcctgct gctttcactc gtgatcactc tttactgtaa gcgcggtcgg 1020

aagaagctgc tgtacatctt taagcaaccc ttcatgaggc ctgtgcagac tactcaagag 1080

gaggacggct gttcatgccg gttcccagag gaggaggaag gcggctgcga actgcgcgtg 1140

aaattcagcc gcagcgcaga tgctccagcc tacaagcagg ggcagaacca gctctacaac 1200

gaactcaatc ttggtcggag agaggagtac gacgtgctgg acaagcggag aggacgggac 1260

ccagaaatgg gcgggaagcc gcgcagaaag aatccccaag agggcctgta caacgagctc 1320

caaaaggata agatggcaga agcctatagc gagattggta tgaaagggga acgcagaaga 1380

ggcaaaggcc acgacggact gtaccaggga ctcagcaccg ccaccaagga cacctatgac 1440

gctcttcaca tgcaggccct gccgcctcgg 1470

<210> 330
<211> 247
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 330

```
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1               5                  10                  15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Asn Tyr
            20                  25                  30

Gly Ile Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Trp Ile Ser Ala Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
    50                  55                  60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asn Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Gly Pro Tyr Tyr Tyr Tyr Met Asp Val Trp Gly Lys Gly Thr
            100                 105                 110

Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Arg
        115                 120                 125

Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu
```

130 135 140

Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser
145 150 155 160

Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr Val Asp Trp Tyr
165 170 175

Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser
180 185 190

Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
195 200 205

Thr Asp Phe Lys Leu Gln Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly
210 215 220

Ile Tyr Tyr Cys Met Gln Gly Arg Gln Phe Pro Tyr Ser Phe Gly Gln
225 230 235 240

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
245

<210> 331
<211> 741
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」

<400> 331
caagtccaac tggtccagag cggtgcagaa gtgaagaagc ccggagcgag cgtgaaagtg 60

tcctgcaagg cttccgggta caccttctcc aactacggca tcacttgggt gcgccaggcc 120

ccgggacagg gcctggaatg gatggggtgg atttccgcgt acaacggcaa tacgaactac 180

gctcagaagt tccagggtag agtgaccatg actaggaaca cctccatttc caccgcctac 240

atggaactgt cctccctgcg gagcgaggac accgccgtgt actattgcgc ccggggacca 300

tactactact acatggatgt ctgggggaag gggactatgg tcaccgtgtc atccgcctcg 360

ggaggcggcg gatcaggagg acgcgcctct ggtggtggag gatcggagat cgtgatgacc 420

cagagccctc tctccttgcc cgtgactcct ggggagcccg catccatttc atgccggagc 480

tcccagtcac ttctctactc caacggctat aactacgtgg attggtacct ccaaaagccg 540

ggccagagcc cgcagctgct gatctacctg ggctcgaaca gggccagcgg agtgcctgac 600

cggttctccg ggtcgggaag cgggaccgac ttcaagctgc aaatctcgag agtggaggcc 660

gaggacgtgg gaatctacta ctgtatgcag ggccgccagt ttccgtactc gttcggacag 720

ggcaccaaag tggaaatcaa g 741

<210> 332
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 332
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Asn Tyr
20 25 30

Gly Ile Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Ser Ala Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asn Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Pro Tyr Tyr Tyr Tyr Met Asp Val Trp Gly Lys Gly Thr
100 105 110

Met Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 333
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 333
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
20 25 30

Asn Gly Tyr Asn Tyr Val Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Lys Leu Gln Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Ile Tyr Tyr Cys Met Gln Gly
85 90 95

Arg Gln Phe Pro Tyr Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 334
<211> 491

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 334

```
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1               5                  10                  15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val
            20                  25                  30

Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr
        35                  40                  45

Thr Phe Ser Asn Tyr Gly Ile Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln
    50                  55                  60

Gly Leu Glu Trp Met Gly Trp Ile Ser Ala Tyr Asn Gly Asn Thr Asn
65                  70                  75                  80

Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asn Thr Ser
                85                  90                  95

Ile Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr
            100                 105                 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Pro Tyr Tyr Tyr Tyr Met Asp Val
        115                 120                 125

Trp Gly Lys Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Gly Gly Gly
    130                 135                 140

Gly Ser Gly Gly Arg Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Met
145                 150                 155                 160

Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly Glu Pro Ala Ser
                165                 170                 175
```

```
Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Asn Gly Tyr Asn
            180                 185                 190

Tyr Val Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu
        195                 200                 205

Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
    210                 215                 220

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Lys Leu Gln Ile Ser Arg Val Glu
225                 230                 235                 240

Ala Glu Asp Val Gly Ile Tyr Tyr Cys Met Gln Gly Arg Gln Phe Pro
                245                 250                 255

Tyr Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro
            260                 265                 270

Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu
        275                 280                 285

Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His
    290                 295                 300

Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu
305                 310                 315                 320

Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr
                325                 330                 335

Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe
            340                 345                 350

Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg
        355                 360                 365
```

Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser
370 375 380

Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr
385 390 395 400

Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys
405 410 415

Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn
420 425 430

Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu
435 440 445

Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly
450 455 460

His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr
465 470 475 480

Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485 490

<210> 335
<211> 1473
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」

<400> 335
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

ccccaagtcc aactggtcca gagcggtgca gaagtgaaga agcccggagc gagcgtgaaa 120

gtgtcctgca aggcttccgg gtacaccttc tccaactacg gcatcacttg ggtgcgccag 180

gccccgggac agggcctgga atggatgggg tggatttccg cgtacaacgg caatacgaac 240

tacgctcaga agttccaggg tagagtgacc atgactagga acacctccat ttccaccgcc 300

tacatggaac tgtcctccct gcggagcgag gacaccgccg tgtactattg cgcccgggga 360

ccatactact actacatgga tgtctggggg aaggggacta tggtcaccgt gtcatccgcc 420

tcgggaggcg gcggatcagg aggacgcgcc tctggtggtg gaggatcgga gatcgtgatg 480

acccagagcc ctctctcctt gcccgtgact cctggggagc ccgcatccat ttcatgccgg 540

agctcccagt cacttctcta ctccaacggc tataactacg tggattggta cctccaaaag 600

ccgggccaga gcccgcagct gctgatctac ctgggctcga acagggccag cggagtgcct 660

gaccggttct ccgggtcggg aagcgggacc gacttcaagc tgcaaatctc gagagtggag 720

gccgaggacg tgggaatcta ctactgtatg cagggccgcc agtttccgta ctcgttcgga 780

cagggcacca aagtggaaat caagaccact accccagcac cgaggccacc caccccggct 840

cctaccatcg cctcccagcc tctgtccctg cgtccggagg catgtagacc cgcagctggt 900

ggggccgtgc atacccgggg tcttgacttc gcctgcgata tctacatttg ggcccctctg 960

gctggtactt gcggggtcct gctgctttca ctcgtgatca ctctttactg taagcgcggt 1020

cggaagaagc tgctgtacat ctttaagcaa cccttcatga ggcctgtgca gactactcaa 1080

gaggaggacg gctgttcatg ccggttccca gaggaggagg aaggcggctg cgaactgcgc 1140

gtgaaattca gccgcagcgc agatgctcca gcctacaagc aggggcagaa ccagctctac 1200

aacgaactca atcttggtcg gagagaggag tacgacgtgc tggacaagcg gagaggacgg 1260

gacccagaaa tgggcgggaa gccgcgcaga aagaatcccc aagagggcct gtacaacgag 1320

ctccaaaagg ataagatggc agaagcctat agcgagattg gtatgaaagg ggaacgcaga 1380

agaggcaaag gccacgacgg actgtaccag ggactcagca ccgccaccaa ggacacctat 1440

gacgctcttc acatgcaggc cctgccgcct cgg 1473

<210> 336
<211> 238
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source

<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 336

```
Glu Val Gln Leu Leu Glu Thr Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1               5                  10                  15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Ala Leu Ser Asn His
            20                  25                  30

Gly Met Ser Trp Val Arg Arg Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

Ser Gly Ile Val Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ala Ser Val Lys
    50                  55                  60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Arg Asn Thr Leu Tyr Leu
65                  70                  75                  80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ser
                85                  90                  95

Ala His Gly Gly Glu Ser Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
            100                 105                 110

Val Ser Ser Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Arg Ala Ser Gly
        115                 120                 125

Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser
    130                 135                 140

Val Ser Pro Gly Glu Ser Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser
145                 150                 155                 160

Val Ser Ser Asn Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
                165                 170                 175

Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Ser Gly Ile Pro Asp
            180                 185                 190
```

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
195 200 205

Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly
210 215 220

Ser Ser Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
225 230 235

<210> 337
<211> 714
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」

<400> 337
gaagtgcaat tgctcgaaac tggaggaggt ctggtgcaac ctggaggatc acttcgcctg 60

tcctgcgccg tgtcgggctt tgccctgtcc aaccatggaa tgagctgggt ccgccgcgcg 120

ccggggaagg gcctcgaatg ggtgtccggc atcgtctact ccggctccac ctactacgcc 180

gcgtccgtga agggccggtt cacgatttca cgggacaact cgcggaacac cctgtacctc 240

caaatgaatt cccttcggcc ggaggatact gccatctact actgctccgc ccacggtggc 300

gaatccgacg tctggggcca gggaaccacc gtgaccgtgt ccagcgcgtc cgggggagga 360

ggaagcgggg gtagagcatc gggtggaggc ggatcagaga tcgtgctgac ccagtccccc 420

gccaccttga gcgtgtcacc aggagagtcc gccaccctgt catgccgcgc cagccagtcc 480

gtgtcctcca acctggcttg gtaccagcag aagccggggc aggcccctag actcctgatc 540

tatggggcgt cgacccgggc atctggaatt cccgataggt tcagcggatc gggctcgggc 600

actgacttca ctctgaccat ctcctcgctg caagccgagg acgtggctgt gtactactgt 660

cagcagtacg gaagctccct gactttcggt ggcgggacca aagtcgagat taag 714

<210> 338
<211> 115

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 338
Glu Val Gln Leu Leu Glu Thr Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Ala Leu Ser Asn His
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Arg Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Val Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ala Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Arg Asn Thr Leu Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ser
85 90 95

Ala His Gly Gly Glu Ser Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 339
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 339

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

Glu Ser Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala
65 70 75 80

Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Leu Thr
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 340
<211> 482
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 340
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln Leu Leu Glu Thr Gly Gly Gly Leu
20 25 30

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe
35 40 45

Ala Leu Ser Asn His Gly Met Ser Trp Val Arg Arg Ala Pro Gly Lys
50 55 60

Gly Leu Glu Trp Val Ser Gly Ile Val Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr
65 70 75 80

Ala Ala Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Arg
85 90 95

Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala
100 105 110

Ile Tyr Tyr Cys Ser Ala His Gly Gly Glu Ser Asp Val Trp Gly Gln
115 120 125

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
130 135 140

Gly Arg Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser
145 150 155 160

Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu Ser Ala Thr Leu Ser Cys
165 170 175

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys
180 185 190

Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala
195 200 205

Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
210 215 220

Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr
225 230 235 240

Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val
245 250 255

Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro
260 265 270

Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro
275 280 285

Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp
290 295 300

Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu
305 310 315 320

Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu
325 330 335

Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu
340 345 350

Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys
355 360 365

Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys
370 375 380

Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu
385 390 395 400

Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly
405 410 415

Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu
420 425 430

Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly
435 440 445

Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser
450 455 460

Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro
465 470 475 480

Pro Arg

<210> 341
<211> 1446
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」

<400> 341
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

cccgaagtgc aattgctcga aactggagga ggtctggtgc aacctggagg atcacttcgc 120

ctgtcctgcg ccgtgtcggg ctttgccctg tccaaccatg gaatgagctg ggtccgccgc 180

gcgccgggga agggcctcga atgggtgtcc ggcatcgtct actccggctc cacctactac 240

gccgcgtccg tgaagggccg gttcacgatt tcacgggaca actcgcggaa caccctgtac 300

ctccaaatga attcccttcg gccggaggat actgccatct actactgctc cgcccacggt 360

ggcgaatccg acgtctgggg ccagggaacc accgtgaccg tgtccagcgc gtccgggggga 420

ggaggaagcg ggggtagagc atcgggtgga ggcggatcag agatcgtgct gacccagtcc 480

cccgccacct tgagcgtgtc accaggagag tccgccaccc tgtcatgccg cgccagccag 540

tccgtgtcct ccaacctggc ttggtaccag cagaagccgg ggcaggcccc tagactcctg 600

atctatgggg cgtcgacccg ggcatctgga attcccgata ggttcagcgg atcgggctcg 660

ggcactgact tcactctgac catctcctcg ctgcaagccg aggacgtggc tgtgtactac 720

tgtcagcagt acggaagctc cctgactttc ggtggcggga ccaaagtcga gattaagacc 780

actaccccag caccgaggcc acccaccccg gctcctacca tcgcctccca gcctctgtcc 840

ctgcgtccgg aggcatgtag acccgcagct ggtggggccg tgcatacccg gggtcttgac 900

ttcgcctgcg atatctacat ttgggcccct ctggctggta cttgcggggt cctgctgctt 960

tcactcgtga tcactcttta ctgtaagcgc ggtcggaaga agctgctgta catctttaag 1020

caacccttca tgaggcctgt gcagactact caagaggagg acggctgttc atgccggttc 1080

ccagaggagg aggaaggcgg ctgcgaactg cgcgtgaaat tcagccgcag cgcagatgct 1140

ccagcctaca agcaggggca gaaccagctc tacaacgaac tcaatcttgg tcggagagag 1200

gagtacgacg tgctggacaa gcggagagga cgggacccag aaatgggcgg gaagccgcgc 1260

agaaagaatc cccaagaggg cctgtacaac gagctccaaa aggataagat ggcagaagcc 1320

tatagcgaga ttggtatgaa aggggaacgc agaagaggca aaggccacga cggactgtac 1380

cagggactca gcaccgccac caaggacacc tatgacgctc ttcacatgca ggccctgccg 1440

cctcgg 1446

<210> 342
<211> 239
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 342

```
Glu Val Gln Leu Val Glu Thr Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1               5                  10                  15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Ala Leu Ser Asn His
            20                  25                  30

Gly Met Ser Trp Val Arg Arg Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

Ser Gly Ile Val Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ala Ser Val Lys
    50                  55                  60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Arg Asn Thr Leu Tyr Leu
```

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ser
85 90 95

Ala His Gly Gly Glu Ser Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Arg Ala Ser Gly
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser
130 135 140

Val Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser
145 150 155 160

Val Ser Ser Lys Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
165 170 175

Arg Leu Leu Met Tyr Gly Ala Ser Ile Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp
180 185 190

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser
195 200 205

Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly
210 215 220

Ser Ser Ser Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
225 230 235

<210> 343
<211> 717
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source

<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」

<400> 343
gaagtgcaat tggtggaaac tggaggagga cttgtgcaac ctggaggatc attgagactg 60

agctgcgcag tgtcgggatt cgccctgagc aaccatggaa tgtcctgggt cagaagggcc 120

cctggaaaag gcctcgaatg ggtgtcaggg atcgtgtact ccggttccac ttactacgcc 180

gcctccgtga aggggcgctt cactatctca cgggataact cccgcaatac cctgtacctc 240

caaatgaaca gcctgcggcc ggaggatacc gccatctact actgttccgc ccacggtgga 300

gagtctgacg tctggggcca gggaactacc gtgaccgtgt cctccgcgtc cggcggtgga 360

gggagcggcg gccgcgccag cggcggcgga ggctccgaga tcgtgatgac ccagagcccc 420

gctactctgt cggtgtcgcc cggagaaagg gcgaccctgt cctgccgggc gtcgcagtcc 480

gtgagcagca agctggcttg gtaccagcag aagccgggcc aggcaccacg cctgcttatg 540

tacggtgcct ccattcgggc caccggaatc ccggaccggt tctcggggtc ggggtccggt 600

accgagttca cactgaccat ttcctcgctc gagcccgagg actttgccgt ctattactgc 660

cagcagtacg gctcctcctc atggacgttc ggccagggga ccaaggtcga aatcaag 717

<210> 344
<211> 115
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 344
Glu Val Gln Leu Val Glu Thr Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Ala Leu Ser Asn His
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Arg Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Val Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ala Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Arg Asn Thr Leu Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ser
85 90 95

Ala His Gly Gly Glu Ser Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 345
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 345
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Lys
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Met
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Ile Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Ser Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 346
<211> 483
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 346
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln Leu Val Glu Thr Gly Gly Gly Leu
20 25 30

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe
35 40 45

Ala Leu Ser Asn His Gly Met Ser Trp Val Arg Arg Ala Pro Gly Lys
50 55 60

Gly Leu Glu Trp Val Ser Gly Ile Val Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr
65 70 75 80

Ala Ala Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Arg
85 90 95

Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala
100 105 110

Ile Tyr Tyr Cys Ser Ala His Gly Gly Glu Ser Asp Val Trp Gly Gln
115 120 125

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
130 135 140

Gly Arg Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Met Thr Gln Ser
145 150 155 160

Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys
165 170 175

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Lys Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys
180 185 190

Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Met Tyr Gly Ala Ser Ile Arg Ala
195 200 205

Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe
210 215 220

Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr
225 230 235 240

Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Ser Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys
245 250 255

Val Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala
260 265 270

Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg
275 280 285

Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys
290 295 300

Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu
305 310 315 320

Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu
325 330 335

Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln
340 345 350

Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly
355 360 365

Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr
370 375 380

Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg
385 390 395 400

Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met
405 410 415

Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu
420 425 430

Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys
435 440 445

Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu
450 455 460

Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu
465 470 475 480

Pro Pro Arg

<210> 347
<211> 1449
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」

<400> 347

atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

cccgaagtgc aattggtgga aactggagga ggacttgtgc aacctggagg atcattgaga 120

ctgagctgcg cagtgtcggg attcgccctg agcaaccatg gaatgtcctg ggtcagaagg 180

gcccctggaa aaggcctcga atgggtgtca gggatcgtgt actccggttc cacttactac 240

gccgcctccg tgaaggggcg cttcactatc tcacgggata actcccgcaa taccctgtac 300

ctccaaatga acagcctgcg gccggaggat accgccatct actactgttc cgcccacggt 360

ggagagtctg acgtctgggg ccagggaact accgtgaccg tgtcctccgc gtccggcggt 420

ggagggagcg gcggccgcgc cagcggcggc ggaggctccg agatcgtgat gacccagagc 480

cccgctactc tgtcggtgtc gcccggagaa agggcgaccc tgtcctgccg ggcgtcgcag 540

tccgtgagca gcaagctggc ttggtaccag cagaagccgg gccaggcacc acgcctgctt 600

atgtacggtg cctccattcg ggccaccgga atcccggacc ggttctcggg gtcggggtcc 660

ggtaccgagt tcacactgac catttcctcg ctcgagcccg aggactttgc cgtctattac 720

tgccagcagt acggctcctc ctcatggacg ttcggccagg ggaccaaggt cgaaatcaag 780

accactaccc cagcaccgag gccacccacc ccggctccta ccatcgcctc ccagcctctg 840

tccctgcgtc cggaggcatg tagacccgca gctggtgggg ccgtgcatac ccggggtctt 900

gacttcgcct gcgatatcta catttgggcc cctctggctg gtacttgcgg ggtcctgctg 960

ctttcactcg tgatcactct ttactgtaag cgcggtcgga agaagctgct gtacatcttt 1020

aagcaaccct tcatgaggcc tgtgcagact actcaagagg aggacggctg ttcatgccgg 1080

ttcccagagg aggaggaagg cggctgcgaa ctgcgcgtga aattcagccg cagcgcagat 1140

gctccagcct acaagcaggg gcagaaccag ctctacaacg aactcaatct tggtcggaga 1200

gaggagtacg acgtgctgga caagcggaga ggacgggacc cagaaatggg cgggaagccg 1260

cgcagaaaga atccccaaga gggcctgtac aacgagctcc aaaaggataa gatggcagaa 1320

gcctatagcg agattggtat gaaaggggaa cgcagaagag gcaaaggcca cgacggactg 1380

taccagggac tcagcaccgc caccaaggac acctatgacg ctcttcacat gcaggccctg 1440

ccgcctcgg 1449

<210> 348
<211> 241
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 348
Glu Val Gln Leu Val Glu Thr Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Ala Leu Ser Asn His
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Arg Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Val Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ala Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Arg Asn Thr Leu Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ser
85 90 95

Ala His Gly Gly Glu Ser Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Arg Ala Ser Gly
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser
130 135 140

Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser

145 150 155 160

Val Gly Ser Thr Asn Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
165 170 175

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro
180 185 190

Asp Arg Phe Ser Gly Gly Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile
195 200 205

Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr
210 215 220

Gly Ser Ser Pro Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
225 230 235 240

Lys

<210> 349
<211> 723
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」

<400> 349
gaagtgcaat tggtggagac tggaggagga gtggtgcaac ctggaggaag cctgagactg 60

tcatgcgcgg tgtcgggctt cgccctctcc aaccacggaa tgtcctgggt ccgccgggcc 120

cctgggaaag gacttgaatg ggtgtccggc atcgtgtact cgggttccac ctactacgcg 180

gcctcagtga agggccggtt tactattagc cgcgacaact ccagaaacac actgtacctc 240

caaatgaact cgctgcggcc ggaagatacc gctatctact actgctccgc ccatgggggа 300

gagtcggacg tctggggaca gggcaccact gtcactgtgt ccagcgcttc cggcggtggt 360

ggaagcgggg gacgggcctc aggaggcggt ggcagcgaga ttgtgctgac ccagtccccc 420

gggaccctga gcctgtcccc gggagaaagg gccaccctct cctgtcgggc atcccagtcc 480

gtggggtcta ctaaccttgc atggtaccag cagaagcccg gccaggcccc tcgcctgctg 540

atctacgacg cgtccaatag agccaccggc atcccggatc gcttcagcgg aggcggatcg 600

ggcaccgact tcaccctcac catttcaagg ctggaaccgg aggacttcgc cgtgtactac 660

tgccagcagt atggttcgtc cccaccctgg acgttcggcc aggggactaa ggtcgagatc 720

aag 723

<210> 350
<211> 115
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 350
Glu Val Gln Leu Val Glu Thr Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Ala Leu Ser Asn His
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Arg Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Val Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ala Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Arg Asn Thr Leu Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ser
85 90 95

Ala His Gly Gly Glu Ser Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 351
<211> 109
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 351
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Thr
20 25 30

Asn Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

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

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro
85 90 95

Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 352
<211> 485
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 352

```
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1               5                  10                  15

His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln Leu Val Glu Thr Gly Gly Gly Val
            20                  25                  30

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe
        35                  40                  45

Ala Leu Ser Asn His Gly Met Ser Trp Val Arg Arg Ala Pro Gly Lys
    50                  55                  60

Gly Leu Glu Trp Val Ser Gly Ile Val Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr
65                  70                  75                  80

Ala Ala Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Arg
                85                  90                  95

Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala
            100                 105                 110

Ile Tyr Tyr Cys Ser Ala His Gly Gly Glu Ser Asp Val Trp Gly Gln
        115                 120                 125

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
    130                 135                 140

Gly Arg Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser
145                 150                 155                 160

Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys
                165                 170                 175

Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Thr Asn Leu Ala Trp Tyr Gln Gln
            180                 185                 190
```

Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asn Arg
195 200 205

Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Gly Gly Ser Gly Thr Asp
210 215 220

Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr
225 230 235 240

Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly
245 250 255

Thr Lys Val Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr
260 265 270

Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala
275 280 285

Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe
290 295 300

Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val
305 310 315 320

Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys
325 330 335

Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr
340 345 350

Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu
355 360 365

Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro
370 375 380

Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly
385 390 395 400

Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro
405 410 415

Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr
420 425 430

Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly
435 440 445

Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln
450 455 460

Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln
465 470 475 480

Ala Leu Pro Pro Arg
485

<210> 353
<211> 1455
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」

<400> 353
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

cccgaagtgc aattggtgga gactggagga ggagtggtgc aacctggagg aagcctgaga 120

ctgtcatgcg cggtgtcggg cttcgccctc tccaaccacg gaatgtcctg ggtccgccgg 180

gcccctggga aaggacttga atgggtgtcc ggcatcgtgt actcgggttc cacctactac 240

gcggcctcag tgaagggccg gtttactatt agccgcgaca actccagaaa cacactgtac 300

ctccaaatga actcgctgcg gccggaagat accgctatct actactgctc cgcccatggg 360

ggagagtcgg acgtctgggg acagggcacc actgtcactg tgtccagcgc ttccggcggt 420

ggtggaagcg ggggacgggc ctcaggaggc ggtggcagcg agattgtgct gacccagtcc 480

cccgggaccc tgagcctgtc cccgggagaa agggccaccc tctcctgtcg ggcatcccag 540

tccgtggggt ctactaacct tgcatggtac cagcagaagc ccggccaggc ccctcgcctg 600

ctgatctacg acgcgtccaa tagagccacc ggcatcccgg atcgcttcag cggaggcgga 660

tcgggcaccg acttcaccct caccatttca aggctggaac cggaggactt cgccgtgtac 720

tactgccagc agtatggttc gtccccaccc tggacgttcg gccaggggac taaggtcgag 780

atcaagacca ctaccccagc accgaggcca cccaccccgg ctcctaccat cgcctcccag 840

cctctgtccc tgcgtccgga ggcatgtaga cccgcagctg gtggggccgt gcatacccgg 900

ggtcttgact tcgcctgcga tatctacatt tgggcccctc tggctggtac ttgcggggtc 960

ctgctgcttt cactcgtgat cactctttac tgtaagcgcg gtcggaagaa gctgctgtac 1020

atctttaagc aacccttcat gaggcctgtg cagactactc aagaggagga cggctgttca 1080

tgccggttcc cagaggagga ggaaggcggc tgcgaactgc gcgtgaaatt cagccgcagc 1140

gcagatgctc cagcctacaa gcaggggcag aaccagctct acaacgaact caatcttggt 1200

cggagagagg agtacgacgt gctggacaag cggagaggac gggacccaga aatgggcggg 1260

aagccgcgca gaaagaatcc ccaagagggc ctgtacaacg agctccaaaa ggataagatg 1320

gcagaagcct atagcgagat tggtatgaaa ggggaacgca gaagaggcaa aggccacgac 1380

ggactgtacc agggactcag caccgccacc aaggacacct atgacgctct tcacatgcag 1440

gccctgccgc ctcgg 1455

<210> 354
<211> 239
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 354
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Ser Gly Asp Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Arg Ala
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser
130 135 140

Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser
145 150 155 160

Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys
165 170 175

Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val
180 185 190

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
195 200 205

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln
210 215 220

Ser Tyr Thr Leu Ala Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
225 230 235

<210> 355
<211> 717
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」

<400> 355
caagtgcaac tcgtggaatc tggtggagga ctcgtgaaac ctggaggatc attgagactg 60

tcatgcgcgg cctcgggatt cacgttctcc gattactaca tgagctggat tcgccaggct 120

ccggggaagg gactggaatg ggtgtcctac atttcctcat ccggctccac catctactac 180

gcggactccg tgaaggggag attcaccatt agccgcgata acgccaagaa cagcctgtac 240

cttcagatga actccctgcg ggctgaagat actgccgtct actactgcgc aagggagagc 300

ggagatggga tggacgtctg gggacagggt accactgtga ccgtgtcgtc ggcctccggc 360

ggaggggggtt cgggtggaag ggccagcggc ggcggaggca gcgacatcca gatgacccag 420

tccccctcat cgctgtccgc ctccgtgggc gaccgcgtca ccatcacatg ccgggcctca 480

cagtcgatct cctcctacct caattggtat cagcagaagc ccggaaaggc ccctaagctt 540

ctgatctacg cagcgtcctc cctgcaatcc ggggtcccat ctcggttctc cggctcgggc 600

agcggtaccg acttcactct gaccatctcg agcctgcagc cggaggactt cgccacttac 660

tactgtcagc aaagctacac cctcgcgttt ggccagggca ccaaagtgga catcaag 717

<210> 356
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 356
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Ser Gly Asp Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 357
<211> 105
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 357
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Thr Leu Ala Phe
85 90 95

Gly Gln Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105

<210> 358
<211> 483
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 358
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
20 25 30

Val Lys Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
35 40 45

Thr Phe Ser Asp Tyr Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys
50 55 60

```
Gly Leu Glu Trp Val Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr
65                  70                  75                  80

Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala
                85                  90                  95

Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr
            100                 105                 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Ser Gly Asp Gly Met Asp Val Trp
        115                 120                 125

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Gly Gly Gly Gly
    130                 135                 140

Ser Gly Gly Arg Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr
145                 150                 155                 160

Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile
                165                 170                 175

Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln
            180                 185                 190

Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser
        195                 200                 205

Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
    210                 215                 220

Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr
225                 230                 235                 240

Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Thr Leu Ala Phe Gly Gln Gly Thr Lys
                245                 250                 255

Val Asp Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala
            260                 265                 270
```

Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg
275 280 285

Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys
290 295 300

Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu
305 310 315 320

Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu
325 330 335

Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln
340 345 350

Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly
355 360 365

Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr
370 375 380

Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg
385 390 395 400

Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met
405 410 415

Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu
420 425 430

Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys
435 440 445

Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu
450 455 460

Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu
465 470 475 480

Pro Pro Arg

<210> 359
<211> 1449
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」

<400> 359
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

ccccaagtgc aactcgtgga atctggtgga ggactcgtga aacctggagg atcattgaga 120

ctgtcatgcg cggcctcggg attcacgttc tccgattact acatgagctg gattcgccag 180

gctccgggga agggactgga atgggtgtcc tacatttcct catccggctc caccatctac 240

tacgcggact ccgtgaaggg gagattcacc attagccgcg ataacgccaa gaacagcctg 300

taccttcaga tgaactccct gcgggctgaa gatactgccg tctactactg cgcaagggag 360

agcggagatg ggatggacgt ctggggacag ggtaccactg tgaccgtgtc gtcggcctcc 420

ggcggagggg gttcgggtgg aagggccagc ggcggcggag gcagcgacat ccagatgacc 480

cagtcccccc catcgctgtc cgcctccgtg ggcgaccgcg tcaccatcac atgccgggcc 540

tcacagtcga tctcctccta cctcaattgg tatcagcaga agcccggaaa ggcccctaag 600

cttctgatct acgcagcgtc ctccctgcaa tccggggtcc catctcggtt ctccggctcg 660

ggcagcggta ccgacttcac tctgaccatc tcgagcctgc agccggagga cttcgccact 720

tactactgtc agcaaagcta caccctcgcg tttggccagg gcaccaaagt ggacatcaag 780

accactaccc cagcaccgag gccacccacc ccggctccta ccatcgcctc ccagcctctg 840

tccctgcgtc cggaggcatg tagacccgca gctggtgggg ccgtgcatac ccggggtctt 900

gacttcgcct gcgatatcta catttgggcc cctctggctg gtacttgcgg ggtcctgctg 960

ctttcactcg tgatcactct ttactgtaag cgcggtcgga agaagctgct gtacatcttt 1020

aagcaaccct tcatgaggcc tgtgcagact actcaagagg aggacggctg ttcatgccgg 1080

ttcccagagg aggaggaagg cggctgcgaa ctgcgcgtga aattcagccg cagcgcagat 1140

gctccagcct acaagcaggg gcagaaccag ctctacaacg aactcaatct tggtcggaga 1200

gaggagtacg acgtgctgga caagcggaga ggacgggacc cagaaatggg cgggaagccg 1260

cgcagaaaga atccccaaga gggcctgtac aacgagctcc aaaaggataa gatggcagaa 1320

gcctatagcg agattggtat gaaaggggaa cgcagaagag gcaaaggcca cgacggactg 1380

taccagggac tcagcaccgc caccaaggac acctatgacg ctcttcacat gcaggccctg 1440

ccgcctcgg 1449

<210> 360
<211> 246
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 360
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Asn Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Ser Thr Met Val Arg Glu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Arg Ala
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Leu Ser
130 135 140

Leu Pro Val Thr Leu Gly Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser
145 150 155 160

Glu Ser Leu Val His Asn Ser Gly Lys Thr Tyr Leu Asn Trp Phe His
165 170 175

Gln Arg Pro Gly Gln Ser Pro Arg Arg Leu Ile Tyr Glu Val Ser Asn
180 185 190

Arg Asp Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr
195 200 205

Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val
210 215 220

Tyr Tyr Cys Met Gln Gly Thr His Trp Pro Gly Thr Phe Gly Gln Gly
225 230 235 240

Thr Lys Leu Glu Ile Lys
245

<210> 361
<211> 738
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source

<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」

<400> 361
caagtgcaac tggtgcaaag cggaggagga ttggtcaaac ccggaggaag cctgagactg 60

tcatgcgcgg cctctggatt caccttctcc gattactaca tgtcatggat cagacaggcc 120

ccggggaagg gcctcgaatg ggtgtcctac atctcgtcct ccgggaacac catctactac 180

gccgacagcg tgaagggccg ctttaccatt tcccgcgaca acgcaaagaa ctcgctgtac 240

cttcagatga attccctgcg ggctgaagat accgcggtgt actattgcgc ccggtccact 300

atggtccggg aggactactg gggacagggc acactcgtga ccgtgtccag cgcgagcggg 360

ggtggaggca gcggtggacg cgcctccggc ggcggcggtt cagacatcgt gctgactcag 420

tcgcccctgt cgctgccggt caccctgggc caaccggcct caattagctg caagtcctcg 480

gagagcctgg tgcacaactc aggaaagact tacctgaact ggttccatca gcggcctgga 540

cagtccccac ggaggctcat ctatgaagtg tccaacaggg attcgggggt gcccgaccgc 600

ttcactggct ccgggtccgg caccgacttc accttgaaaa tctccagagt ggaagccgag 660

gacgtgggcg tgtactactg tatgcagggt acccactggc ctggaacctt tggacaagga 720

actaagctcg agattaag 738

<210> 362
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 362
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Asn Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Thr Met Val Arg Glu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 363
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 363
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Glu Ser Leu Val His Asn
20 25 30

Ser Gly Lys Thr Tyr Leu Asn Trp Phe His Gln Arg Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Arg Arg Leu Ile Tyr Glu Val Ser Asn Arg Asp Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gly
85 90 95

Thr His Trp Pro Gly Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 364
<211> 490
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 364
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu
20 25 30

Val Lys Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
35 40 45

Thr Phe Ser Asp Tyr Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys
50 55 60

Gly Leu Glu Trp Val Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Asn Thr Ile Tyr
65 70 75 80

Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala
85 90 95

Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr
100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Thr Met Val Arg Glu Asp Tyr Trp
115 120 125

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Gly Gly Gly Gly
130 135 140

Ser Gly Gly Arg Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Leu Thr
145 150 155 160

Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly Gln Pro Ala Ser Ile
165 170 175

Ser Cys Lys Ser Ser Glu Ser Leu Val His Asn Ser Gly Lys Thr Tyr
180 185 190

Leu Asn Trp Phe His Gln Arg Pro Gly Gln Ser Pro Arg Arg Leu Ile
195 200 205

Tyr Glu Val Ser Asn Arg Asp Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
210 215 220

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala
225 230 235 240

Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gly Thr His Trp Pro Gly
245 250 255

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala
260 265 270

Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser
275 280 285

Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr
290 295 300

Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala
305 310 315 320

Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys
325 330 335

Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met
340 345 350

Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe
355 360 365

Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg
370 375 380

Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn
385 390 395 400

Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg
405 410 415

Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro
420 425 430

Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala
435 440 445

Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His
450 455 460

Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp
465 470 475 480

Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485 490

<210> 365
<211> 1470
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」

<400> 365
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

ccccaagtgc aactggtgca aagcggagga ggattggtca aacccggagg aagcctgaga 120

ctgtcatgcg cggcctctgg attcaccttc tccgattact acatgtcatg gatcagacag 180

gccccgggga agggcctcga atgggtgtcc tacatctcgt cctccgggaa caccatctac 240

tacgccgaca gcgtgaaggg ccgctttacc atttcccgcg acaacgcaaa gaactcgctg 300

taccttcaga tgaattccct gcgggctgaa gataccgcgg tgtactattg cgcccggtcc 360

actatggtcc gggaggacta ctggggacag ggcacactcg tgaccgtgtc cagcgcgagc 420

gggggtggag gcagcggtgg acgcgcctcc ggcggcggcg gttcagacat cgtgctgact 480

cagtcgcccc tgtcgctgcc ggtcaccctg ggccaaccgg cctcaattag ctgcaagtcc 540

tcggagagcc tggtgcacaa ctcaggaaag acttacctga actggttcca tcagcggcct 600

ggacagtccc cacggaggct catctatgaa gtgtccaaca gggattcggg ggtgccccgac 660

cgcttcactg gctccgggtc cggcaccgac ttcaccttga aaatctccag agtggaagcc 720

gaggacgtgg gcgtgtacta ctgtatgcag ggtacccact ggcctggaac ctttggacaa 780

ggaactaagc tcgagattaa gaccactacc ccagcaccga ggccacccac cccggctcct 840

accatcgcct cccagcctct gtccctgcgt ccggaggcat gtagacccgc agctggtggg 900

gccgtgcata cccggggtct tgacttcgcc tgcgatatct acatttgggc ccctctggct 960

ggtacttgcg gggtcctgct gctttcactc gtgatcactc tttactgtaa gcgcggtcgg 1020

aagaagctgc tgtacatctt taagcaaccc ttcatgaggc ctgtgcagac tactcaagag 1080

gaggacggct gttcatgccg gttcccagag gaggaggaag gcggctgcga actgcgcgtg 1140

aaattcagcc gcagcgcaga tgctccagcc tacaagcagg ggcagaacca gctctacaac 1200

gaactcaatc ttggtcggag agaggagtac gacgtgctgg acaagcggag aggacgggac 1260

ccagaaatgg gcgggaagcc gcgcagaaag aatccccaag agggcctgta caacgagctc 1320

caaaaggata agatggcaga agcctatagc gagattggta tgaaaggggа acgcagaaga 1380

ggcaaaggcc acgacggact gtaccaggga ctcagcaccg ccaccaagga cacctatgac 1440

gctcttcaca tgcaggccct gccgcctcgg 1470

<210> 366
<211> 239
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 366

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Ala Leu Ser Asn His
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Arg Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Val Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ala Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Arg Asn Thr Leu Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ser
85 90 95

Ala His Gly Gly Glu Ser Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Arg Ala Ser Gly
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Asp Ile Arg Leu Thr Gln Ser Pro Ser Pro Leu Ser
130 135 140

Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Glu Asp
145 150 155 160

Ile Asn Lys Phe Leu Asn Trp Tyr His Gln Thr Pro Gly Lys Ala Pro
165 170 175

Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Thr Leu Gln Thr Gly Val Pro Ser
180 185 190

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn
195 200 205

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Gly Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Glu
210 215 220

Ser Leu Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
225 230 235

<210> 367
<211> 717
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」

<400> 367
caagtgcaac tcgtggaatc tggtggagga ctcgtgcaac ccggtggaag ccttaggctg 60

tcgtgcgccg tcagcgggtt tgctctgagc aaccatggaa tgtcctgggt ccgccgggca 120

ccgggaaaag ggctggaatg ggtgtccggc atcgtgtaca gcgggtcaac ctattacgcc 180

gcgtccgtga agggcagatt cactatctca agagacaaca gccggaacac cctgtacttg 240

caaatgaatt ccctgcgccc cgaggacacc gccatctact actgctccgc ccacggagga 300

gagtcggacg tgtggggcca gggaacgact gtgactgtgt ccagcgcatc aggagggggt 360

ggttcgggcg gccgggcctc ggggggagga ggttccgaca ttcggctgac ccagtccccg 420

tccccactgt cggcctccgt cggcgaccgc gtgaccatca cttgtcaggc gtccgaggac 480

attaacaagt tcctgaactg gtaccaccag acccctggaa aggcccccaa gctgctgatc 540

tacgatgcct cgacccttca aactggagtg cctagccggt tctccgggtc cggctccggc 600

actgatttca ctctgaccat caactcattg cagccggaag atatcgggac ctactattgc 660

cagcagtacg aatccctccc gctcacattc ggcgggggaa ccaaggtcga gattaag 717

<210> 368
<211> 115
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 368
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Ala Leu Ser Asn His
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Arg Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Val Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ala Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Arg Asn Thr Leu Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ser
85 90 95

Ala His Gly Gly Glu Ser Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 369
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 369
Asp Ile Arg Leu Thr Gln Ser Pro Ser Pro Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Glu Asp Ile Asn Lys Phe
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr His Gln Thr Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Thr Leu Gln Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Ile Gly Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Glu Ser Leu Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 370
<211> 483
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 370

```
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1               5                  10                  15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
            20                  25                  30

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe
        35                  40                  45

Ala Leu Ser Asn His Gly Met Ser Trp Val Arg Arg Ala Pro Gly Lys
    50                  55                  60

Gly Leu Glu Trp Val Ser Gly Ile Val Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr
65                  70                  75                  80

Ala Ala Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Arg
                85                  90                  95

Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala
            100                 105                 110

Ile Tyr Tyr Cys Ser Ala His Gly Gly Glu Ser Asp Val Trp Gly Gln
        115                 120                 125

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
    130                 135                 140

Gly Arg Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Arg Leu Thr Gln Ser
145                 150                 155                 160

Pro Ser Pro Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
                165                 170                 175

Gln Ala Ser Glu Asp Ile Asn Lys Phe Leu Asn Trp Tyr His Gln Thr
            180                 185                 190

Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Thr Leu Gln
        195                 200                 205
```

Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
210 215 220

Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Gly Thr Tyr Tyr
225 230 235 240

Cys Gln Gln Tyr Glu Ser Leu Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys
245 250 255

Val Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala
260 265 270

Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg
275 280 285

Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys
290 295 300

Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu
305 310 315 320

Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu
325 330 335

Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln
340 345 350

Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly
355 360 365

Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr
370 375 380

Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg
385 390 395 400

Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met
405 410 415

Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu
420 425 430

Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys
435 440 445

Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu
450 455 460

Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu
465 470 475 480

Pro Pro Arg

<210> 371
<211> 1449
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」

<400> 371
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

ccccaagtgc aactcgtgga atctggtgga ggactcgtgc aacccggtgg aagccttagg 120

ctgtcgtgcg ccgtcagcgg gtttgctctg agcaaccatg gaatgtcctg ggtccgccgg 180

gcaccgggaa aagggctgga atgggtgtcc ggcatcgtgt acagcgggtc aacctattac 240

gccgcgtccg tgaagggcag attcactatc tcaagagaca acagccggaa caccctgtac 300

ttgcaaatga attccctgcg ccccgaggac accgccatct actactgctc cgcccacgga 360

ggagagtcgg acgtgtgggg ccagggaacg actgtgactg tgtccagcgc atcaggaggg 420

ggtggttcgg gcggccgggc ctcgggggga ggaggttccg acattcggct gacccagtcc 480

ccgtccccac tgtcggcctc cgtcggcgac cgcgtgacca tcacttgtca ggcgtccgag 540

gacattaaca agttcctgaa ctggtaccac cagacccctg gaaaggcccc caagctgctg 600

atctacgatg cctcgaccct tcaaactgga gtgcctagcc ggttctccgg gtccggctcc 660

ggcactgatt tcactctgac catcaactca ttgcagccgg aagatatcgg gacctactat 720

tgccagcagt acgaatccct cccgctcaca ttcggcgggg gaaccaaggt cgagattaag 780

accactaccc cagcaccgag gccacccacc ccggctccta ccatcgcctc ccagcctctg 840

tccctgcgtc cggaggcatg tagacccgca gctggtgggg ccgtgcatac ccggggtctt 900

gacttcgcct gcgatatcta catttgggcc cctctggctg gtacttgcgg ggtcctgctg 960

ctttcactcg tgatcactct ttactgtaag cgcggtcgga agaagctgct gtacatcttt 1020

aagcaaccct tcatgaggcc tgtgcagact actcaagagg aggacggctg ttcatgccgg 1080

ttcccagagg aggaggaagg cggctgcgaa ctgcgcgtga aattcagccg cagcgcagat 1140

gctccagcct acaagcaggg gcagaaccag ctctacaacg aactcaatct tggtcggaga 1200

gaggagtacg acgtgctgga caagcggaga ggacgggacc cagaaatggg cgggaagccg 1260

cgcagaaaga atccccaaga gggcctgtac aacgagctcc aaaaggataa gatggcagaa 1320

gcctatagcg agattggtat gaaaggggaa cgcagaagag gcaaaggcca cgacggactg 1380

taccagggac tcagcaccgc caccaaggac acctatgacg ctcttcacat gcaggccctg 1440

ccgcctcgg 1449

<210> 372
<211> 240
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 372
Glu Val Gln Leu Val Glu Thr Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Ala Leu Ser Asn His

20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Arg Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Val Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ala Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Arg Asn Thr Leu Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ser
85 90 95

Ala His Gly Gly Glu Ser Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Arg Ala Ser Gly
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Glu Thr Thr Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser
130 135 140

Val Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser
145 150 155 160

Val Gly Ser Asn Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Gly Pro
165 170 175

Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala
180 185 190

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser
195 200 205

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn
210 215 220

Asp Trp Leu Pro Val Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
225 230 235 240

<210> 373
<211> 720
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」

<400> 373
gaagtgcaat tggtggaaac tggaggagga cttgtgcaac ctggaggatc attgcggctc 60

tcatgcgctg tctccggctt cgccctgtca aatcacggga tgtcgtgggt cagacgggcc 120

ccgggaaagg gtctggaatg ggtgtcgggg attgtgtaca gcggctccac ctactacgcc 180

gcttcggtca agggccgctt cactatttca cgggacaaca gccgcaacac cctctatctg 240

caaatgaact ctctccgccc ggaggatacc gccatctact actgctccgc acacggcggc 300

gaatccgacg tgtggggaca gggaaccact gtcaccgtgt cgtccgcatc cggtggcgga 360

ggatcgggtg gccgggcctc cgggggcggc ggcagcgaga ctaccctgac ccagtccccc 420

gccactctgt ccgtgagccc gggagagaga gccaccctta gctgccgggc cagccagagc 480

gtgggctcca acctggcctg gtaccagcag aagccaggac agggtcccag gctgctgatc 540

tacggagcct ccactcgcgc gaccggcatc cccgcgaggt tctccgggtc gggttccggg 600

accgagttca ccctgaccat ctcctccctc caaccggagg acttcgcggt gtactactgt 660

cagcagtaca acgattggct gcccgtgaca tttggacagg ggacgaaggt ggaaatcaaa 720

<210> 374
<211> 115
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 374

Glu Val Gln Leu Val Glu Thr Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Ala Leu Ser Asn His
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Arg Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Val Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ala Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Arg Asn Thr Leu Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ser
85 90 95

Ala His Gly Gly Glu Ser Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 375
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 375
Glu Thr Thr Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Asn
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Gly Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Asp Trp Leu Pro
85 90 95

Val Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 376
<211> 484
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 376
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln Leu Val Glu Thr Gly Gly Gly Leu
20 25 30

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe
35 40 45

Ala Leu Ser Asn His Gly Met Ser Trp Val Arg Arg Ala Pro Gly Lys
50 55 60

Gly Leu Glu Trp Val Ser Gly Ile Val Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr
65 70 75 80

```
Ala Ala Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Arg
                85                  90                  95

Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala
            100                 105                 110

Ile Tyr Tyr Cys Ser Ala His Gly Gly Glu Ser Asp Val Trp Gly Gln
        115                 120                 125

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
    130                 135                 140

Gly Arg Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Thr Thr Leu Thr Gln Ser
145                 150                 155                 160

Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys
                165                 170                 175

Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Asn Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys
            180                 185                 190

Pro Gly Gln Gly Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala
        195                 200                 205

Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe
    210                 215                 220

Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr
225                 230                 235                 240

Cys Gln Gln Tyr Asn Asp Trp Leu Pro Val Thr Phe Gly Gln Gly Thr
                245                 250                 255

Lys Val Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro
            260                 265                 270

Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys
        275                 280                 285
```

Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala
290 295 300

Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu
305 310 315 320

Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys
325 330 335

Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr
340 345 350

Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly
355 360 365

Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala
370 375 380

Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg
385 390 395 400

Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu
405 410 415

Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn
420 425 430

Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met
435 440 445

Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly
450 455 460

Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala
465 470 475 480

Leu Pro Pro Arg

<210> 377
<211> 1452
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」

<400> 377
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

cccgaagtgc aattggtgga aactggagga ggacttgtgc aacctggagg atcattgcgg 120

ctctcatgcg ctgtctccgg cttcgccctg tcaaatcacg ggatgtcgtg ggtcagacgg 180

gccccgggaa agggtctgga atgggtgtcg gggattgtgt acagcggctc cacctactac 240

gccgcttcgg tcaagggccg cttcactatt tcacgggaca acagccgcaa caccctctat 300

ctgcaaatga actctctccg cccggaggat accgccatct actactgctc cgcacacggc 360

ggcgaatccg acgtgtgggg acagggaacc actgtcaccg tgtcgtccgc atccggtggc 420

ggaggatcgg gtggccgggc ctccgggggc ggcggcagcg agactaccct gacccagtcc 480

cctgccactc tgtccgtgag cccgggagag agagccaccc ttagctgccg ggccagccag 540

agcgtgggct ccaacctggc ctggtaccag cagaagccag gacagggtcc caggctgctg 600

atctacggag cctccactcg cgcgaccggc atccccgcga ggttctccgg gtcgggttcc 660

gggaccgagt tcaccctgac catctcctcc ctccaaccgg aggacttcgc ggtgtactac 720

tgtcagcagt acaacgattg gctgcccgtg acatttggac aggggacgaa ggtggaaatc 780

aaaaccacta ccccagcacc gaggccaccc accccggctc ctaccatcgc ctcccagcct 840

ctgtccctgc gtccggaggc atgtagaccc gcagctggtg gggccgtgca tacccggggt 900

cttgacttcg cctgcgatat ctacatttgg gcccctctgg ctggtacttg cggggtcctg 960

ctgctttcac tcgtgatcac tctttactgt aagcgcggtc ggaagaagct gctgtacatc 1020

tttaagcaac ccttcatgag gcctgtgcag actactcaag aggaggacgg ctgttcatgc 1080

cggttcccag aggaggagga aggcggctgc gaactgcgcg tgaaattcag ccgcagcgca 1140

gatgctccag cctacaagca ggggcagaac cagctctaca acgaactcaa tcttggtcgg 1200

agagaggagt acgacgtgct ggacaagcgg agaggacggg acccagaaat gggcgggaag 1260

ccgcgcagaa agaatcccca agagggcctg tacaacgagc tccaaaagga taagatggca 1320

gaagcctata gcgagattgg tatgaaaggg gaacgcagaa gaggcaaagg ccacgacgga 1380

ctgtaccagg gactcagcac cgccaccaag gacacctatg acgctcttca catgcaggcc 1440

ctgccgcctc gg 1452

<210> 378
<211> 241
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 378
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Ala Leu Ser Asn His
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Arg Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Val Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ala Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Arg Asn Thr Leu Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ser
85 90 95

Ala His Gly Gly Glu Ser Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr

100 105 110

Val Ser Ser Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Arg Ala Ser Gly
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser
130 135 140

Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser
145 150 155 160

Ile Gly Ser Ser Ser Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
165 170 175

Pro Arg Leu Leu Met Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Ser Gly Ile Pro
180 185 190

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile
195 200 205

Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr
210 215 220

Ala Gly Ser Pro Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
225 230 235 240

Lys

<210> 379
<211> 723
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」

<400> 379
gaagtgcaat tggtggaatc tggtggagga cttgtgcaac ctggaggatc actgagactg 60

tcatgcgcgg tgtccggttt tgccctgagc aatcatggga tgtcgtgggt ccggcgcgcc 120

cccggaaagg gtctggaatg ggtgtcgggt atcgtctact ccgggagcac ttactacgcc 180

gcgagcgtga agggccgctt caccatttcc cgcgataact cccgcaacac cctgtacttg 240

caaatgaact cgctccggcc tgaggacact gccatctact actgctccgc acacggagga 300

gaatccgacg tgtggggcca gggaactacc gtgaccgtca gcagcgcctc cggcggcggg 360

ggctcaggcg gacgggctag cggcggcggt ggctccgaga tcgtgctgac ccagtcgcct 420

ggcactctct cgctgagccc cggggaaagg gcaaccctgt cctgtcgggc cagccagtcc 480

attggatcat cctccctcgc ctggtatcag cagaaaccgg gacaggctcc gcggctgctt 540

atgtatgggg ccagctcaag agcctccggc attcccgacc ggttctccgg gtccggttcc 600

ggcaccgatt tcaccctgac tatctcgagg ctggagccag aggacttcgc cgtgtactac 660

tgccagcagt acgcggggtc cccgccgttc acgttcggac agggaaccaa ggtcgagatc 720

aag 723

<210> 380
<211> 115
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 380
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Ala Leu Ser Asn His
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Arg Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Val Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ala Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Arg Asn Thr Leu Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ser
85 90 95

Ala His Gly Gly Glu Ser Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 381
<211> 109
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 381
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Ser Ser
20 25 30

Ser Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Met Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

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

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ala Gly Ser Pro
85 90 95

Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 382
<211> 485
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 382
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
20 25 30

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe
35 40 45

Ala Leu Ser Asn His Gly Met Ser Trp Val Arg Arg Ala Pro Gly Lys
50 55 60

Gly Leu Glu Trp Val Ser Gly Ile Val Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr
65 70 75 80

Ala Ala Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Arg
85 90 95

Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala
100 105 110

Ile Tyr Tyr Cys Ser Ala His Gly Gly Glu Ser Asp Val Trp Gly Gln
115 120 125

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
130 135 140

Gly Arg Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser
145 150 155 160

Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys
165 170 175

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Ser Ser Ser Leu Ala Trp Tyr Gln Gln
180 185 190

Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Met Tyr Gly Ala Ser Ser Arg
195 200 205

Ala Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp
210 215 220

Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr
225 230 235 240

Tyr Cys Gln Gln Tyr Ala Gly Ser Pro Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly
245 250 255

Thr Lys Val Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr
260 265 270

Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala
275 280 285

Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe
290 295 300

Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val
305 310 315 320

Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys
325 330 335

Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr
340 345 350

Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu
355 360 365

Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro
370 375 380

Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly
385 390 395 400

Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro
405 410 415

Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr
420 425 430

Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly
435 440 445

Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln
450 455 460

Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln
465 470 475 480

Ala Leu Pro Pro Arg
485

<210> 383
<211> 1455
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」

<400> 383

atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

cccgaagtgc aattggtgga atctggtgga ggacttgtgc aacctggagg atcactgaga 120

ctgtcatgcg cggtgtccgg ttttgccctg agcaatcatg ggatgtcgtg ggtccggcgc 180

gccccggaaa agggtctgga atgggtgtcg ggtatcgtct actccgggag cacttactac 240

gccgcgagcg tgaagggccg cttcaccatt tcccgcgata actcccgcaa caccctgtac 300

ttgcaaatga actcgctccg gcctgaggac actgccatct actactgctc cgcacacgga 360

ggagaatccg acgtgtgggg ccagggaact accgtgaccg tcagcagcgc ctccggcggc 420

gggggctcag gcggacgggc tagcggcggc ggtggctccg agatcgtgct gacccagtcg 480

cctggcactc tctcgctgag ccccggggaa agggcaaccc tgtcctgtcg ggccagccag 540

tccattggat catcctccct cgcctggtat cagcagaaac cgggacaggc tccgcggctg 600

cttatgtatg gggccagctc aagagcctcc ggcattcccg accggttctc cgggtccggt 660

tccggcaccg atttcaccct gactatctcg aggctggagc cagaggactt cgccgtgtac 720

tactgccagc agtacgcggg gtccccgccg ttcacgttcg gacagggaac caaggtcgag 780

atcaagacca ctaccccagc accgaggcca cccaccccgg ctcctaccat cgcctcccag 840

cctctgtccc tgcgtccgga ggcatgtaga cccgcagctg gtggggccgt gcatacccgg 900

ggtcttgact tcgcctgcga tatctacatt tgggcccctc tggctggtac ttgcggggtc 960

ctgctgcttt cactcgtgat cactctttac tgtaagcgcg gtcggaagaa gctgctgtac 1020

atctttaagc aacccttcat gaggcctgtg cagactactc aagaggagga cggctgttca 1080

tgccggttcc cagaggagga ggaaggcggc tgcgaactgc gcgtgaaatt cagccgcagc 1140

gcagatgctc cagcctacaa gcaggggcag aaccagctct acaacgaact caatcttggt 1200

cggagagagg agtacgacgt gctggacaag cggagaggac gggacccaga aatgggcggg 1260

aagccgcgca gaaagaatcc ccaagagggc ctgtacaacg agctccaaaa ggataagatg 1320

gcagaagcct atagcgagat tggtatgaaa ggggaacgca gaagaggcaa aggccacgac 1380

ggactgtacc agggactcag caccgccacc aaggacacct atgacgctct tcacatgcag 1440

gccctgccgc ctcgg 1455

<210> 384
<211> 243
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 384
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

Tyr Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Ala Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg His Trp Gln Glu Trp Pro Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Thr Thr Leu Thr Gln Ser Pro
130 135 140

Ala Phe Met Ser Ala Thr Pro Gly Asp Lys Val Ile Ile Ser Cys Lys
145 150 155 160

Ala Ser Gln Asp Ile Asp Asp Ala Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
165 170 175

Gly Glu Ala Pro Leu Phe Ile Ile Gln Ser Ala Thr Ser Pro Val Pro
180 185 190

Gly Ile Pro Pro Arg Phe Ser Gly Ser Gly Phe Gly Thr Asp Phe Ser
195 200 205

Leu Thr Ile Asn Asn Ile Glu Ser Glu Asp Ala Ala Tyr Tyr Phe Cys
210 215 220

Leu Gln His Asp Asn Phe Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu
225 230 235 240

Glu Ile Lys

<210> 385
<211> 729
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」

<400> 385
caagtgcagc ttcaggaaag cggaccgggc ctggtcaagc catccgaaac tctctccctg 60

acttgcactg tgtctggcgg ttccatctca tcgtcgtact actactgggg ctggattagg 120

cagccgcccg gaaagggact ggagtggatc ggaagcatct actattccgg ctcggcgtac 180

tacaacccta gcctcaagtc gagagtgacc atctccgtgg atacctccaa gaaccagttt 240

tccctgcgcc tgagctccgt gaccgccgct gacaccgccg tgtactactg tgctcggcat 300

tggcaggaat ggcccgatgc cttcgacatt tggggccagg gcactatggt cactgtgtca 360

tccgggggtg gaggcagcgg gggaggaggg tccgggggggg gaggttcaga gacaaccttg 420

acccagtcac ccgcattcat gtccgccact ccgggagaca aggtcatcat ctcgtgcaaa 480

gcgtcccagg atatcgacga tgccatgaat tggtaccagc agaagcctgg cgaagcgccg 540

ctgttcatta tccaatccgc aacctcgccc gtgcctggaa tcccaccgcg gttcagcggc 600

agcggtttcg gaaccgactt ttccctgacc attaacaaca ttgagtccga ggacgccgcc 660

tactacttct gcctgcaaca cgacaacttc cctctcacgt tcggccaggg aaccaagctg 720

gaaatcaag 729

<210> 386
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 386
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

Tyr Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Ala Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg His Trp Gln Glu Trp Pro Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 387
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 387
Glu Thr Thr Leu Thr Gln Ser Pro Ala Phe Met Ser Ala Thr Pro Gly
1 5 10 15

Asp Lys Val Ile Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asp Asp Ala
20 25 30

Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Glu Ala Pro Leu Phe Ile Ile
35 40 45

Gln Ser Ala Thr Ser Pro Val Pro Gly Ile Pro Pro Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Phe Gly Thr Asp Phe Ser Leu Thr Ile Asn Asn Ile Glu Ser
65 70 75 80

Glu Asp Ala Ala Tyr Tyr Phe Cys Leu Gln His Asp Asn Phe Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 388
<211> 487
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 388

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu
20 25 30

Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly
35 40 45

Ser Ile Ser Ser Ser Tyr Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro
50 55 60

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Ala
65 70 75 80

Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr
85 90 95

Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp
100 105 110

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg His Trp Gln Glu Trp Pro Asp Ala
115 120 125

Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly
130 135 140

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Thr Thr
145 150 155 160

Leu Thr Gln Ser Pro Ala Phe Met Ser Ala Thr Pro Gly Asp Lys Val
165 170 175

Ile Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asp Asp Ala Met Asn Trp
180 185 190

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Glu Ala Pro Leu Phe Ile Ile Gln Ser Ala
195 200 205

Thr Ser Pro Val Pro Gly Ile Pro Pro Arg Phe Ser Gly Ser Gly Phe
210 215 220

Gly Thr Asp Phe Ser Leu Thr Ile Asn Asn Ile Glu Ser Glu Asp Ala
225 230 235 240

Ala Tyr Tyr Phe Cys Leu Gln His Asp Asn Phe Pro Leu Thr Phe Gly
245 250 255

Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro
260 265 270

Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro
275 280 285

Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu
290 295 300

Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys
305 310 315 320

Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly
325 330 335

Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val
340 345 350

Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu
355 360 365

Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp
370 375 380

Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn
385 390 395 400

Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg
405 410 415

Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly
420 425 430

Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu
435 440 445

Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu
450 455 460

Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His
465 470 475 480

Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485

<210> 389
<211> 1461
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」

<400> 389
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

ccccaagtgc agcttcagga aagcggaccg ggcctggtca agccatccga aactctctcc 120

ctgacttgca ctgtgtctgg cggttccatc tcatcgtcgt actactactg gggctggatt 180

aggcagccgc ccggaaaggg actggagtgg atcggaagca tctactattc cggctcggcg 240

tactacaacc ctagcctcaa gtcgagagtg accatctccg tggatacctc caagaaccag 300

ttttccctgc gcctgagctc cgtgaccgcc gctgacaccg ccgtgtacta ctgtgctcgg 360

cattggcagg aatggcccga tgccttcgac atttggggcc agggcactat ggtcactgtg 420

tcatccgggg gtggaggcag cgggggagga gggtccgggg ggggaggttc agagacaacc 480

ttgacccagt cacccgcatt catgtccgcc actccgggag acaaggtcat catctcgtgc 540

aaagcgtccc aggatatcga cgatgccatg aattggtacc agcagaagcc tggcgaagcg 600

ccgctgttca ttatccaatc cgcaacctcg cccgtgcctg gaatcccacc gcggttcagc 660

ggcagcggtt tcggaaccga cttttccctg accattaaca acattgagtc cgaggacgcc 720

gcctactact tctgcctgca acacgacaac ttccctctca cgttcggcca gggaaccaag 780

ctggaaatca agaccactac cccagcaccg aggccaccca ccccggctcc taccatcgcc 840

tcccagcctc tgtccctgcg tccggaggca tgtagacccg cagctggtgg ggccgtgcat 900

acccggggtc ttgacttcgc ctgcgatatc tacatttggg cccctctggc tggtacttgc 960

ggggtcctgc tgctttcact cgtgatcact ctttactgta agcgcggtcg gaagaagctg 1020

ctgtacatct ttaagcaacc cttcatgagg cctgtgcaga ctactcaaga ggaggacggc 1080

tgttcatgcc ggttcccaga ggaggaggaa ggcggctgcg aactgcgcgt gaaattcagc 1140

cgcagcgcag atgctccagc ctacaagcag gggcagaacc agctctacaa cgaactcaat 1200

cttggtcgga gagaggagta cgacgtgctg gacaagcgga gaggacggga cccagaaatg 1260

ggcgggaagc cgcgcagaaa gaatccccaa gagggcctgt acaacgagct ccaaaaggat 1320

aagatggcag aagcctatag cgagattggt atgaaagggg aacgcagaag aggcaaaggc 1380

cacgacggac tgtaccaggg actcagcacc gccaccaagg acacctatga cgctcttcac 1440

atgcaggccc tgccgcctcg g 1461

<210> 390
<211> 244
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 390
Val Asn Leu Arg Glu Ser Gly Pro Ala Leu Val Lys Pro Thr Gln Thr
1 5 10 15

Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Arg Thr Ser Gly
20 25 30

Met Cys Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu Trp
35 40 45

Leu Ala Arg Ile Asp Trp Asp Glu Asp Lys Phe Tyr Ser Thr Ser Leu
50 55 60

Lys Thr Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Asp Asn Gln Val Val
65 70 75 80

Leu Arg Met Thr Asn Met Asp Pro Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Gly Ala Gly Gly Thr Ser Ala Thr Ala Phe Asp Ile Trp
100 105 110

Gly Pro Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser
130 135 140

Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
145 150 155 160

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Tyr Asn Asn Leu Ala Trp Phe Gln Leu Lys
165 170 175

Pro Gly Ser Ala Pro Arg Ser Leu Met Tyr Ala Ala Asn Lys Ser Gln
180 185 190

Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Ala Ser Gly Thr Asp Phe
195 200 205

Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr

210 215 220

Cys Gln His Tyr Tyr Arg Phe Pro Tyr Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys
225 230 235 240

Leu Glu Ile Lys

<210> 391
<211> 735
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」

<400> 391
caagtcaatc tgcgcgaatc cggccccgcc ttggtcaagc ctacccagac cctcactctg 60

acctgtactt tctccggctt ctccctgcgg acttccggga tgtgcgtgtc ctggatcaga 120

cagcctccgg gaaaggccct ggagtggctc gctcgcattg actgggatga ggacaagttc 180

tactccacct cactcaagac caggctgacc atcagcaaag atacctctga caaccaagtg 240

gtgctccgca tgaccaacat ggacccagcc gacactgcca cttactactg cgcgaggagc 300

ggagcgggcg gaacctccgc caccgccttc gatatttggg gcccgggtac catggtcacc 360

gtgtcaagcg gaggaggggg gtccgggggc ggcggttccg ggggaggcgg atcggacatt 420

cagatgactc agtcaccatc gtccctgagc gctagcgtgg gcgacagagt gacaatcact 480

tgccgggcat cccaggacat ctataacaac cttgcgtggt tccagctgaa gcctggttcc 540

gcaccgcggt cacttatgta cgccgccaac aagagccagt cgggagtgcc gtcccggttt 600

tccggttcgg cctcgggaac tgacttcacc ctgacgatct ccagcctgca acccgaggat 660

ttcgccacct actactgcca gcactactac cgctttccct actcgttcgg acagggaacc 720

aagctggaaa tcaag 735

<210> 392
<211> 123

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 392
Gln Val Asn Leu Arg Glu Ser Gly Pro Ala Leu Val Lys Pro Thr Gln
1 5 10 15

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Arg Thr Ser
20 25 30

Gly Met Cys Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu
35 40 45

Trp Leu Ala Arg Ile Asp Trp Asp Glu Asp Lys Phe Tyr Ser Thr Ser
50 55 60

Leu Lys Thr Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Asp Asn Gln Val
65 70 75 80

Val Leu Arg Met Thr Asn Met Asp Pro Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Ser Gly Ala Gly Gly Thr Ser Ala Thr Ala Phe Asp Ile
100 105 110

Trp Gly Pro Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 393
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 393

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Tyr Asn Asn
20 25 30

Leu Ala Trp Phe Gln Leu Lys Pro Gly Ser Ala Pro Arg Ser Leu Met
35 40 45

Tyr Ala Ala Asn Lys Ser Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Ala Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Tyr Arg Phe Pro Tyr
85 90 95

Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 394
<211> 489
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 394
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Asn Leu Arg Glu Ser Gly Pro Ala Leu
20 25 30

Val Lys Pro Thr Gln Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe
35 40 45

```
Ser Leu Arg Thr Ser Gly Met Cys Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro
    50                  55                  60

Gly Lys Ala Leu Glu Trp Leu Ala Arg Ile Asp Trp Asp Glu Asp Lys
65                  70                  75                  80

Phe Tyr Ser Thr Ser Leu Lys Thr Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr
                85                  90                  95

Ser Asp Asn Gln Val Val Leu Arg Met Thr Asn Met Asp Pro Ala Asp
            100                 105                 110

Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Gly Ala Gly Gly Thr Ser Ala
        115                 120                 125

Thr Ala Phe Asp Ile Trp Gly Pro Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
    130                 135                 140

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp
145                 150                 155                 160

Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
                165                 170                 175

Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Tyr Asn Asn Leu
            180                 185                 190

Ala Trp Phe Gln Leu Lys Pro Gly Ser Ala Pro Arg Ser Leu Met Tyr
        195                 200                 205

Ala Ala Asn Lys Ser Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
    210                 215                 220

Ala Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu
225                 230                 235                 240

Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Tyr Arg Phe Pro Tyr Ser
                245                 250                 255
```

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro
260 265 270

Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu
275 280 285

Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg
290 295 300

Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly
305 310 315 320

Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys
325 330 335

Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg
340 345 350

Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro
355 360 365

Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser
370 375 380

Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu
385 390 395 400

Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg
405 410 415

Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln
420 425 430

Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr
435 440 445

Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp
450 455 460

Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala
465 470 475 480

Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485

<210> 395
<211> 1467
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」

<400> 395
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

ccccaagtca atctgcgcga atccggcccc gccttggtca agcctaccca gaccctcact 120

ctgacctgta ctttctccgg cttctccctg cggacttccg ggatgtgcgt gtcctggatc 180

agacagcctc cgggaaaggc cctggagtgg ctcgctcgca ttgactggga tgaggacaag 240

ttctactcca cctcactcaa gaccaggctg accatcagca aagatacctc tgacaaccaa 300

gtggtgctcc gcatgaccaa catggaccca gccgacactg ccacttacta ctgcgcgagg 360

agcggagcgg gcggaacctc cgccaccgcc ttcgatattt ggggcccggg taccatggtc 420

accgtgtcaa gcggaggagg ggggtccggg ggcggcggtt ccgggggagg cggatcggac 480

attcagatga ctcagtcacc atcgtccctg agcgctagcg tgggcgacag agtgacaatc 540

acttgccggg catcccagga catctataac aaccttgcgt ggttccagct gaagcctggt 600

tccgcaccgc ggtcacttat gtacgccgcc aacaagagcc agtcgggagt gccgtcccgg 660

ttttccggtt cggcctcggg aactgacttc accctgacga tctccagcct gcaacccgag 720

gatttcgcca cctactactg ccagcactac taccgctttc cctactcgtt cggacaggga 780

accaagctgg aaatcaagac cactacccca gcaccgaggc cacccacccc ggctcctacc 840

atcgcctccc agcctctgtc cctgcgtccg gaggcatgta gacccgcagc tggtggggcc 900

gtgcataccc ggggtcttga cttcgcctgc gatatctaca tttgggcccc tctggctggt 960

acttgcgggg tcctgctgct ttcactcgtg atcactcttt actgtaagcg cggtcggaag 1020

aagctgctgt acatctttaa gcaacccttc atgaggcctg tgcagactac tcaagaggag 1080

gacggctgtt catgccggtt cccagaggag gaggaaggcg gctgcgaact gcgcgtgaaa 1140

ttcagccgca gcgcagatgc tccagcctac aagcaggggc agaaccagct ctacaacgaa 1200

ctcaatcttg gtcggagaga ggagtacgac gtgctggaca agcggagagg acgggaccca 1260

gaaatgggcg ggaagccgcg cagaaagaat ccccaagagg gcctgtacaa cgagctccaa 1320

aaggataaga tggcagaagc ctatagcgag attggtatga aaggggaacg cagaagaggc 1380

aaaggccacg acggactgta ccagggactc agcaccgcca ccaaggacac ctatgacgct 1440

cttcacatgc aggccctgcc gcctcgg 1467

<210> 396
<211> 246
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 396
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ser Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Thr Ile Ala Ala Val Tyr Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Leu Ser
130 135 140

Leu Pro Val Thr Pro Glu Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser
145 150 155 160

Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu
165 170 175

Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn
180 185 190

Arg Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
195 200 205

Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val
210 215 220

Tyr Tyr Cys Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly
225 230 235 240

Thr Lys Leu Glu Ile Lys
245

<210> 397
<211> 738
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」

<400> 397
gaagtgcagc ttgtcgaatc cgggggggga ctggtcaagc cgggcggatc actgagactg 60

tcctgcgccg cgagcggctt cacgttctcc tcctactcca tgaactgggt ccgccaagcc 120

cccgggaagg gactggaatg ggtgtcctct atctcctcgt cgtcgtccta catctactac 180

gccgactccg tgaagggaag attcaccatt tcccgcgaca acgcaaagaa ctcactgtac 240

ttgcaaatga actcactccg ggccgaagat actgctgtgt actattgcgc caagactatt 300

gccgccgtct acgctttcga catctggggc cagggaacca ccgtgactgt gtcgtccggt 360

ggtggtggct cgggcggagg aggaagcggc ggcgggggggt ccgagattgt gctgacccag 420

tcgccactga gcctccctgt gacccccgag gaacccgcca gcatcagctg ccggtccagc 480

cagtccctgc tccactccaa cggatacaat tacctcgatt ggtaccttca gaagcctgga 540

caaagcccgc agctgctcat ctacttggga tcaaaccgcg cgtcaggagt gcctgaccgg 600

ttctccggct cgggcagcgg taccgatttc accctgaaaa tctccagggt ggaggcagag 660

gacgtgggag tgtattactg tatgcaggcg ctgcagactc cgtacacatt tgggcagggc 720

accaagctgg agatcaag 738

<210> 398
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 398
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ser Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Thr Ile Ala Ala Val Tyr Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 399
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 399
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Glu
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95

Leu Gln Thr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 400
<211> 490
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 400
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
20 25 30

Val Lys Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
35 40 45

Thr Phe Ser Ser Tyr Ser Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
50 55 60

Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ile Tyr
65 70 75 80

Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala
85 90 95

Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr
100 105 110

```
Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Thr Ile Ala Ala Val Tyr Ala Phe Asp
        115                 120                 125

Ile Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
    130                 135                 140

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr
145                 150                 155                 160

Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Glu Glu Pro Ala Ser Ile
                165                 170                 175

Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr
            180                 185                 190

Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile
        195                 200                 205

Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly
    210                 215                 220

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala
225                 230                 235                 240

Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Tyr
                245                 250                 255

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala
            260                 265                 270

Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser
        275                 280                 285

Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr
    290                 295                 300
```

Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala
305 310 315 320

Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys
325 330 335

Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met
340 345 350

Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe
355 360 365

Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg
370 375 380

Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn
385 390 395 400

Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg
405 410 415

Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro
420 425 430

Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala
435 440 445

Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His
450 455 460

Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp
465 470 475 480

Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485 490

<210> 401
<211> 1470

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」

<400> 401
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

cccgaagtgc agcttgtcga atccgggggg ggactggtca agccgggcgg atcactgaga 120

ctgtcctgcg ccgcgagcgg cttcacgttc tcctcctact ccatgaactg ggtccgccaa 180

gccccccggga agggactgga atgggtgtcc tctatctcct cgtcgtcgtc ctacatctac 240

tacgccgact ccgtgaaggg aagattcacc atttcccgcg acaacgcaaa gaactcactg 300

tacttgcaaa tgaactcact ccgggccgaa gatactgctg tgtactattg cgccaagact 360

attgccgccg tctacgcttt cgacatctgg ggccagggaa ccaccgtgac tgtgtcgtcc 420

ggtggtggtg gctcgggcgg aggaggaagc ggcggcgggg ggtccgagat tgtgctgacc 480

cagtcgccac tgagcctccc tgtgaccccc gaggaacccg ccagcatcag ctgccggtcc 540

agccagtccc tgctccactc caacggatac aattacctcg attggtacct tcagaagcct 600

ggacaaagcc cgcagctgct catctacttg ggatcaaacc gcgcgtcagg agtgcctgac 660

cggttctccg gctcgggcag cggtaccgat ttcaccctga aaatctccag ggtggaggca 720

gaggacgtgg gagtgtatta ctgtatgcag gcgctgcaga ctccgtacac atttgggcag 780

ggcaccaagc tggagatcaa gaccactacc ccagcaccga ggccacccac cccggctcct 840

accatcgcct cccagcctct gtccctgcgt ccggaggcat gtagacccgc agctggtggg 900

gccgtgcata cccggggtct tgacttcgcc tgcgatatct acatttgggc ccctctggct 960

ggtacttgcg gggtcctgct gctttcactc gtgatcactc tttactgtaa gcgcggtcgg 1020

aagaagctgc tgtacatctt taagcaaccc ttcatgaggc ctgtgcagac tactcaagag 1080

gaggacggct gttcatgccg gttcccagag gaggaggaag gcggctgcga actgcgcgtg 1140

aaattcagcc gcagcgcaga tgctccagcc tacaagcagg ggcagaacca gctctacaac 1200

gaactcaatc ttggtcggag agaggagtac gacgtgctgg acaagcggag aggacgggac 1260

ccagaaatgg gcgggaagcc gcgcagaaag aatccccaag agggcctgta caacgagctc 1320

caaaaggata agatggcaga agcctatagc gagattggta tgaaagggga acgcagaaga 1380

ggcaaaggcc acgacggact gtaccaggga ctcagcaccg ccaccaagga cacctatgac 1440

gctcttcaca tgcaggccct gccgcctcgg 1470

<210> 402
<211> 240
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 402

Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Lys	Pro	Gly	Gly
1				5				10					15		

Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Asp	Tyr
			20					25					30		

Tyr	Met	Ser	Trp	Ile	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
		35					40					45			

Ser	Tyr	Ile	Ser	Ser	Ser	Gly	Ser	Thr	Ile	Tyr	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val
	50					55					60				

Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Lys	Asn	Ser	Leu	Tyr
65				70					75					80	

Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
				85					90					95	

Ala	Arg	Asp	Leu	Arg	Gly	Ala	Phe	Asp	Ile	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Met
			100					105					110		

Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly
		115					120					125			

Gly Gly Gly Ser Ser Tyr Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Val Ser Ala
130 135 140

Ala Pro Gly Tyr Thr Ala Thr Ile Ser Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly
145 150 155 160

Thr Lys Ser Val His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Leu
165 170 175

Leu Val Ile Arg Asp Asp Ser Val Arg Pro Ser Lys Ile Pro Gly Arg
180 185 190

Phe Ser Gly Ser Asn Ser Gly Asn Met Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly
195 200 205

Val Gln Ala Gly Asp Glu Ala Asp Phe Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser
210 215 220

Asp Ser Glu His Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
225 230 235 240

<210> 403
<211> 720
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」

<400> 403
gaagtccagc tcgtggagtc cggcggaggc cttgtgaagc ctggaggttc gctgagactg 60

tcctgcgccg cctccggctt caccttctcc gactactaca tgtcctggat cagacaggcc 120

ccgggaaagg gcctggaatg ggtgtcctac atctcgtcat cgggcagcac tatctactac 180

gcggactcag tgaaggggcg gttcaccatt tcccgggata acgcgaagaa ctcgctgtat 240

ctgcaaatga actcactgag ggccgaggac accgccgtgt actactgcgc ccgcgatctc 300

cgcggggcat ttgacatctg gggacaggga accatggtca cagtgtccag cggaggggga 360

ggatcgggtg gcggaggttc cgggggtgga ggctcctcct acgtgctgac tcagagccca 420

agcgtcagcg ctgcgcccgg ttacacggca accatctcct gtggcggaaa caacattggg 480

accaagtctg tgcactggta tcagcagaag ccgggccaag ctcccctgtt ggtgatccgc 540

gatgactccg tgcggcctag caaaattccg ggacggttct ccggctccaa cagcggcaat 600

atggccactc tcaccatctc gggagtgcag gccggagatg aagccgactt ctactgccaa 660

gtctgggact cagactccga gcatgtggtg ttcgggggcg gaaccaagct gactgtgctc 720

<210> 404
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 404

Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Lys	Pro	Gly	Gly
1				5				10					15		

Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Asp	Tyr
			20					25					30		

Tyr	Met	Ser	Trp	Ile	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
		35					40					45			

Ser	Tyr	Ile	Ser	Ser	Ser	Gly	Ser	Thr	Ile	Tyr	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val
	50					55					60				

Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Lys	Asn	Ser	Leu	Tyr
65				70					75					80	

Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
				85					90					95	

Ala	Arg	Asp	Leu	Arg	Gly	Ala	Phe	Asp	Ile	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Met
			100					105					110		

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 405
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 405
Ser Tyr Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Val Ser Ala Ala Pro Gly Tyr
1 5 10 15

Thr Ala Thr Ile Ser Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Thr Lys Ser Val
20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Leu Leu Val Ile Arg
35 40 45

Asp Asp Ser Val Arg Pro Ser Lys Ile Pro Gly Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Met Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Gln Ala Gly
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Phe Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Asp Ser Glu His
85 90 95

Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 406
<211> 484
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 406

```
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1               5                  10                  15

His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
            20                  25                  30

Val Lys Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
        35                  40                  45

Thr Phe Ser Asp Tyr Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys
    50                  55                  60

Gly Leu Glu Trp Val Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr
65                  70                  75                  80

Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala
                85                  90                  95

Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr
            100                 105                 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Leu Arg Gly Ala Phe Asp Ile Trp
        115                 120                 125

Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
    130                 135                 140

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Tyr Val Leu Thr Gln Ser
145                 150                 155                 160

Pro Ser Val Ser Ala Ala Pro Gly Tyr Thr Ala Thr Ile Ser Cys Gly
                165                 170                 175

Gly Asn Asn Ile Gly Thr Lys Ser Val His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
            180                 185                 190
```

Gly Gln Ala Pro Leu Leu Val Ile Arg Asp Asp Ser Val Arg Pro Ser
195 200 205

Lys Ile Pro Gly Arg Phe Ser Gly Ser Asn Ser Gly Asn Met Ala Thr
210 215 220

Leu Thr Ile Ser Gly Val Gln Ala Gly Asp Glu Ala Asp Phe Tyr Cys
225 230 235 240

Gln Val Trp Asp Ser Asp Ser Glu His Val Val Phe Gly Gly Gly Thr
245 250 255

Lys Leu Thr Val Leu Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro
260 265 270

Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys
275 280 285

Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala
290 295 300

Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu
305 310 315 320

Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys
325 330 335

Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr
340 345 350

Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly
355 360 365

Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala
370 375 380

Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg
385 390 395 400

Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu
405 410 415

Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn
420 425 430

Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met
435 440 445

Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly
450 455 460

Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala
465 470 475 480

Leu Pro Pro Arg

<210> 407
<211> 1452
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」

<400> 407
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

cccgaagtcc agctcgtgga gtccggcgga ggccttgtga agcctggagg ttcgctgaga 120

ctgtcctgcg ccgcctccgg cttcaccttc tccgactact acatgtcctg gatcagacag 180

gccccgggaa agggcctgga atgggtgtcc tacatctcgt catcgggcag cactatctac 240

tacgcggact cagtgaaggg gcggttcacc atttcccggg ataacgcgaa gaactcgctg 300

tatctgcaaa tgaactcact gagggccgag gacaccgccg tgtactactg cgcccgcgat 360

ctccgcgggg catttgacat ctggggacag ggaaccatgg tcacagtgtc cagcggaggg 420

ggaggatcgg gtggcggagg ttccgggggt ggaggctcct cctacgtgct gactcagagc 480

ccaagcgtca gcgctgcgcc cggttacacg gcaaccatct cctgtggcgg aaacaacatt 540

gggaccaagt ctgtgcactg gtatcagcag aagccgggcc aagctcccct gttggtgatc 600

cgcgatgact ccgtgcggcc tagcaaaatt ccgggacggt tctccggctc caacagcggc 660

aatatggcca ctctcaccat ctcgggagtg caggccggag atgaagccga cttctactgc 720

caagtctggg actcagactc cgagcatgtg gtgttcgggg gcggaaccaa gctgactgtg 780

ctcaccacta ccccagcacc gaggccaccc accccggctc ctaccatcgc ctcccagcct 840

ctgtccctgc gtccggaggc atgtagaccc gcagctggtg gggccgtgca tacccggggt 900

cttgacttcg cctgcgatat ctacatttgg gcccctctgg ctggtacttg cggggtcctg 960

ctgctttcac tcgtgatcac tctttactgt aagcgcggtc ggaagaagct gctgtacatc 1020

tttaagcaac ccttcatgag gcctgtgcag actactcaag aggaggacgg ctgttcatgc 1080

cggttcccag aggaggagga aggcggctgc gaactgcgcg tgaaattcag ccgcagcgca 1140

gatgctccag cctacaagca ggggcagaac cagctctaca acgaactcaa tcttggtcgg 1200

agagaggagt acgacgtgct ggacaagcgg agaggacggg acccagaaat gggcgggaag 1260

ccgcgcagaa agaatcccca agagggcctg tacaacgagc tccaaaagga taagatggca 1320

gaagcctata gcgagattgg tatgaaaggg gaacgcagaa gaggcaaagg ccacgacgga 1380

ctgtaccagg gactcagcac cgccaccaag gacacctatg acgctcttca catgcaggcc 1440

ctgccgcctc gg 1452

<210> 408
<211> 241
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 408
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Pro Ser Gly Tyr Thr Val Thr Ser His
20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Arg Arg Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Met Ile Asn Pro Ser Gly Gly Val Thr Ala Tyr Ser Gln Thr Leu
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Ser Asp Thr Ser Ser Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Gly Ser Gly Ser Gly Trp Tyr Phe Asp Phe Trp Gly Arg
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser
130 135 140

Val Ser Val Ser Pro Gly Gln Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Asp
145 150 155 160

Gly Leu Ser Lys Lys Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Ala Gly Gln
165 170 175

Ser Pro Val Val Leu Ile Ser Arg Asp Lys Glu Arg Pro Ser Gly Ile
180 185 190

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Asn Ser Ala Asp Thr Ala Thr Leu Thr
195 200 205

Ile Ser Gly Thr Gln Ala Met Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ala
210 215 220

Trp Asp Asp Thr Thr Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val
225 230 235 240

Leu

<210> 409
<211> 723
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」

<400> 409
caagtgcagc tggtgcagag cggggccgaa gtcaagaagc cgggagcctc cgtgaaagtg 60

tcctgcaagc cttcgggata caccgtgacc tcccactaca ttcattgggt ccgccgcgcc 120

cccggccaag gactcgagtg gatgggcatg atcaacccta gcggcggagt gaccgcgtac 180

agccagacgc tgcagggacg cgtgactatg acctcggata cctcctcctc caccgtctat 240

atggaactgt ccagcctgcg gtccgaggat accgccatgt actactgcgc ccgggaagga 300

tcaggctccg ggtggtattt cgacttctgg ggaagaggca ccctcgtgac tgtgtcatct 360

gggggagggg gttccggtgg tggcggatcg ggaggaggcg gttcatccta cgtgctgacc 420

cagccaccct ccgtgtccgt gagccccggc cagactgcat cgattacatg tagcggcgac 480

ggcctctcca agaaatacgt gtcgtggtac cagcagaagg ccggacagag cccggtggtg 540

ctgatctcaa gagataagga gcggcctagc ggaatcccgg acaggttctc gggttccaac 600

tccgcggaca ctgctactct gaccatctcg gggacccagg ctatggacga agccgattac 660

tactgccaag cctgggacga cactactgtc gtgtttggag ggggcaccaa gttgaccgtc 720

ctt 723

<210> 410
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 410
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Pro Ser Gly Tyr Thr Val Thr Ser His
20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Arg Arg Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Met Ile Asn Pro Ser Gly Gly Val Thr Ala Tyr Ser Gln Thr Leu
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Ser Asp Thr Ser Ser Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Gly Ser Gly Ser Gly Trp Tyr Phe Asp Phe Trp Gly Arg
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 411
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 411
Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15

Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Asp Gly Leu Ser Lys Lys Tyr Val
20 25 30

Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Ala Gly Gln Ser Pro Val Val Leu Ile Ser
35 40 45

Arg Asp Lys Glu Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Ala Asp Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Met
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ala Trp Asp Asp Thr Thr Val Val
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 412
<211> 485
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 412
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val
20 25 30

Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Pro Ser Gly Tyr
35 40 45

Thr Val Thr Ser His Tyr Ile His Trp Val Arg Arg Ala Pro Gly Gln
50 55 60

Gly Leu Glu Trp Met Gly Met Ile Asn Pro Ser Gly Gly Val Thr Ala
65 70 75 80

Tyr Ser Gln Thr Leu Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Ser Asp Thr Ser
85 90 95

Ser Ser Thr Val Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr
100 105 110

Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Gly Ser Gly Ser Gly Trp Tyr Phe
115 120 125

Asp Phe Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
130 135 140

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Tyr Val Leu
145 150 155 160

Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln Thr Ala Ser Ile
165 170 175

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

Gln Lys Ala Gly Gln Ser Pro Val Val Leu Ile Ser Arg Asp Lys Glu
195 200 205

Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Asn Ser Ala Asp
210 215 220

Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Met Asp Glu Ala Asp
225 230 235 240

Tyr Tyr Cys Gln Ala Trp Asp Asp Thr Thr Val Val Phe Gly Gly Gly
245 250 255

Thr Lys Leu Thr Val Leu Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr
260 265 270

Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala
275 280 285

Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe
290 295 300

Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val
305 310 315 320

Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys
325 330 335

Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr
340 345 350

Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu
355 360 365

Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro
370 375 380

Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly
385 390 395 400

Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro
405 410 415

Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr
420 425 430

Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly
435 440 445

Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln
450 455 460

Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln
465 470 475 480

Ala Leu Pro Pro Arg
485

<210> 413
<211> 1455
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」

<400> 413
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

ccccaagtgc agctggtgca gagcggggcc gaagtcaaga agccgggagc ctccgtgaaa 120

gtgtcctgca agccttcggg atacaccgtg acctcccact acattcattg ggtccgccgc 180

gcccccggcc aaggactcga gtggatgggc atgatcaacc ctagcggcgg agtgaccgcg 240

tacagccaga cgctgcaggg acgcgtgact atgacctcgg atacctcctc ctccaccgtc 300

tatatggaac tgtccagcct gcggtccgag gataccgcca tgtactactg cgcccgggaa 360

ggatcaggct ccgggtggta tttcgacttc tggggaagag gcaccctcgt gactgtgtca 420

tctgggggag ggggttccgg tggtggcgga tcgggaggag gcggttcatc ctacgtgctg 480

acccagccac cctccgtgtc cgtgagcccc ggccagactg catcgattac atgtagcggc 540

gacggcctct ccaagaaata cgtgtcgtgg taccagcaga aggccggaca gagcccggtg 600

gtgctgatct caagagataa ggagcggcct agcggaatcc cggacaggtt ctcgggttcc 660

aactccgcgg acactgctac tctgaccatc tcggggaccc aggctatgga cgaagccgat 720

tactactgcc aagcctggga cgacactact gtcgtgtttg gaggggggcac caagttgacc 780

gtccttacca ctaccccagc accgaggcca cccaccccgg ctcctaccat cgcctcccag 840

cctctgtccc tgcgtccgga ggcatgtaga cccgcagctg gtggggccgt gcatacccgg 900

ggtcttgact tcgcctgcga tatctacatt tgggcccctc tggctggtac ttgcggggtc 960

ctgctgcttt cactcgtgat cactctttac tgtaagcgcg gtcggaagaa gctgctgtac 1020

atctttaagc aacccttcat gaggcctgtg cagactactc aagaggagga cggctgttca 1080

tgccggttcc cagaggagga ggaaggcggc tgcgaactgc gcgtgaaatt cagccgcagc 1140

gcagatgctc cagcctacaa gcaggggcag aaccagctct acaacgaact caatcttggt 1200

cggagagagg agtacgacgt gctggacaag cggagaggac gggacccaga aatgggcggg 1260

aagccgcgca gaaagaatcc ccaagagggc ctgtacaacg agctccaaaa ggataagatg 1320

gcagaagcct atagcgagat tggtatgaaa ggggaacgca gaagaggcaa aggccacgac 1380

ggactgtacc agggactcag caccgccacc aaggacacct atgacgctct tcacatgcag 1440

gccctgccgc ctcgg 1455

<210> 414
<211> 245
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 414

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

Gly Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Ala Gly Ile Ala Ala Arg Leu Arg Gly Ala Phe Asp Ile
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln
130 135 140

Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Ile Ile Thr
145 150 155 160

Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln
165 170 175

Lys Pro Gly Lys Ala Pro Asn Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Leu
180 185 190

Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ala Asp
195 200 205

Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr
210 215 220

Tyr Cys Gln Lys Tyr Asn Ser Ala Pro Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr
225 230 235 240

Lys Val Asp Ile Lys
245

<210> 415

<211> 735
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」

<400> 415
caagtgcagc ttcaggagag cggcccggga ctcgtgaagc cgtcccagac cctgtccctg 60

acttgcaccg tgtcgggagg aagcatctcg agcggaggct actattggtc gtggattcgg 120

cagcaccctg gaaagggcct ggaatggatc ggctacatct actactccgg ctcgacctac 180

tacaacccat cgctgaagtc cagagtgaca atctcagtgg acacgtccaa gaatcagttc 240

agcctgaagc tctcttccgt gactgcggcc gacaccgccg tgtactactg cgcacgcgct 300

ggaattgccg cccggctgag gggtgccttc gacatttggg gacagggcac catggtcacc 360

gtgtcctccg gcggcggagg ttccgggggt ggaggctcag gaggaggggg gtccgacatc 420

gtcatgactc agtcgccctc aagcgtcagc gcgtccgtcg gggacagagt gatcatcacc 480

tgtcgggcgt cccagggaat tcgcaactgg ctggcctggt atcagcagaa gcccggaaag 540

gcccccaacc tgttgatcta cgccgcctca aacctccaat ccggggtgcc gagccgcttc 600

agcggctccg gttcgggtgc cgatttcact ctgaccatct cctccctgca acctgaagat 660

gtggctacct actactgcca aaagtacaac tccgcacctt ttactttcgg accggggacc 720

aaagtggaca ttaag 735

<210> 416
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 416
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

Gly Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Ala Gly Ile Ala Ala Arg Leu Arg Gly Ala Phe Asp Ile
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 417
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 417
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Ile Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Asn Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Ala Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

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

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105

<210> 418
<211> 489
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 418
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu
20 25 30

Val Lys Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly
35 40 45

Ser Ile Ser Ser Gly Gly Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro
50 55 60

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr
65 70 75 80

Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr
85 90 95

Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp
100 105 110

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Gly Ile Ala Ala Arg Leu Arg
115 120 125

Gly Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
130 135 140

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp
145 150 155 160

Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly Asp
165 170 175

Arg Val Ile Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Trp Leu
180 185 190

Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Asn Leu Leu Ile Tyr
195 200 205

Ala Ala Ser Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
210 215 220

Gly Ser Gly Ala Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu
225 230 235 240

Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Lys Tyr Asn Ser Ala Pro Phe Thr
245 250 255

Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro
260 265 270

Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu
275 280 285

Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg
290 295 300

Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly
305 310 315 320

Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys
325 330 335

Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg
340 345 350

Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro
355 360 365

Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser
370 375 380

Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu
385 390 395 400

Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg
405 410 415

Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln
420 425 430

Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr
435 440 445

Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp
450 455 460

Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala
465 470 475 480

Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485

<210> 419
<211> 1467
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」

<400> 419
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

ccccaagtgc agcttcagga gagcggcccg ggactcgtga agccgtccca gaccctgtcc 120

ctgacttgca ccgtgtcggg aggaagcatc tcgagcggag gctactattg gtcgtggatt 180

cggcagcacc ctggaaaggg cctggaatgg atcggctaca tctactactc cggctcgacc 240

tactacaacc catcgctgaa gtccagagtg acaatctcag tggacacgtc caagaatcag 300

ttcagcctga agctctcttc cgtgactgcg gccgacaccg ccgtgtacta ctgcgcacgc 360

gctggaattg ccgcccggct gaggggtgcc ttcgacattt ggggacaggg caccatggtc 420

accgtgtcct ccggcggcgg aggttccggg ggtggaggct caggaggagg ggggtccgac 480

atcgtcatga ctcagtcgcc ctcaagcgtc agcgcgtccg tcggggacag agtgatcatc 540

acctgtcggg cgtcccaggg aattcgcaac tggctggcct ggtatcagca gaagcccgga 600

aaggccccca acctgttgat ctacgccgcc tcaaacctcc aatccggggt gccgagccgc 660

ttcagcggct ccggttcggg tgccgatttc actctgacca tctcctccct gcaacctgaa 720

gatgtggcta cctactactg ccaaaagtac aactccgcac cttttacttt cggaccgggg 780

accaaagtgg acattaagac cactacccca gcaccgaggc cacccacccc ggctcctacc 840

atcgcctccc agcctctgtc cctgcgtccg gaggcatgta gacccgcagc tggtggggcc 900

gtgcataccc ggggtcttga cttcgcctgc gatatctaca tttgggcccc tctggctggt 960

acttgcgggg tcctgctgct ttcactcgtg atcactcttt actgtaagcg cggtcggaag 1020

aagctgctgt acatctttaa gcaacccttc atgaggcctg tgcagactac tcaagaggag 1080

gacggctgtt catgccggtt cccagaggag gaggaaggcg gctgcgaact gcgcgtgaaa 1140

ttcagccgca gcgcagatgc tccagcctac aagcaggggc agaaccagct ctacaacgaa 1200

ctcaatcttg gtcggagaga ggagtacgac gtgctggaca agcggagagg acgggaccca 1260

gaaatgggcg ggaagccgcg cagaaagaat ccccaagagg gcctgtacaa cgagctccaa 1320

aaggataaga tggcagaagc ctatagcgag attggtatga aaggggaacg cagaagaggc 1380

aaaggccacg acggactgta ccagggactc agcaccgcca ccaaggacac ctatgacgct 1440

cttcacatgc aggccctgcc gcctcgg 1467

<210> 420
<211> 253
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 420
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Arg Gly Gly Tyr Gln Leu Leu Arg Trp Asp Val Gly Leu Leu
100 105 110

Arg Ser Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser

115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
130 135 140

Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
145 150 155 160

Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Ser Val
165 170 175

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Leu Tyr
180 185 190

Gly Lys Asn Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
195 200 205

Arg Ser Gly Thr Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
210 215 220

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Arg Asp Ser Ser Gly Asp His
225 230 235 240

Leu Arg Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
245 250

<210> 421
<211> 759
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」

<400> 421
caagtgcagc tggtccagtc gggcgccgag gtcaagaagc ccgggagctc tgtgaaagtg 60

tcctgcaagg cctccggggg cacctttagc tcctacgcca tctcctgggt ccgccaagca 120

ccgggtcaag gcctggagtg gatgggggga attatcccta tcttcggcac tgccaactac 180

gcccagaagt tccagggacg cgtgaccatt accgcggacg aatccacctc caccgcttat 240

atggagctgt ccagcttgcg ctcggaagat accgccgtgt actactgcgc ccggaggggt 300

ggataccagc tgctgagatg ggacgtgggc ctcctgcggt cggcgttcga catctggggc 360

cagggcacta tggtcactgt gtccagcgga ggaggcggat cgggaggcgg cggatcaggg 420

ggaggcggtt ccagctacgt gcttactcaa ccccccttcgg tgtccgtggc cccgggacag 480

accgccagaa tcacttgcgg aggaaacaac attgggtcca agagcgtgca ttggtaccag 540

cagaagccag gacaggcccc tgtgctggtg ctctacggga agaacaatcg gcccagcgga 600

gtgccggaca ggttctcggg ttcacgctcc ggtacaaccg cttcactgac tatcaccggg 660

gcccaggcag aggatgaagc ggactactac tgttcctccc gggattcatc cggcgaccac 720

ctccgggtgt tcggaaccgg aacgaaggtc accgtgctg 759

<210> 422
<211> 129
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 422
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Arg Gly Gly Tyr Gln Leu Leu Arg Trp Asp Val Gly Leu Leu
100 105 110

Arg Ser Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser
115 120 125

Ser

<210> 423
<211> 109
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 423
Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15

Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Ser Val
20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Leu Tyr
35 40 45

Gly Lys Asn Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Arg Ser Gly Thr Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Arg Asp Ser Ser Gly Asp His
85 90 95

Leu Arg Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
100 105

<210> 424
<211> 497
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 424
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val
20 25 30

Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly
35 40 45

Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln
50 55 60

Gly Leu Glu Trp Met Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn
65 70 75 80

Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser
85 90 95

Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr
100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Arg Gly Gly Tyr Gln Leu Leu Arg Trp
115 120 125

Asp Val Gly Leu Leu Arg Ser Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr
130 135 140

```
Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
145                 150                 155                 160

Gly Gly Gly Gly Ser Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser
                165                 170                 175

Val Ala Pro Gly Gln Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile
            180                 185                 190

Gly Ser Lys Ser Val His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
        195                 200                 205

Val Leu Val Leu Tyr Gly Lys Asn Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp
    210                 215                 220

Arg Phe Ser Gly Ser Arg Ser Gly Thr Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr
225                 230                 235                 240

Gly Ala Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Arg Asp
                245                 250                 255

Ser Ser Gly Asp His Leu Arg Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr
            260                 265                 270

Val Leu Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr
        275                 280                 285

Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala
    290                 295                 300

Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile
305                 310                 315                 320

Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser
                325                 330                 335
```

Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr
340 345 350

Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu
355 360 365

Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu
370 375 380

Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln
385 390 395 400

Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu
405 410 415

Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly
420 425 430

Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln
435 440 445

Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu
450 455 460

Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr
465 470 475 480

Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro
485 490 495

Arg

<210> 425
<211> 1491
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」

<400> 425
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

ccccaagtgc agctggtcca gtcgggcgcc gaggtcaaga agcccgggag ctctgtgaaa 120

gtgtcctgca aggcctccgg gggcaccttt agctcctacg ccatctcctg ggtccgccaa 180

gcaccgggtc aaggcctgga gtggatgggg ggaattatcc ctatcttcgg cactgccaac 240

tacgcccaga agttccaggg acgcgtgacc attaccgcgg acgaatccac ctccaccgct 300

tatatggagc tgtccagctt gcgctcggaa gataccgccg tgtactactg cgcccggagg 360

ggtggatacc agctgctgag atgggacgtg ggcctcctgc ggtcggcgtt cgacatctgg 420

ggccagggca ctatggtcac tgtgtccagc ggaggaggcg gatcgggagg cggcggatca 480

gggggaggcg gttccagcta cgtgcttact caacccccctt cggtgtccgt ggccccggga 540

cagaccgcca gaatcacttg cggaggaaac aacattgggt ccaagagcgt gcattggtac 600

cagcagaagc caggacaggc ccctgtgctg gtgctctacg ggaagaacaa tcggcccagc 660

ggagtgccgg acaggttctc gggttcacgc tccggtacaa ccgcttcact gactatcacc 720

ggggcccagg cagaggatga agcggactac tactgttcct cccgggattc atccggcgac 780

cacctccggg tgttcggaac cggaacgaag gtcaccgtgc tgaccactac cccagcaccg 840

aggccaccca ccccggctcc taccatcgcc tcccagcctc tgtccctgcg tccggaggca 900

tgtagacccg cagctggtgg ggccgtgcat acccggggtc ttgacttcgc ctgcgatatc 960

tacatttggg cccctctggc tggtacttgc ggggtcctgc tgctttcact cgtgatcact 1020

ctttactgta agcgcggtcg gaagaagctg ctgtacatct ttaagcaacc cttcatgagg 1080

cctgtgcaga ctactcaaga ggaggacggc tgttcatgcc ggttcccaga ggaggaggaa 1140

ggcggctgcg aactgcgcgt gaaattcagc cgcagcgcag atgctccagc ctacaagcag 1200

gggcagaacc agctctacaa cgaactcaat cttggtcgga gagaggagta cgacgtgctg 1260

gacaagcgga gaggacggga cccagaaatg ggcgggaagc cgcgcagaaa gaatccccaa 1320

gagggcctgt acaacgagct ccaaaaggat aagatggcag aagcctatag cgagattggt 1380

atgaaagggg aacgcagaag aggcaaaggc cacgacggac tgtaccaggg actcagcacc 1440

gccaccaagg acacctatga cgctcttcac atgcaggccc tgccgcctcg g 1491

<210> 426
<211> 248
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 426

```
Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1               5                  10                  15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser Ser Asn
            20                  25                  30

Ser Ala Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu
        35                  40                  45

Trp Leu Gly Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Ser Phe Tyr Ala
    50                  55                  60

Ile Ser Leu Lys Ser Arg Ile Ile Ile Asn Pro Asp Thr Ser Lys Asn
65                  70                  75                  80

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

Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Ser Pro Glu Gly Leu Phe Leu Tyr Trp Phe
            100                 105                 110

Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Asp
        115                 120                 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Ser Glu Leu
    130                 135                 140
```

```
Thr Gln Asp Pro Ala Val Ser Val Ala Leu Gly Gln Thr Ile Arg Ile
145                 150                 155                 160

Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Gly Asn Tyr Tyr Ala Thr Trp Tyr Gln
                165                 170                 175

Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr Gly Thr Asn Asn
            180                 185                 190

Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Ala Ser Ser Ser Gly Asn
        195                 200                 205

Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp
    210                 215                 220

Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly His His Leu Leu Phe Gly
225                 230                 235                 240

Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
                245
```

<210> 427
<211> 744
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」

<400> 427

```
gaagtgcagc tccaacagtc aggaccgggg ctcgtgaagc catcccagac cctgtccctg       60

acttgtgcca tctcgggaga tagcgtgtca tcgaactccg ccgcctggaa ctggattcgg      120

cagagcccgt cccgcggact ggagtggctt ggaaggacct actaccggtc caagtggtac      180

tctttctacg cgatctcgct gaagtcccgc attatcatta accctgatac ctccaagaat      240

cagttctccc tccaactgaa atccgtcacc cccgaggaca cagcagtgta ttactgcgca      300

cggagcagcc ccgaaggact gttcctgtat tggtttgacc cctggggcca ggggactctt      360
```

gtgaccgtgt cgagcggcgg agatgggtcc ggtggcggtg gttcgggggg cggcggatca 420

tcatccgaac tgacccagga cccggctgtg tccgtggcgc tgggacaaac catccgcatt 480

acgtgccagg gagactccct gggcaactac tacgccactt ggtaccagca gaagccgggc 540

caagcccctg tgttggtcat ctacgggacc aacaacagac cttccggcat ccccgaccgg 600

ttcagcgctt cgtcctccgg caacactgcc agcctgacca tcactggagc gcaggccgaa 660

gatgaggccg actactactg caacagcaga gactcctcgg gtcatcacct cttgttcgga 720

actggaacca aggtcaccgt gctg 744

<210> 428
<211> 125
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 428

Glu	Val	Gln	Leu	Gln	Gln	Ser	Gly	Pro	Gly	Leu	Val	Lys	Pro	Ser	Gln
1				5				10					15		

Thr	Leu	Ser	Leu	Thr	Cys	Ala	Ile	Ser	Gly	Asp	Ser	Val	Ser	Ser	Asn
			20					25					30		

Ser	Ala	Ala	Trp	Asn	Trp	Ile	Arg	Gln	Ser	Pro	Ser	Arg	Gly	Leu	Glu
		35					40					45			

Trp	Leu	Gly	Arg	Thr	Tyr	Tyr	Arg	Ser	Lys	Trp	Tyr	Ser	Phe	Tyr	Ala
	50					55					60				

Ile	Ser	Leu	Lys	Ser	Arg	Ile	Ile	Ile	Asn	Pro	Asp	Thr	Ser	Lys	Asn
65				70				75					80		

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

Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Ser Pro Glu Gly Leu Phe Leu Tyr Trp Phe
100 105 110

Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 429
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 429
Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Val Ser Val Ala Leu Gly Gln
1 5 10 15

Thr Ile Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Gly Asn Tyr Tyr Ala
20 25 30

Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr
35 40 45

Gly Thr Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Ala Ser
50 55 60

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

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly His His
85 90 95

Leu Leu Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
100 105

<210> 430
<211> 492
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 430

```
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1               5                  10                  15

His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu
            20                  25                  30

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

Ser Val Ser Ser Asn Ser Ala Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro
    50                  55                  60

Ser Arg Gly Leu Glu Trp Leu Gly Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp
65                  70                  75                  80

Tyr Ser Phe Tyr Ala Ile Ser Leu Lys Ser Arg Ile Ile Ile Asn Pro
                85                  90                  95

Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Gln Leu Lys Ser Val Thr Pro
            100                 105                 110

Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Ser Pro Glu Gly Leu
        115                 120                 125

Phe Leu Tyr Trp Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
    130                 135                 140

Ser Ser Gly Gly Asp Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
145                 150                 155                 160

Ser Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Val Ser Val Ala Leu Gly
                165                 170                 175
```

Gln Thr Ile Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Gly Asn Tyr Tyr
180 185 190

Ala Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile
195 200 205

Tyr Gly Thr Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Ala
210 215 220

Ser Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala
225 230 235 240

Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly His
245 250 255

His Leu Leu Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Thr Thr Thr
260 265 270

Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro
275 280 285

Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val
290 295 300

His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro
305 310 315 320

Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu
325 330 335

Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro
340 345 350

Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys
355 360 365

Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe
370 375 380

Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu
385 390 395 400

Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp
405 410 415

Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys
420 425 430

Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala
435 440 445

Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys
450 455 460

Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr
465 470 475 480

Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485 490

<210> 431
<211> 1476
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」

<400> 431
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

cccgaagtgc agctccaaca gtcaggaccg gggctcgtga agccatccca gaccctgtcc 120

ctgacttgtg ccatctcggg agatagcgtg tcatcgaact ccgccgcctg gaactggatt 180

cggcagagcc cgtcccgcgg actggagtgg cttggaagga cctactaccg gtccaagtgg 240

tactctttct acgcgatctc gctgaagtcc cgcattatca ttaaccctga tacctccaag 300

aatcagttct ccctccaact gaaatccgtc acccccgagg acacagcagt gtattactgc 360

gcacggagca gccccgaagg actgttcctg tattggtttg acccctgggg ccaggggact 420

cttgtgaccg tgtcgagcgg cggagatggg tccggtggcg gtggttcggg gggcggcgga 480

tcatcatccg aactgaccca ggacccggct gtgtccgtgg cgctgggaca aaccatccgc 540

attacgtgcc agggagactc cctgggcaac tactacgcca cttggtacca gcagaagccg 600

ggccaagccc ctgtgttggt catctacggg accaacaaca gaccttccgg catccccgac 660

cggttcagcg cttcgtcctc cggcaacact gccagcctga ccatcactgg agcgcaggcc 720

gaagatgagg ccgactacta ctgcaacagc agagactcct cgggtcatca cctcttgttc 780

ggaactggaa ccaaggtcac cgtgctgacc actaccccag caccgaggcc acccaccccg 840

gctcctacca tcgcctccca gcctctgtcc ctgcgtccgg aggcatgtag acccgcagct 900

ggtggggccg tgcatacccg gggtcttgac ttcgcctgcg atatctacat ttgggccccc 960

ctggctggta cttgcggggt cctgctgctt tcactcgtga tcactcttta ctgtaagcgc 1020

ggtcggaaga agctgctgta catctttaag caacccttca tgaggcctgt gcagactact 1080

caagaggagg acggctgttc atgccggttc ccagaggagg aggaaggcgg ctgcgaactg 1140

cgcgtgaaat tcagccgcag cgcagatgct ccagcctaca agcaggggca gaaccagctc 1200

tacaacgaac tcaatcttgg tcggagagag gagtacgacg tgctggacaa gcggagagga 1260

cgggacccag aaatgggcgg gaagccgcgc agaaagaatc cccaagaggg cctgtacaac 1320

gagctccaaa aggataagat ggcagaagcc tatagcgaga ttggtatgaa aggggaacgc 1380

agaagaggca aaggccacga cggactgtac cagggactca gcaccgccac caaggacacc 1440

tatgacgctc ttcacatgca ggccctgccg cctcgg 1476

<210> 432
<211> 246
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 432

```
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1               5                  10                  15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
            20                  25                  30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65                  70                  75                  80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Lys Val Glu Gly Ser Gly Ser Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
            100                 105                 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
        115                 120                 125

Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu
    130                 135                 140

Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln
145                 150                 155                 160

Ser Val Ser Ser Ala Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
                165                 170                 175

Pro Pro Arg Leu Leu Ile Ser Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile
            180                 185                 190

Pro Asp Arg Phe Gly Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
```

195 200 205

Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His
210 215 220

Tyr Gly Ser Ser Phe Asn Gly Ser Ser Leu Phe Thr Phe Gly Gln Gly
225 230 235 240

Thr Arg Leu Glu Ile Lys
245

<210> 433
<211> 738
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」

<400> 433
gaagtgcagc tcgtggagtc aggaggcggc ctggtccagc cgggagggtc ccttagactg 60

tcatgcgccg caagcggatt cactttctcc tcctatgcca tgagctgggt ccgccaagcc 120

cccggaaagg gactggaatg ggtgtccgcc atctcggggt ctggaggctc aacttactac 180

gctgactccg tgaagggacg gttcaccatt agccgcgaca actccaagaa caccctctac 240

ctccaaatga actccctgcg ggccgaggat accgccgtct actactgcgc caaagtggaa 300

ggttcaggat cgctggacta ctggggacag ggtactctcg tgaccgtgtc atcgggcgga 360

ggaggttccg gcggtggcgg ctccggcggc ggagggtcgg agatcgtgat gacccagagc 420

cctggtactc tgagcctttc gccgggagaa agggccaccc tgtcctgccg cgcttcccaa 480

tccgtgtcct ccgcgtactt ggcgtggtac cagcagaagc cgggacagcc ccctcggctg 540

ctgatcagcg gggccagcac ccgggcaacc ggaatcccag acagattcgg gggttccggc 600

agcggcacag atttcaccct gactatttcg aggttggagc ccgaggactt tgcggtgtat 660

tactgtcagc actacgggtc gtcctttaat ggctccagcc tgttcacgtt cggacagggg 720

acccgcctgg aaatcaag 738

<210> 434
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 434
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Val Glu Gly Ser Gly Ser Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 435
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 435
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ala
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Ser Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Gly
50 55 60

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

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Gly Ser Ser Phe
85 90 95

Asn Gly Ser Ser Leu Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 436
<211> 490
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 436
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

```
His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
            20                  25                  30

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
        35                  40                  45

Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
    50                  55                  60

Gly Leu Glu Trp Val Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr
65                  70                  75                  80

Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser
                85                  90                  95

Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr
            100                 105                 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Val Glu Gly Ser Gly Ser Leu Asp Tyr
        115                 120                 125

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
    130                 135                 140

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Met Thr Gln
145                 150                 155                 160

Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser
                165                 170                 175

Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ala Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln
            180                 185                 190

Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Arg Leu Leu Ile Ser Gly Ala Ser Thr
        195                 200                 205

Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Gly Gly Ser Gly Ser Gly Thr
    210                 215                 220
```

Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val
225 230 235 240

Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Gly Ser Ser Phe Asn Gly Ser Ser Leu Phe
245 250 255

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala
260 265 270

Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser
275 280 285

Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr
290 295 300

Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala
305 310 315 320

Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys
325 330 335

Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met
340 345 350

Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe
355 360 365

Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg
370 375 380

Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn
385 390 395 400

Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg
405 410 415

Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro
420 425 430

Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala
435 440 445

Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His
450 455 460

Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp
465 470 475 480

Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485 490

<210> 437
<211> 1470
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」

<400> 437
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

cccgaagtgc agctcgtgga gtcaggaggc ggcctggtcc agccgggagg gtcccttaga 120

ctgtcatgcg ccgcaagcgg attcactttc tcctcctatg ccatgagctg ggtccgccaa 180

gcccccggaa agggactgga atgggtgtcc gccatctcgg ggtctggagg ctcaacttac 240

tacgctgact ccgtgaaggg acggttcacc attagccgcg acaactccaa gaacaccctc 300

tacctccaaa tgaactccct gcgggccgag gataccgccg tctactactg cgccaaagtg 360

gaaggttcag gatcgctgga ctactgggga cagggtactc tcgtgaccgt gtcatcgggc 420

ggaggaggtt ccggcggtgg cggctccggc ggcggagggt cggagatcgt gatgacccag 480

agccctggta ctctgagcct ttcgccggga gaaagggcca ccctgtcctg ccgcgcttcc 540

caatccgtgt cctccgcgta cttggcgtgg taccagcaga agccgggaca gcccccctcgg 600

ctgctgatca gcggggccag cacccgggca accggaatcc cagacagatt cgggggttcc 660

ggcagcggca cagatttcac cctgactatt tcgaggttgg agcccgagga ctttgcggtg 720

tattactgtc agcactacgg gtcgtccttt aatggctcca gcctgttcac gttcggacag 780

gggacccgcc tggaaatcaa gaccactacc ccagcaccga ggccacccac cccggctcct 840

accatcgcct cccagcctct gtccctgcgt ccggaggcat gtagacccgc agctggtggg 900

gccgtgcata cccggggtct tgacttcgcc tgcgatatct acatttgggc ccctctggct 960

ggtacttgcg gggtcctgct gctttcactc gtgatcactc tttactgtaa gcgcggtcgg 1020

aagaagctgc tgtacatctt taagcaaccc ttcatgaggc ctgtgcagac tactcaagag 1080

gaggacggct gttcatgccg gttcccagag gaggaggaag gcggctgcga actgcgcgtg 1140

aaattcagcc gcagcgcaga tgctccagcc tacaagcagg ggcagaacca gctctacaac 1200

gaactcaatc ttggtcggag agaggagtac gacgtgctgg acaagcggag aggacgggac 1260

ccagaaatgg gcgggaagcc gcgcagaaag aatccccaag agggcctgta caacgagctc 1320

caaaaggata agatggcaga agcctatagc gagattggta tgaaagggga acgcagaaga 1380

ggcaaaggcc acgacggact gtaccaggga ctcagcaccg ccaccaagga cacctatgac 1440

gctcttcaca tgcaggccct gccgcctcgg 1470

<210> 438
<211> 241
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 438
Glu Val Gln Leu Val Glu Thr Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ile Thr Phe Ser Arg Tyr
20 25 30

Pro Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Gly Ile Ser Asp Ser Gly Val Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Ala
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Phe
65 70 75 80

Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Asp Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Val Thr Arg Ala Gly Ser Glu Ala Ser Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu
130 135 140

Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln
145 150 155 160

Ser Val Ser Asn Ser Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
165 170 175

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro
180 185 190

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile
195 200 205

Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Ile Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe
210 215 220

Gly Thr Ser Ser Gly Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile
225 230 235 240

Lys

<210> 439
<211> 723
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」

<400> 439
gaagtgcaac tggtggaaac cggtggcggc ctggtgcagc ctggaggatc attgaggctg 60

tcatgcgcgg ccagcggtat taccttctcc cggtacccca tgtcctgggt cagacaggcc 120

ccggggaaag ggcttgaatg ggtgtccggg atctcggact ccggtgtcag cacttactac 180

gccgactccg ccaagggacg cttcaccatt tcccgggaca actcgaagaa caccctgttc 240

ctccaaatga gctccctccg ggacgaggat actgcagtgt actactgcgt gacccgcgcc 300

gggtccgagg cgtctgacat ttggggacag ggcactatgg tcaccgtgtc gtccggcgga 360

gggggctcgg gaggcggtgg cagcggagga ggagggtccg agatcgtgct gacccaatcc 420

ccggccaccc tctcgctgag ccctggagaa agggcaacct tgtcctgtcg cgcgagccag 480

tccgtgagca actccctggc ctggtaccag cagaagcccg gacaggctcc gagacttctg 540

atctacgacg cttcgagccg ggccactgga atccccgacc gcttttcggg gtccggctca 600

ggaaccgatt tcaccctgac aatctcacgg ctggagccag aggatttcgc catctattac 660

tgccagcagt tcggtacttc ctccggcctg actttcggag gcggcacgaa gctcgaaatc 720

aag 723

<210> 440
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 440
Glu Val Gln Leu Val Glu Thr Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ile Thr Phe Ser Arg Tyr
20 25 30

Pro Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Ser Asp Ser Gly Val Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Ala
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Phe
65 70 75 80

Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Asp Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Val Thr Arg Ala Gly Ser Glu Ala Ser Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Met Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 441
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 441
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Asn Ser
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Ile Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe Gly Thr Ser Ser Gly
85 90 95

Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 442
<211> 485
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 442
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln Leu Val Glu Thr Gly Gly Gly Leu
20 25 30

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ile
35 40 45

Thr Phe Ser Arg Tyr Pro Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
50 55 60

Gly Leu Glu Trp Val Ser Gly Ile Ser Asp Ser Gly Val Ser Thr Tyr
65 70 75 80

Tyr Ala Asp Ser Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser
85 90 95

Lys Asn Thr Leu Phe Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Asp Glu Asp Thr
100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Val Thr Arg Ala Gly Ser Glu Ala Ser Asp Ile
115 120 125

Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
130 135 140

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln
145 150 155 160

Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser
165 170 175

Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Asn Ser Leu Ala Trp Tyr Gln Gln
180 185 190

Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Ser Arg
195 200 205

Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp
210 215 220

Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Ile Tyr
225 230 235 240

Tyr Cys Gln Gln Phe Gly Thr Ser Ser Gly Leu Thr Phe Gly Gly Gly
245 250 255

Thr Lys Leu Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr
260 265 270

Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala
275 280 285

Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe
290 295 300

Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val
305 310 315 320

Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys
325 330 335

Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr
340 345 350

Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu
355 360 365

Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro
370 375 380

Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly
385 390 395 400

Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro
405 410 415

Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr
420 425 430

Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly
435 440 445

Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln
450 455 460

Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln
465 470 475 480

Ala Leu Pro Pro Arg
485

<210> 443
<211> 1455
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」

<400> 443
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

cccgaagtgc aactggtgga aaccggtggc ggcctggtgc agcctggagg atcattgagg 120

ctgtcatgcg cggccagcgg tattaccttc tcccggtacc ccatgtcctg ggtcagacag 180

gccccgggga aagggcttga atgggtgtcc gggatctcgg actccggtgt cagcacttac 240

tacgccgact ccgccaaggg acgcttcacc atttcccggg acaactcgaa gaacaccctg 300

ttcctccaaa tgagctccct ccgggacgag gatactgcag tgtactactg cgtgacccgc 360

gccgggtccg aggcgtctga catttgggga cagggcacta tggtcaccgt gtcgtccggc 420

ggaggggggct cgggaggcgg tggcagcgga ggaggagggt ccgagatcgt gctgacccaa 480

tccccggcca ccctctcgct gagccctgga gaaagggcaa ccttgtcctg tcgcgcgagc 540

cagtccgtga gcaactccct ggcctggtac cagcagaagc ccggacaggc tccgagactt 600

ctgatctacg acgcttcgag ccgggccact ggaatccccg accgcttttc ggggtccggc 660

tcaggaaccg atttcaccct gacaatctca cggctggagc cagaggattt cgccatctat 720

tactgccagc agttcggtac ttcctccggc ctgactttcg gaggcggcac gaagctcgaa 780

atcaagacca ctaccccagc accgaggcca cccaccccgg ctcctaccat cgcctcccag 840

cctctgtccc tgcgtccgga ggcatgtaga cccgcagctg gtggggccgt gcatacccgg 900

ggtcttgact tcgcctgcga tatctacatt tgggcccctc tggctggtac ttgcggggtc 960

ctgctgcttt cactcgtgat cactctttac tgtaagcgcg gtcggaagaa gctgctgtac 1020

atctttaagc aacccttcat gaggcctgtg cagactactc aagaggagga cggctgttca 1080

tgccggttcc cagaggagga ggaaggcggc tgcgaactgc gcgtgaaatt cagccgcagc 1140

gcagatgctc cagcctacaa gcaggggcag aaccagctct acaacgaact caatcttggt 1200

cggagagagg agtacgacgt gctggacaag cggagaggac gggacccaga aatgggcggg 1260

aagccgcgca gaaagaatcc ccaagagggc ctgtacaacg agctccaaaa ggataagatg 1320

gcagaagcct atagcgagat tggtatgaaa ggggaacgca gaagaggcaa aggccacgac 1380

ggactgtacc agggactcag caccgccacc aaggacacct atgacgctct tcacatgcag 1440

gccctgccgc ctcgg 1455

<210> 444
<211> 248
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 444

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
85 90 95

```
Ala Arg Ala Thr Tyr Lys Arg Glu Leu Arg Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
            100                 105                 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
        115                 120                 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Met Thr
    130                 135                 140

Gln Ser Pro Gly Thr Val Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu
145                 150                 155                 160

Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Phe Leu Ala Trp Tyr
                165                 170                 175

Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser
            180                 185                 190

Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
        195                 200                 205

Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Ser Ala
    210                 215                 220

Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Ser Ser Pro Ser Trp Thr Phe Gly
225                 230                 235                 240

Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
                245
```

<210> 445
<211> 744
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」

<400> 445
caagtgcagc tcgtggaatc gggtggcgga ctggtgcagc cgggggggctc acttagactg 60

tcctgcgcgg ccagcggatt cactttctcc tcctacgcca tgtcctgggt cagacaggcc 120

cctggaaagg gcctggaatg ggtgtccgca atcagcggca gcggcggctc gacctattac 180

gcggattcag tgaagggcag attcaccatt tcccgggaca acgccaagaa ctccttgtac 240

cttcaaatga actccctccg cgcggaagat accgcaatct actactgcgc tcgggccact 300

tacaagaggg aactgcgcta ctactacggg atggacgtct ggggccaggg aaccatggtc 360

accgtgtcca gcggaggagg aggatcggga ggaggcggta gcgggggtgg agggtcggag 420

atcgtgatga cccagtcccc cggcactgtg tcgctgtccc ccggcgaacg ggccaccctg 480

tcatgtcggg ccagccagtc agtgtcgtca agcttcctcg cctggtacca gcagaaaccg 540

ggacaagctc cccgcctgct gatctacgga gccagcagcc gggccaccgg tattcctgac 600

cggttctccg gttcggggtc cgggaccgac tttactctga ctatctctcg cctcgagcca 660

gaggactccg ccgtgtatta ctgccagcag taccactcct ccccgtcctg gacgttcgga 720

cagggcacaa ggctggagat taag 744

<210> 446
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 446
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ala Thr Tyr Lys Arg Glu Leu Arg Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 447
<211> 109
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 447
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Gly Thr Val Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30

Phe Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

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

Pro Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Ser Ser Pro
85 90 95

Ser Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 448
<211> 492
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 448
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
20 25 30

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
35 40 45

Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
50 55 60

Gly Leu Glu Trp Val Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr
65 70 75 80

Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala
85 90 95

Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr
100 105 110

Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Thr Tyr Lys Arg Glu Leu Arg Tyr
115 120 125

```
Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser
    130                 135                 140

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
145                 150                 155                 160

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Gly Thr Val Ser Leu Ser Pro Gly
                165                 170                 175

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
            180                 185                 190

Phe Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
        195                 200                 205

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
    210                 215                 220

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
225                 230                 235                 240

Pro Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Ser Ser Pro
                245                 250                 255

Ser Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Thr Thr Thr
            260                 265                 270

Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro
        275                 280                 285

Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val
    290                 295                 300

His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro
305                 310                 315                 320

Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu
                325                 330                 335
```

Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro
340 345 350

Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys
355 360 365

Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe
370 375 380

Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu
385 390 395 400

Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp
405 410 415

Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys
420 425 430

Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala
435 440 445

Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys
450 455 460

Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr
465 470 475 480

Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485 490

<210> 449
<211> 1476
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」

<400> 449

atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

ccccaagtgc agctcgtgga atcgggtggc ggactggtgc agccgggggg ctcacttaga 120

ctgtcctgcg cggccagcgg attcactttc tcctcctacg ccatgtcctg ggtcagacag 180

gcccctggaa agggcctgga atgggtgtcc gcaatcagcg gcagcggcgg ctcgacctat 240

tacgcggatt cagtgaaggg cagattcacc atttcccggg acaacgccaa gaactccttg 300

taccttcaaa tgaactccct ccgcgcggaa gataccgcaa tctactactg cgctcgggcc 360

acttacaaga gggaactgcg ctactactac gggatggacg tctggggcca gggaaccatg 420

gtcaccgtgt ccagcggagg aggaggatcg ggaggaggcg gtagcggggg tggagggtcg 480

gagatcgtga tgacccagtc ccccggcact gtgtcgctgt ccccccggcga acgggccacc 540

ctgtcatgtc gggccagcca gtcagtgtcg tcaagcttcc tcgcctggta ccagcagaaa 600

ccgggacaag ctccccgcct gctgatctac ggagccagca gccgggccac cggtattcct 660

gaccggttct ccggttcggg gtccgggacc gactttactc tgactatctc tcgcctcgag 720

ccagaggact ccgccgtgta ttactgccag cagtaccact cctccccgtc ctggacgttc 780

ggacagggca caaggctgga gattaagacc actaccccag caccgaggcc acccacccccg 840

gctcctacca tcgcctccca gcctctgtcc ctgcgtccgg aggcatgtag acccgcagct 900

ggtggggccg tgcatacccg gggtcttgac ttcgcctgcg atatctacat ttgggccccct 960

ctggctggta cttgcggggt cctgctgctt tcactcgtga tcactcttta ctgtaagcgc 1020

ggtcggaaga agctgctgta catctttaag caacccttca tgaggcctgt gcagactact 1080

caagaggagg acggctgttc atgccggttc ccagaggagg aggaaggcgg ctgcgaactg 1140

cgcgtgaaat tcagccgcag cgcagatgct ccagcctaca agcaggggca gaaccagctc 1200

tacaacgaac tcaatcttgg tcggagagag gagtacgacg tgctggacaa gcggagagga 1260

cgggacccag aaatgggcgg gaagccgcgc agaaagaatc cccaagaggg cctgtacaac 1320

gagctccaaa aggataagat ggcagaagcc tatagcgaga ttggtatgaa aggggaacgc 1380

agaagaggca aaggccacga cggactgtac cagggactca gcaccgccac caaggacacc 1440

tatgacgctc ttcacatgca ggccctgccg cctcgg 1476

<210> 450
<211> 248
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 450
Glu Val Gln Leu Val Glu Thr Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Thr Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ala Thr Tyr Lys Arg Glu Leu Arg Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr
130 135 140

Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Ser Ala Thr Leu

145 150 155 160

Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Thr Thr Phe Leu Ala Trp Tyr
165 170 175

Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ser Ser
180 185 190

Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
195 200 205

Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Arg Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala
210 215 220

Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Ser Ser Pro Ser Trp Thr Phe Gly
225 230 235 240

Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
245

<210> 451
<211> 744
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」

<400> 451
gaggtgcagc ttgtggaaac cggtggcgga ctggtgcagc ccggaggaag cctcaggctg 60

tcctgcgccg cgtccggctt caccttctcc tcgtacgcca tgtcctgggt ccgccaggcc 120

cccggaaagg gcctggaatg ggtgtccgcc atctctggaa gcggaggttc cacgtactac 180

gcggacagcg tcaagggaag gttcacaatc tcccgcgata attcgaagaa cactctgtac 240

cttcaaatga acaccctgaa ggccgaggac actgctgtgt actactgcgc acgggccacc 300

tacaagagag agctccggta ctactacgga atggacgtct ggggccaggg aactactgtg 360

accgtgtcct cgggaggggg tggctccggg gggggcggct ccggcggagg cggttccgag 420

attgtgctga cccagtcacc ttcaactctg tcgctgtccc cgggagagag cgctactctg 480

agctgccggg ccagccagtc cgtgtccacc accttcctcg cctggtatca gcagaagccg 540

gggcaggcac cacggctctt gatctacggg tcaagcaaca gagcgaccgg aattcctgac 600

cgcttctcgg ggagcggttc aggcaccgac ttcaccctga ctatccggcg cctggaaccc 660

gaagatttcg ccgtgtatta ctgtcaacag taccactcct cgccgtcctg gacctttggc 720

caaggaacca aagtggaaat caag 744

<210> 452
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 452
Glu Val Gln Leu Val Glu Thr Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Thr Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ala Thr Tyr Lys Arg Glu Leu Arg Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 453
<211> 109
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 453
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Ser Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Thr Thr
20 25 30

Phe Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Ser Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

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

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Ser Ser Pro
85 90 95

Ser Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 454
<211> 492
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 454

```
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1               5                  10                  15

His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln Leu Val Glu Thr Gly Gly Gly Leu
            20                  25                  30

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
        35                  40                  45

Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
    50                  55                  60

Gly Leu Glu Trp Val Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr
65                  70                  75                  80

Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser
                85                  90                  95

Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Thr Leu Lys Ala Glu Asp Thr
            100                 105                 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Thr Tyr Lys Arg Glu Leu Arg Tyr
        115                 120                 125

Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
    130                 135                 140

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
145                 150                 155                 160

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
                165                 170                 175

Glu Ser Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Thr Thr
            180                 185                 190
```

Phe Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
195 200 205

Ile Tyr Gly Ser Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
210 215 220

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Arg Arg Leu Glu
225 230 235 240

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Ser Ser Pro
245 250 255

Ser Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Thr Thr Thr
260 265 270

Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro
275 280 285

Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val
290 295 300

His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro
305 310 315 320

Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu
325 330 335

Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro
340 345 350

Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys
355 360 365

Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe
370 375 380

Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu
385 390 395 400

Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp
405 410 415

Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys
420 425 430

Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala
435 440 445

Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys
450 455 460

Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr
465 470 475 480

Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485 490

<210> 455
<211> 1476
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」

<400> 455
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

cccgaggtgc agcttgtgga aaccggtggc ggactggtgc agcccggagg aagcctcagg 120

ctgtcctgcg ccgcgtccgg cttcaccttc tcctcgtacg ccatgtcctg ggtccgccag 180

gcccccggaa agggcctgga atgggtgtcc gccatctctg gaagcggagg ttccacgtac 240

tacgcggaca gcgtcaaggg aaggttcaca atctcccgcg ataattcgaa gaacactctg 300

taccttcaaa tgaacaccct gaaggccgag gacactgctg tgtactactg cgcacgggcc 360

acctacaaga gagagctccg gtactactac ggaatggacg tctggggcca gggaactact 420

gtgaccgtgt cctcgggagg gggtggctcc gggggggggcg gctccggcgg aggcggttcc 480

gagattgtgc tgacccagtc accttcaact ctgtcgctgt ccccgggaga gagcgctact 540

ctgagctgcc gggccagcca gtccgtgtcc accaccttcc tcgcctggta tcagcagaag 600

ccggggcagg caccacggct cttgatctac gggtcaagca acagagcgac cggaattcct 660

gaccgcttct cggggagcgg ttcaggcacc gacttcaccc tgactatccg gcgcctggaa 720

cccgaagatt tcgccgtgta ttactgtcaa cagtaccact cctcgccgtc ctggaccttt 780

ggccaaggaa ccaaagtgga aatcaagacc actaccccag caccgaggcc acccaccccg 840

gctcctacca tcgcctccca gcctctgtcc ctgcgtccgg aggcatgtag acccgcagct 900

ggtggggccg tgcatacccg gggtcttgac ttcgcctgcg atatctacat ttgggccccc 960

ctggctggta cttgcggggt cctgctgctt tcactcgtga tcactcttta ctgtaagcgc 1020

ggtcggaaga agctgctgta catctttaag caacccttca tgaggcctgt gcagactact 1080

caagaggagg acggctgttc atgccggttc ccagaggagg aggaaggcgg ctgcgaactg 1140

cgcgtgaaat tcagccgcag cgcagatgct ccagcctaca agcaggggca gaaccagctc 1200

tacaacgaac tcaatcttgg tcggagagag gagtacgacg tgctggacaa gcggagagga 1260

cgggacccag aaatgggcgg gaagccgcgc agaaagaatc cccaagaggg cctgtacaac 1320

gagctccaaa aggataagat ggcagaagcc tatagcgaga ttggtatgaa aggggaacgc 1380

agaagaggca aaggccacga cggactgtac cagggactca gcaccgccac caaggacacc 1440

tatgacgctc ttcacatgca ggccctgccg cctcgg 1476

<210> 456
<211> 239
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 456
Glu Val Gln Leu Val Glu Thr Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
20 25 30

Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Asp Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Val Gly Lys Ala Val Pro Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Ser Ser Leu Ser
130 135 140

Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser
145 150 155 160

Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
165 170 175

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser
180 185 190

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
195 200 205

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr
210 215 220

Ser Thr Pro Tyr Ser Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
225 230 235

<210> 457
<211> 717
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」

<400> 457
gaagtgcagc tcgtggaaac tggaggtgga ctcgtgcagc ctggacggtc gctgcggctg 60

agctgcgctg catccggctt caccttcgac gattatgcca tgcactgggt cagacaggcg 120

ccagggaagg gacttgagtg ggtgtccggt atcagctgga atagcggctc aatcggatac 180

gcggactccg tgaagggaag gttcaccatt tcccgcgaca acgccaagaa ctccctgtac 240

ttgcaaatga acagcctccg ggatgaggac actgccgtgt actactgcgc ccgcgtcgga 300

aaagctgtgc ccgacgtctg gggccaggga accactgtga ccgtgtccag cggcgggggt 360

ggatcgggcg gtggagggtc cggtggaggg ggctcagata ttgtgatgac ccagaccccc 420

tcgtccctgt ccgcctcggt cggcgaccgc gtgactatca catgtagagc ctcgcagagc 480

atctccagct acctgaactg gtatcagcag aagccgggga aggccccgaa gctcctgatc 540

tacgcggcat catcactgca atcgggagtg ccgagccggt tttccgggtc cggctccggc 600

accgacttca cgctgaccat ttcttccctg caacccgagg acttcgccac ttactactgc 660

cagcagtcct actccacccc ttactccttc ggccaaggaa ccaggctgga aatcaag 717

<210> 458
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 458
Glu Val Gln Leu Val Glu Thr Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
20 25 30

Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Asp Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Val Gly Lys Ala Val Pro Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 459
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 459
Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Tyr
85 90 95

Ser Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 460
<211> 483
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 460
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln Leu Val Glu Thr Gly Gly Gly Leu
20 25 30

Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
35 40 45

Thr Phe Asp Asp Tyr Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
50 55 60

Gly Leu Glu Trp Val Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly
65 70 75 80

Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala
85 90 95

Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Asp Glu Asp Thr
100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Val Gly Lys Ala Val Pro Asp Val Trp
115 120 125

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
130 135 140

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Thr
145 150 155 160

Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
165 170 175

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys
180 185 190

Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln
195 200 205

Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
210 215 220

Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr
225 230 235 240

Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Tyr Ser Phe Gly Gln Gly Thr Arg
245 250 255

Leu Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala
260 265 270

Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg
275 280 285

Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys
290 295 300

Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu
305 310 315 320

Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu
325 330 335

Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln
340 345 350

Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly
355 360 365

Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr
370 375 380

Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg
385 390 395 400

Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met
405 410 415

Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu
420 425 430

Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys
435 440 445

Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu
450 455 460

Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu
465 470 475 480

Pro Pro Arg

<210> 461
<211> 1449
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」

<400> 461
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

cccgaagtgc agctcgtgga aactggaggt ggactcgtgc agcctggacg gtcgctgcgg 120

ctgagctgcg ctgcatccgg cttcaccttc gacgattatg ccatgcactg ggtcagacag 180

gcgccaggga agggacttga gtgggtgtcc ggtatcagct ggaatagcgg ctcaatcgga 240

tacgcggact ccgtgaaggg aaggttcacc atttcccgcg acaacgccaa gaactccctg 300

tacttgcaaa tgaacagcct ccgggatgag gacactgccg tgtactactg cgcccgcgtc 360

ggaaaagctg tgcccgacgt ctggggccag ggaaccactg tgaccgtgtc cagcggcggg 420

ggtggatcgg gcggtggagg gtccggtgga gggggctcag atattgtgat gacccagacc 480

ccctcgtccc tgtccgcctc ggtcggcgac cgcgtgacta tcacatgtag agcctcgcag 540

agcatctcca gctacctgaa ctggtatcag cagaagccgg ggaaggcccc gaagctcctg 600

atctacgcgg catcatcact gcaatcggga gtgccgagcc ggttttccgg gtccggctcc 660

ggcaccgact tcacgctgac catttcttcc ctgcaacccg aggacttcgc cacttactac 720

tgccagcagt cctactccac cccttactcc ttcggccaag gaaccaggct ggaaatcaag 780

accactaccc cagcaccgag gccacccacc ccggctccta ccatcgcctc ccagcctctg 840

tccctgcgtc cggaggcatg tagacccgca gctggtgggg ccgtgcatac ccggggtctt 900

gacttcgcct gcgatatcta catttgggcc cctctggctg gtacttgcgg ggtcctgctg 960

ctttcactcg tgatcactct ttactgtaag cgcggtcgga agaagctgct gtacatcttt 1020

aagcaaccct tcatgaggcc tgtgcagact actcaagagg aggacggctg ttcatgccgg 1080

ttcccagagg aggaggaagg cggctgcgaa ctgcgcgtga aattcagccg cagcgcagat 1140

gctccagcct acaagcaggg gcagaaccag ctctacaacg aactcaatct tggtcggaga 1200

gaggagtacg acgtgctgga caagcggaga ggacgggacc cagaaatggg cgggaagccg 1260

cgcagaaaga atccccaaga gggcctgtac aacgagctcc aaaaggataa gatggcagaa 1320

gcctatagcg agattggtat gaaaggggaa cgcagaagag gcaaaggcca cgacggactg 1380

taccagggac tcagcaccgc caccaaggac acctatgacg ctcttcacat gcaggccctg 1440

ccgcctcgg 1449

<210> 462
<211> 246
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 462
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
20 25 30

Ala Met His Trp Val Arg Gln Arg Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Ser Ile Asn Trp Lys Gly Asn Ser Leu Ala Tyr Gly Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Ala Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Phe
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Ser His Gln Gly Val Ala Tyr Tyr Asn Tyr Ala Met Asp Val Trp
100 105 110

Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser
130 135 140

Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys
145 150 155 160

Arg Ala Thr Gln Ser Ile Gly Ser Ser Phe Leu Ala Trp Tyr Gln Gln
165 170 175

Arg Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Gln Arg
180 185 190

Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Arg Gly Ser Gly Thr Asp
195 200 205

Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Pro Glu Asp Ser Ala Val Tyr
210 215 220

Tyr Cys Gln His Tyr Glu Ser Ser Pro Ser Trp Thr Phe Gly Gln Gly
225 230 235 240

Thr Lys Val Glu Ile Lys
245

<210> 463
<211> 738
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source

<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」

<400> 463
gaagtgcagc tcgtggagag cgggggagga ttggtgcagc ccggaaggtc cctgcggctc 60

tcctgcactg cgtctggctt caccttcgac gactacgcga tgcactgggt cagacagcgc 120

ccgggaaagg gcctggaatg ggtcgcctca atcaactgga agggaaactc cctggcctat 180

ggcgacagcg tgaagggccg cttcgccatt tcgcgcgaca acgccaagaa caccgtgttt 240

ctgcaaatga attccctgcg gaccgaggat accgctgtgt actactgcgc cagccaccag 300

ggcgtggcat actataacta cgccatggac gtgtggggaa gagggacgct cgtcaccgtg 360

tcctccgggg gcggtggatc gggtggagga ggaagcggtg gcgggggcag cgaaatcgtg 420

ctgactcaga gcccgggaac tctttcactg tccccgggag aacgggccac tctctcgtgc 480

cgggccaccc agtccatcgg ctcctccttc cttgcctggt accagcagag gccaggacag 540

gcgccccgcc tgctgatcta cggtgcttcc caacgcgcca ctggcattcc tgaccggttc 600

agcggcagag ggtcgggaac cgatttcaca ctgaccattt cccgggtgga gcccgaagat 660

tcggcagtct actactgtca gcattacgag tcctcccctt catggacctt cggtcaaggg 720

accaaagtgg agatcaag 738

<210> 464
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 464
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
20 25 30

Ala Met His Trp Val Arg Gln Arg Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Ser Ile Asn Trp Lys Gly Asn Ser Leu Ala Tyr Gly Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Ala Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Phe
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ser His Gln Gly Val Ala Tyr Tyr Asn Tyr Ala Met Asp Val Trp
100 105 110

Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 465
<211> 109
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 465
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Thr Gln Ser Ile Gly Ser Ser
20 25 30

Phe Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Gln Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

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

Pro Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Glu Ser Ser Pro
85 90 95

Ser Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 466
<211> 490
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 466
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
20 25 30

Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe
35 40 45

Thr Phe Asp Asp Tyr Ala Met His Trp Val Arg Gln Arg Pro Gly Lys
50 55 60

Gly Leu Glu Trp Val Ala Ser Ile Asn Trp Lys Gly Asn Ser Leu Ala
65 70 75 80

Tyr Gly Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Ala Ile Ser Arg Asp Asn Ala
85 90 95

Lys Asn Thr Val Phe Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Thr Glu Asp Thr
100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ser His Gln Gly Val Ala Tyr Tyr Asn Tyr
115 120 125

```
Ala Met Asp Val Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly
    130                 135                 140

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile
145                 150                 155                 160

Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg
                165                 170                 175

Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Thr Gln Ser Ile Gly Ser Ser Phe Leu
            180                 185                 190

Ala Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr
        195                 200                 205

Gly Ala Ser Gln Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Arg
    210                 215                 220

Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Pro Glu
225                 230                 235                 240

Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Glu Ser Ser Pro Ser Trp
                245                 250                 255

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala
            260                 265                 270

Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser
        275                 280                 285

Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr
    290                 295                 300

Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala
305                 310                 315                 320
```

Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys
325 330 335

Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met
340 345 350

Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe
355 360 365

Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg
370 375 380

Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn
385 390 395 400

Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg
405 410 415

Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro
420 425 430

Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala
435 440 445

Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His
450 455 460

Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp
465 470 475 480

Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485 490

<210> 467
<211> 1470
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」

<400> 467
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

cccgaagtgc agctcgtgga gagcgggggga ggattggtgc agcccggaag gtccctgcgg 120

ctctcctgca ctgcgtctgg cttcaccttc gacgactacg cgatgcactg ggtcagacag 180

cgcccgggaa agggcctgga atgggtcgcc tcaatcaact ggaagggaaa ctccctggcc 240

tatggcgaca gcgtgaaggg ccgcttcgcc atttcgcgcg acaacgccaa gaacaccgtg 300

tttctgcaaa tgaattccct gcggaccgag gataccgctg tgtactactg cgccagccac 360

cagggcgtgg catactataa ctacgccatg gacgtgtggg gaagagggac gctcgtcacc 420

gtgtcctccg ggggcggtgg atcgggtgga ggaggaagcg gtggcggggg cagcgaaatc 480

gtgctgactc agagcccggg aactctttca ctgtccccgg gagaacgggc cactctctcg 540

tgccgggcca cccagtccat cggctcctcc ttccttgcct ggtaccagca gaggccagga 600

caggcgcccc gcctgctgat ctacggtgct tcccaacgcg ccactggcat tcctgaccgg 660

ttcagcggca gagggtcggg aaccgatttc acactgacca tttcccgggt ggagcccgaa 720

gattcggcag tctactactg tcagcattac gagtcctccc cttcatggac cttcggtcaa 780

gggaccaaag tggagatcaa gaccactacc ccagcaccga ggccacccac cccggctcct 840

accatcgcct cccagcctct gtccctgcgt ccggaggcat gtagacccgc agctggtggg 900

gccgtgcata cccggggtct tgacttcgcc tgcgatatct acatttgggc ccctctggct 960

ggtacttgcg gggtcctgct gctttcactc gtgatcactc tttactgtaa gcgcggtcgg 1020

aagaagctgc tgtacatctt taagcaaccc ttcatgaggc ctgtgcagac tactcaagag 1080

gaggacggct gttcatgccg gttcccagag gaggaggaag gcggctgcga actgcgcgtg 1140

aaattcagcc gcagcgcaga tgctccagcc tacaagcagg ggcagaacca gctctacaac 1200

gaactcaatc ttggtcggag agaggagtac gacgtgctgg acaagcggag aggacgggac 1260

ccagaaatgg gcgggaagcc gcgcagaaag aatccccaag agggcctgta caacgagctc 1320

caaaaggata agatggcaga agcctatagc gagattggta tgaaaggggga acgcagaaga 1380

ggcaaaggcc acgacggact gtaccaggga ctcagcaccg ccaccaagga cacctatgac 1440

gctcttcaca tgcaggccct gccgcctcgg 1470

<210> 468
<211> 241
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 468

```
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1               5                  10                  15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
            20                  25                  30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65                  70                  75                  80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Lys Val Val Arg Asp Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr
            100                 105                 110

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
        115                 120                 125

Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser
    130                 135                 140
```

Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser
145 150 155 160

Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
165 170 175

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro
180 185 190

Asp Arg Phe Ser Gly Asn Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile
195 200 205

Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr
210 215 220

Gly Ser Pro Pro Arg Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile
225 230 235 240

Lys

<210> 469
<211> 723
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」

<400> 469
gaggtgcagt tggtcgaaag cgggggcggg cttgtgcagc ctggcggatc actgcggctg 60

tcctgcgcgg catcaggctt cacgttttct tcctacgcca tgtcctgggt gcgccaggcc 120

cctggaaagg gactggaatg ggtgtccgcg atttcggggt ccggcgggag cacctactac 180

gccgattccg tgaagggccg cttcactatc tcgcgggaca actccaagaa caccctctac 240

ctccaaatga atagcctgcg ggccgaggat accgccgtct actattgcgc taaggtcgtg 300

cgcgacggaa tggacgtgtg gggacagggt accaccgtga cagtgtcctc gggggggaggc 360

ggtagcggcg gaggaggaag cggtggtgga ggttccgaga ttgtgctgac tcaatcaccc 420

gcgaccctga gcctgtcccc cggcgaaagg gccactctgt cctgtcgggc cagccaatca 480

gtctcctcct cgtacctggc ctggtaccag cagaagccag gacaggctcc gagactcctt 540

atctatggcg catcctcccg cgccaccgga atcccggata ggttctcggg aaacggatcg 600

gggaccgact tcactctcac catctcccgg ctggaaccgg aggacttcgc cgtgtactac 660

tgccagcagt acggcagccc gcctagattc actttcggcc ccggcaccaa agtggacatc 720

aag 723

<210> 470
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 470
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Val Val Arg Asp Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 471
<211> 109
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 471
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Asn Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Pro Pro
85 90 95

Arg Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105

<210> 472
<211> 485
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 472

```
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1               5                  10                  15

His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
            20                  25                  30

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
        35                  40                  45

Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
    50                  55                  60

Gly Leu Glu Trp Val Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr
65                  70                  75                  80

Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser
                85                  90                  95

Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr
            100                 105                 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Val Val Arg Asp Gly Met Asp Val Trp
        115                 120                 125

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
    130                 135                 140

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser
145                 150                 155                 160

Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys
                165                 170                 175
```

```
Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln
            180                 185                 190

Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg
        195                 200                 205

Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Asn Gly Ser Gly Thr Asp
    210                 215                 220

Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr
225                 230                 235                 240

Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Pro Pro Arg Phe Thr Phe Gly Pro Gly
                245                 250                 255

Thr Lys Val Asp Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr
            260                 265                 270

Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala
        275                 280                 285

Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe
    290                 295                 300

Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val
305                 310                 315                 320

Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys
                325                 330                 335

Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr
            340                 345                 350

Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu
        355                 360                 365

Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro
    370                 375                 380
```

Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly
385 390 395 400

Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro
405 410 415

Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr
420 425 430

Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly
435 440 445

Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln
450 455 460

Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln
465 470 475 480

Ala Leu Pro Pro Arg
485

<210> 473
<211> 1455
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」

<400> 473
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

cccgaggtgc agttggtcga aagcgggggc gggcttgtgc agcctggcgg atcactgcgg 120

ctgtcctgcg cggcatcagg cttcacgttt tcttcctacg ccatgtcctg ggtgcgccag 180

gcccctggaa agggactgga atgggtgtcc gcgatttcgg ggtccggcgg gagcacctac 240

tacgccgatt ccgtgaaggg ccgcttcact atctcgcggg acaactccaa gaacaccctc 300

tacctccaaa tgaatagcct gcgggccgag gataccgccg tctactattg cgctaaggtc 360

gtgcgcgacg gaatggacgt gtggggacag ggtaccaccg tgacagtgtc ctcgggggga 420

ggcggtagcg gcggaggagg aagcggtggt ggaggttccg agattgtgct gactcaatca 480

cccgcgaccc tgagcctgtc ccccggcgaa agggccactc tgtcctgtcg ggccagccaa 540

tcagtctcct cctcgtacct ggcctggtac cagcagaagc caggacaggc tccgagactc 600

cttatctatg gcgcatcctc ccgcgccacc ggaatcccgg ataggttctc gggaaacgga 660

tcggggaccg acttcactct caccatctcc cggctggaac cggaggactt cgccgtgtac 720

tactgccagc agtacggcag cccgcctaga ttcactttcg gccccggcac caaagtggac 780

atcaagacca ctaccccagc accgaggcca cccaccccgg ctcctaccat cgcctcccag 840

cctctgtccc tgcgtccgga ggcatgtaga cccgcagctg gtggggccgt gcatacccgg 900

ggtcttgact tcgcctgcga tatctacatt tgggcccctc tggctggtac ttgcggggtc 960

ctgctgcttt cactcgtgat cactctttac tgtaagcgcg gtcggaagaa gctgctgtac 1020

atctttaagc aacccttcat gaggcctgtg cagactactc aagaggagga cggctgttca 1080

tgccggttcc cagaggagga ggaaggcggc tgcgaactgc gcgtgaaatt cagccgcagc 1140

gcagatgctc cagcctacaa gcaggggcag aaccagctct acaacgaact caatcttggt 1200

cggagagagg agtacgacgt gctggacaag cggagaggac gggacccaga aatgggcggg 1260

aagccgcgca gaaagaatcc ccaagagggc ctgtacaacg agctccaaaa ggataagatg 1320

gcagaagcct atagcgagat tggtatgaaa ggggaacgca gaagaggcaa aggccacgac 1380

ggactgtacc agggactcag caccgccacc aaggacacct atgacgctct tcacatgcag 1440

gccctgccgc ctcgg 1455

<210> 474
<211> 242
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 474

```
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1               5                  10                  15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
            20                  25                  30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65                  70                  75                  80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Lys Ile Pro Gln Thr Gly Thr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
            100                 105                 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
        115                 120                 125

Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu
    130                 135                 140

Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln
145                 150                 155                 160

Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln
                165                 170                 175

Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile
            180                 185                 190

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
```

195 200 205

Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His
210 215 220

Tyr Gly Ser Ser Pro Ser Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu
225 230 235 240

Ile Lys

<210> 475
<211> 726
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」

<400> 475
gaagtgcagc tgctggagtc cggcggtgga ttggtgcaac cgggggggatc gctcagactg 60

tcctgtgcgg cgtcaggctt caccttctcg agctacgcca tgtcatgggt cagacaggcc 120

cctggaaagg gtctggaatg ggtgtccgcc atttccggga gcgggggatc tacatactac 180

gccgatagcg tgaagggccg cttcaccatt tcccgggaca actccaagaa cactctctat 240

ctgcaaatga actccctccg cgctgaggac actgccgtgt actactgcgc caaaatccct 300

cagaccggca ccttcgacta ctggggacag gggactctgg tcaccgtcag cagcggtggc 360

ggaggttcgg ggggaggagg aagcggcggc ggagggtccg agattgtgct gacccagtca 420

cccggcactt tgtccctgtc gcctggagaa agggccaccc tttcctgccg ggcatcccaa 480

tccgtgtcct cctcgtacct ggcctggtac cagcagaggc ccggacaggc cccacggctt 540

ctgatctacg gagcaagcag ccgcgcgacc ggtatcccgg accggttttc gggctcgggc 600

tcaggaactg acttcaccct caccatctcc cgcctggaac ccgaagattt cgctgtgtat 660

tactgccagc actacggcag ctccccgtcc tggacgttcg gccagggaac tcggctggag 720

atcaag 726

<210> 476
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 476
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Ile Pro Gln Thr Gly Thr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 477
<211> 109
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 477
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

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

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Gly Ser Ser Pro
85 90 95

Ser Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 478
<211> 486
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 478
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu
20 25 30

```
Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
        35                  40                  45

Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
    50                  55                  60

Gly Leu Glu Trp Val Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr
65                  70                  75                  80

Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser
                85                  90                  95

Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr
            100                 105                 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Ile Pro Gln Thr Gly Thr Phe Asp Tyr
        115                 120                 125

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
    130                 135                 140

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln
145                 150                 155                 160

Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser
                165                 170                 175

Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln
            180                 185                 190

Gln Arg Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Ser
        195                 200                 205

Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
    210                 215                 220

Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val
225                 230                 235                 240
```

Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Gly Ser Ser Pro Ser Trp Thr Phe Gly Gln
245 250 255

Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro
260 265 270

Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu
275 280 285

Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp
290 295 300

Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly
305 310 315 320

Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg
325 330 335

Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln
340 345 350

Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu
355 360 365

Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala
370 375 380

Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu
385 390 395 400

Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp
405 410 415

Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu
420 425 430

Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile
435 440 445

Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr
450 455 460

Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met
465 470 475 480

Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485

<210> 479
<211> 1458
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」

<400> 479
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

cccgaagtgc agctgctgga gtccggcggt ggattggtgc aaccgggggg atcgctcaga 120

ctgtcctgtg cggcgtcagg cttcaccttc tcgagctacg ccatgtcatg ggtcagacag 180

gcccctggaa agggtctgga atgggtgtcc gccatttccg ggagcggggg atctacatac 240

tacgccgata gcgtgaaggg ccgcttcacc atttcccggg acaactccaa gaacactctc 300

tatctgcaaa tgaactccct ccgcgctgag gacactgccg tgtactactg cgccaaaatc 360

cctcagaccg gcaccttcga ctactgggga caggggactc tggtcaccgt cagcagcggt 420

ggcggaggtt cgggggggagg aggaagcggc ggcggagggt ccgagattgt gctgacccag 480

tcacccggca ctttgtccct gtcgcctgga gaaagggcca ccctttcctg ccgggcatcc 540

caatccgtgt cctcctcgta cctggcctgg taccagcaga ggcccggaca ggccccacgg 600

cttctgatct acggagcaag cagccgcgcg accggtatcc cggaccggtt ttcgggctcg 660

ggctcaggaa ctgacttcac cctcaccatc tcccgcctgg aacccgaaga tttcgctgtg 720

tattactgcc agcactacgg cagctccccg tcctggacgt tcggccaggg aactcggctg 780

gagatcaaga ccactacccc agcaccgagg ccacccaccc cggctcctac catcgcctcc 840

cagcctctgt ccctgcgtcc ggaggcatgt agacccgcag ctggtggggc cgtgcatacc 900

cggggtcttg acttcgcctg cgatatctac atttgggccc ctctggctgg tacttgcggg 960

gtcctgctgc tttcactcgt gatcactctt tactgtaagc gcggtcggaa gaagctgctg 1020

tacatcttta agcaaccctt catgaggcct gtgcagacta ctcaagagga ggacggctgt 1080

tcatgccggt tcccagagga ggaggaaggc ggctgcgaac tgcgcgtgaa attcagccgc 1140

agcgcagatg ctccagccta caagcagggg cagaaccagc tctacaacga actcaatctt 1200

ggtcggagag aggagtacga cgtgctggac aagcggagag gacgggaccc agaaatgggc 1260

gggaagccgc gcagaaagaa tccccaagag ggcctgtaca acgagctcca aaaggataag 1320

atggcagaag cctatagcga gattggtatg aaaggggaac gcagaagagg caaaggccac 1380

gacggactgt accagggact cagcaccgcc accaaggaca cctatgacgc tcttcacatg 1440

caggccctgc cgcctcgg 1458

<210> 480
<211> 248
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 480
Glu Val Gln Leu Val Glu Thr Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Met Ser Arg Glu Asn Asp Lys Asn Ser Val Phe
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Val Glu Asp Thr Gly Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ala Asn Tyr Lys Arg Glu Leu Arg Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Met Thr
130 135 140

Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Ser Ala Thr Leu
145 150 155 160

Ser Cys Arg Ala Ser Gln Arg Val Ala Ser Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr
165 170 175

Gln His Lys Pro Gly Gln Ala Pro Ser Leu Leu Ile Ser Gly Ala Ser
180 185 190

Ser Arg Ala Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
195 200 205

Thr Asp Phe Thr Leu Ala Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Ser Ala
210 215 220

Val Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Asp Ser Ser Pro Ser Trp Thr Phe Gly
225 230 235 240

Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
245

<210> 481
<211> 744
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」

<400> 481
gaagtgcaac tggtggaaac cggtggagga ctcgtgcagc ctggcggcag cctccggctg 60

agctgcgccg cttcgggatt caccttttcc tcctacgcga tgtcttgggt cagacaggcc 120

cccggaaagg ggctggaatg ggtgtcagcc atctccggct ccggcggatc aacgtactac 180

gccgactccg tgaaaggccg gttcaccatg tcgcgcgaga atgacaagaa ctccgtgttc 240

ctgcaaatga actccctgag ggtggaggac accggagtgt actattgtgc gcgcgccaac 300

tacaagagag agctgcggta ctactacgga atggacgtct ggggacaggg aactatggtg 360

accgtgtcat ccggtggagg gggaagcggc ggtggaggca gcgggggcgg gggttcagaa 420

attgtcatga cccagtcccc gggaactctt tccctctccc ccggggaatc cgcgactttg 480

tcctgccggg ccagccagcg cgtggcctcg aactacctcg catggtacca gcataagcca 540

ggccaagccc cttccctgct gatttccggg gctagcagcc gcgccactgg cgtgccggat 600

aggttctcgg gaagcggctc gggtaccgat ttcaccctgg caatctcgcg gctggaaccg 660

gaggattcgg ccgtgtacta ctgccagcac tatgactcat ccccctcctg gacattcgga 720

cagggcacca aggtcgagat caag 744

<210> 482
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 482
Glu Val Gln Leu Val Glu Thr Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Met Ser Arg Glu Asn Asp Lys Asn Ser Val Phe
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Val Glu Asp Thr Gly Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ala Asn Tyr Lys Arg Glu Leu Arg Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 483
<211> 109
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 483
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Ser Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Arg Val Ala Ser Asn
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln His Lys Pro Gly Gln Ala Pro Ser Leu Leu
35 40 45

Ile Ser Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

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

Pro Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Asp Ser Ser Pro
85 90 95

Ser Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 484
<211> 492
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 484
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln Leu Val Glu Thr Gly Gly Gly Leu
20 25 30

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
35 40 45

Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
50 55 60

Gly Leu Glu Trp Val Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr
65 70 75 80

Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Met Ser Arg Glu Asn Asp
85 90 95

Lys Asn Ser Val Phe Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Val Glu Asp Thr
100 105 110

Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Asn Tyr Lys Arg Glu Leu Arg Tyr
115 120 125

Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser
130 135 140

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
145 150 155 160

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
165 170 175

Glu Ser Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Arg Val Ala Ser Asn
180 185 190

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln His Lys Pro Gly Gln Ala Pro Ser Leu Leu
195 200 205

Ile Ser Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
210 215 220

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ala Ile Ser Arg Leu Glu
225 230 235 240

Pro Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Asp Ser Ser Pro
245 250 255

Ser Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Thr Thr Thr
260 265 270

Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro
275 280 285

Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val
290 295 300

His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro
305 310 315 320

Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu
325 330 335

Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro
340 345 350

Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys
355 360 365

Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe
370 375 380

Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu
385 390 395 400

Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp
405 410 415

Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys
420 425 430

Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala
435 440 445

Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys
450 455 460

Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr
465 470 475 480

Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485 490

<210> 485
<211> 1476
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」

<400> 485
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

cccgaagtgc aactggtgga aaccggtgga ggactcgtgc agcctggcgg cagcctccgg 120

ctgagctgcg ccgcttcggg attcaccttt tcctcctacg cgatgtcttg ggtcagacag 180

gccccccggaa aggggctgga atgggtgtca gccatctccg gctccggcgg atcaacgtac 240

tacgccgact ccgtgaaagg ccggttcacc atgtcgcgcg agaatgacaa gaactccgtg 300

ttcctgcaaa tgaactccct gagggtggag gacaccggag tgtactattg tgcgcgcgcc 360

aactacaaga gagagctgcg gtactactac ggaatggacg tctggggaca gggaactatg 420

gtgaccgtgt catccggtgg agggggaagc ggcggtggag gcagcggggg cgggggttca 480

gaaattgtca tgacccagtc cccgggaact ctttccctct cccccggggga atccgcgact 540

ttgtcctgcc gggccagcca gcgcgtggcc tcgaactacc tcgcatggta ccagcataag 600

ccaggccaag ccccttcccc gctgatttcc ggggctagca gccgcgccac tggcgtgccg 660

gataggttct cgggaagcgg ctcgggtacc gatttcaccc tggcaatctc gcggctggaa 720

ccggaggatt cggccgtgta ctactgccag cactatgact catccccctc ctggacattc 780

ggacagggca ccaaggtcga gatcaagacc actaccccag caccgaggcc acccaccccg 840

gctcctacca tcgcctccca gcctctgtcc ctgcgtccgg aggcatgtag acccgcagct 900

ggtggggccg tgcatacccg gggtcttgac ttcgcctgcg atatctacat ttgggccccct 960

ctggctggta cttgcggggt cctgctgctt tcactcgtga tcactcttta ctgtaagcgc 1020

ggtcggaaga agctgctgta catctttaag caacccttca tgaggcctgt gcagactact 1080

caagaggagg acggctgttc atgccggttc ccagaggagg aggaaggcgg ctgcgaactg 1140

cgcgtgaaat tcagccgcag cgcagatgct ccagcctaca agcaggggca gaaccagctc 1200

tacaacgaac tcaatcttgg tcggagagag gagtacgacg tgctggacaa gcggagagga 1260

cgggacccag aaatgggcgg gaagccgcgc agaaagaatc cccaagaggg cctgtacaac 1320

gagctccaaa aggataagat ggcagaagcc tatagcgaga ttggtatgaa aggggaacgc 1380

agaagaggca aaggccacga cggactgtac cagggactca gcaccgccac caaggacacc 1440

tatgacgctc ttcacatgca ggccctgccg cctcgg 1476

<210> 486
<211> 244
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 486
Glu Val Gln Leu Leu Glu Thr Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Ala Leu Val Gly Ala Thr Gly Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly
130 135 140

Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala
145 150 155 160

Ser Gln Ser Leu Ser Ser Asn Phe Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
165 170 175

Gly Gln Ala Pro Gly Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Asn Trp Ala Thr
180 185 190

Gly Thr Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
195 200 205

Leu Thr Ile Thr Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys
210 215 220

Gln Tyr Tyr Gly Thr Ser Pro Met Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys
225 230 235 240

Val Glu Ile Lys

<210> 487
<211> 732
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」

<400> 487
gaagtgcagc tgctcgaaac cggtggaggg ctggtgcagc cagggggctc cctgaggctt 60

tcatgcgccg ctagcggatt ctccttctcc tcttacgcca tgtcgtgggt ccgccaagcc 120

cctggaaaag gcctggaatg ggtgtccgcg atttccggga gcggaggttc gacctattac 180

gccgactccg tgaagggccg ctttaccatc tcccgggata actccaagaa cactctgtac 240

ctccaaatga actcgctgag agccgaggac accgccgtgt attactgcgc gaaggcgctg 300

gtcggcgcga ctggggcatt cgacatctgg ggacagggaa ctcttgtgac cgtgtcgagc 360

ggaggcggcg gctccggcgg aggagggagc gggggcggtg gttccgaaat cgtgttgact 420

cagtccccgg gaaccctgag cttgtcaccc ggggagcggg ccactctctc ctgtcgcgcc 480

tcccaatcgc tctcatccaa tttcctggcc tggtaccagc agaagcccgg acaggccccg 540

ggcctgctca tctacggcgc ttcaaactgg gcaacgggaa cccctgatcg gttcagcgga 600

agcggatcgg gtactgactt taccctgacc atcaccagac tggaaccgga ggacttcgcc 660

gtgtactact gccagtacta cggcacctcc cccatgtaca cattcggaca gggtaccaag 720

gtcgagatta ag 732

<210> 488
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 488

Glu Val Gln Leu Leu Glu Thr Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Ala Leu Val Gly Ala Thr Gly Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 489
<211> 109
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 489
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Leu Ser Ser Asn
20 25 30

Phe Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Gly Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Asn Trp Ala Thr Gly Thr Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

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

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Tyr Tyr Gly Thr Ser Pro
85 90 95

Met Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 490
<211> 488
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 490
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln Leu Leu Glu Thr Gly Gly Gly Leu
20 25 30

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
35 40 45

Ser Phe Ser Ser Tyr Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
50 55 60

Gly Leu Glu Trp Val Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr
65 70 75 80

Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser
85 90 95

Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr
100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Ala Leu Val Gly Ala Thr Gly Ala Phe
115 120 125

Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
130 135 140

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu
145 150 155 160

Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr
165 170 175

Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Leu Ser Ser Asn Phe Leu Ala Trp
180 185 190

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Gly Leu Leu Ile Tyr Gly Ala
195 200 205

Ser Asn Trp Ala Thr Gly Thr Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
210 215 220

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Thr Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe
225 230 235 240

Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Tyr Tyr Gly Thr Ser Pro Met Tyr Thr Phe
245 250 255

Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg
260 265 270

Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg
275 280 285

Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly
290 295 300

Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr
305 310 315 320

Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg
325 330 335

Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro
340 345 350

Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu
355 360 365

Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala
370 375 380

Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu
385 390 395 400

Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly
405 410 415

Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu
420 425 430

Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser
435 440 445

Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly
450 455 460

Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu
465 470 475 480

His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485

<210> 491
<211> 1464
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」

<400> 491
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

cccgaagtgc agctgctcga aaccggtgga gggctggtgc agccaggggg ctccctgagg 120

ctttcatgcg ccgctagcgg attctccttc tcctcttacg ccatgtcgtg ggtccgccaa 180

gcccctggaa aaggcctgga atgggtgtcc gcgatttccg ggagcggagg ttcgacctat 240

tacgccgact ccgtgaaggg ccgctttacc atctcccggg ataactccaa gaacactctg 300

tacctccaaa tgaactcgct gagagccgag gacaccgccg tgtattactg cgcgaaggcg 360

ctggtcggcg cgactggggc attcgacatc tggggacagg gaactcttgt gaccgtgtcg 420

agcggaggcg gcggctccgg cggaggaggg agcgggggcg gtggttccga aatcgtgttg 480

actcagtccc cgggaaccct gagcttgtca cccggggagc gggccactct ctcctgtcgc 540

gcctcccaat cgctctcatc caatttcctg gcctggtacc agcagaagcc cggacaggcc 600

ccgggcctgc tcatctacgg cgcttcaaac tgggcaacgg gaacccctga tcggttcagc 660

ggaagcggat cgggtactga ctttaccctg accatcacca gactggaacc ggaggacttc 720

gccgtgtact actgccagta ctacggcacc tcccccatgt acacattcgg acagggtacc 780

aaggtcgaga ttaagaccac taccccagca ccgaggccac ccaccccggc tcctaccatc 840

gcctcccagc ctctgtccct gcgtccggag gcatgtagac ccgcagctgg tggggccgtg 900

catacccggg gtcttgactt cgcctgcgat atctacattt gggcccctct ggctggtact 960

tgcggggtcc tgctgctttc actcgtgatc actctttact gtaagcgcgg tcggaagaag 1020

ctgctgtaca tctttaagca acccttcatg aggcctgtgc agactactca agaggaggac 1080

ggctgttcat gccggttccc agaggaggag gaaggcggct gcgaactgcg cgtgaaattc 1140

agccgcagcg cagatgctcc agcctacaag caggggcaga accagctcta caacgaactc 1200

aatcttggtc ggagagagga gtacgacgtg ctggacaagc ggagaggacg ggacccagaa 1260

atgggcggga agccgcgcag aaagaatccc caagagggcc tgtacaacga gctccaaaag 1320

gataagatgg cagaagccta tagcgagatt ggtatgaaag gggaacgcag aagaggcaaa 1380

ggccacgacg gactgtacca gggactcagc accgccacca aggacaccta tgacgctctt 1440

cacatgcagg ccctgccgcc tcgg 1464

<210> 492

<211> 244
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 492

```
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1               5                  10                  15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
            20                  25                  30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65                  70                  75                  80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Val Leu Trp Phe Gly Glu Gly Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu
            100                 105                 110

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
        115                 120                 125

Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro
    130                 135                 140

Val Thr Pro Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser
145                 150                 155                 160

Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys
```

165 170 175

Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala
180 185 190

Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
195 200 205

Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr
210 215 220

Cys Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys
225 230 235 240

Val Asp Ile Lys

<210> 493
<211> 733
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」

<400> 493
gaagtgcagc tgcttgagag cggtggaggt ctggtgcagc ccgggggatc actgcgcctg 60

tcctgtgccg cgtccggttt cactttctcc tcgtacgcca tgtcgtgggt cagacaggca 120

ccgggaaagg gactggaatg ggtgtcagcc atttcgggtt cgggggggcag cacctactac 180

gctgactccg tgaagggccg gttcaccatt tcccgcgaca actccaagaa caccttgtac 240

ctccaaatga actccctgcg ggccgaagat accgccgtgt attactgcgt gctgtggttc 300

ggagagggat tcgacccgtg gggacaagga acactcgtga ctgtgtcatc cggcggaggc 360

ggcagcggtg gcggcggttc cggcggcggc ggatctgaca tcgtgttgac ccagtcccct 420

ctgagcctgc cggtcactcc tggcgaacca gccagcatct cctgccggtc gagccagtcc 480

ctcctgcact ccaatgggta caactacctc gattggtatc tgcaaaagcc gggccagagc 540

ccccagctgc tgatctacct tgggtcaaac cgcgcttccg gggtgcctga tagattctcc 600

gggtccggga gcggaaccga ctttaccctg aaaatctcga gggtggaggc cgaggacgtc 660

ggagtgtact actgcatgca ggcgctccag actcccctga ccttcggagg aggaacgaag 720

gtcgacatca aga 733

<210> 494
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 494

Glu	Val	Gln	Leu	Leu	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly
1				5				10					15		
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Ser	Tyr
			20					25					30		
Ala	Met	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
		35					40					45			
Ser	Ala	Ile	Ser	Gly	Ser	Gly	Gly	Ser	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val
	50					55					60				
Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr
65					70					75					80
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
				85					90					95	
Val	Leu	Trp	Phe	Gly	Glu	Gly	Phe	Asp	Pro	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu
			100					105					110		
Val	Thr	Val	Ser	Ser											
				115											

<210> 495
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 495
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95

Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105 110

<210> 496
<211> 488
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 496

```
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1               5                  10                  15

His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu
            20                  25                  30

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
        35                  40                  45

Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
    50                  55                  60

Gly Leu Glu Trp Val Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr
65                  70                  75                  80

Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser
                85                  90                  95

Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr
            100                 105                 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Phe Gly Glu Gly Phe Asp Pro Trp
        115                 120                 125

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
    130                 135                 140

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser
145                 150                 155                 160

Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys
                165                 170                 175

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp
            180                 185                 190

Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu
        195                 200                 205
```

Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly
210 215 220

Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp
225 230 235 240

Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe
245 250 255

Gly Gly Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg
260 265 270

Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg
275 280 285

Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly
290 295 300

Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr
305 310 315 320

Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg
325 330 335

Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro
340 345 350

Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu
355 360 365

Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala
370 375 380

Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu
385 390 395 400

Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly
405 410 415

Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu
420 425 430

Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser
435 440 445

Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly
450 455 460

Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu
465 470 475 480

His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485

<210> 497
<211> 1464
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」

<400> 497
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

cccgaagtgc agctgcttga gagcggtgga ggtctggtgc agcccggggg atcactgcgc 120

ctgtcctgtg ccgcgtccgg tttcactttc tcctcgtacg ccatgtcgtg ggtcagacag 180

gcaccgggaa agggactgga atgggtgtca gccatttcgg gttcgggggg cagcacctac 240

tacgctgact ccgtgaaggg ccggttcacc atttcccgcg acaactccaa gaacaccttg 300

tacctccaaa tgaactccct gcgggccgaa gataccgccg tgtattactg cgtgctgtgg 360

ttcggagagg gattcgaccc gtggggacaa ggaacactcg tgactgtgtc atccggcgga 420

ggcggcagcg gtggcggcgg ttccggcggc ggcggatctg acatcgtgtt gacccagtcc 480

cctctgagcc tgccggtcac tcctggcgaa ccagccagca tctcctgccg gtcgagccag 540

tccctcctgc actccaatgg gtacaactac ctcgattggt atctgcaaaa gccgggccag 600

agcccccagc tgctgatcta ccttgggtca aaccgcgctt ccggggtgcc tgatagattc 660

tccgggtccg ggagcggaac cgactttacc ctgaaaatct cgagggtgga ggccgaggac 720

gtcggagtgt actactgcat gcaggcgctc cagactcccc tgaccttcgg aggaggaacg 780

aaggtcgaca tcaagaccac taccccagca ccgaggccac ccaccccggc tcctaccatc 840

gcctcccagc ctctgtccct gcgtccggag gcatgtagac ccgcagctgg tggggccgtg 900

catacccggg gtcttgactt cgcctgcgat atctacattt gggcccctct ggctggtact 960

tgcggggtcc tgctgctttc actcgtgatc actctttact gtaagcgcgg tcggaagaag 1020

ctgctgtaca tctttaagca acccttcatg aggcctgtgc agactactca agaggaggac 1080

ggctgttcat gccggttccc agaggaggag gaaggcggct gcgaactgcg cgtgaaattc 1140

agccgcagcg cagatgctcc agcctacaag caggggcaga accagctcta caacgaactc 1200

aatcttggtc ggagagagga gtacgacgtg ctggacaagc ggagaggacg ggacccagaa 1260

atgggcggga agccgcgcag aaagaatccc caagagggcc tgtacaacga gctccaaaag 1320

gataagatgg cagaagccta tagcgagatt ggtatgaaag gggaacgcag aagaggcaaa 1380

ggccacgacg gactgtacca gggactcagc accgccacca aggacaccta tgacgctctt 1440

cacatgcagg ccctgccgcc tcgg 1464

<210> 498
<211> 251
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 498
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Val Gly Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Tyr Arg Asp Tyr Tyr Gly
100 105 110

Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly
115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val
130 135 140

Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala
145 150 155 160

Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala
165 170 175

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly
180 185 190

Thr Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Ser Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly
195 200 205

Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp
210 215 220

Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Gly Asn Ser Pro Pro Lys Phe
225 230 235 240

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
245 250

<210> 499
<211> 753
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」

<400> 499
caagtgcagc tcgtggagtc aggcggagga ctggtgcagc ccgggggctc cctgagactt 60

tcctgcgcgg catcgggttt taccttctcc tcctatgcta tgtcctgggt gcgccaggcc 120

ccgggaaagg gactggaatg ggtgtccgca atcagcggta gcgggggctc aacatactac 180

gccgactccg tcaagggtcg cttcactatt tcccgggaca actccaagaa taccctgtac 240

ctccaaatga acagcctcag ggccgaggat actgccgtgt actactgcgc caaagtcgga 300

tacgatagct ccggttacta ccgggactac tacggaatgg acgtgtgggg acagggcacc 360

accgtgaccg tgtcaagcgg cggaggcggt tcaggagggg gaggctccgg cggtggaggg 420

tccgaaatcg tcctgactca gtcgcctggc actctgtcgt tgtccccggg ggagcgcgct 480

accctgtcgt gtcgggcgtc gcagtccgtg tcgagctcct acctcgcgtg gtaccagcag 540

aagcccggac aggcccctag acttctgatc tacggcactt cttcacgcgc caccgggatc 600

agcgacaggt tcagcggctc cggctccggg accgacttca ccctgaccat tagccggctg 660

gagcctgaag atttcgccgt gtattactgc caacactacg gaaactcgcc gccaaagttc 720

acgttcggac ccggaaccaa gctggaaatc aag 753

<210> 500
<211> 126
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 500
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Val Gly Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Tyr Arg Asp Tyr Tyr Gly
100 105 110

Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 501
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 501
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Thr Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Ser Asp Arg Phe Ser
50 55 60

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

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Gly Asn Ser Pro
85 90 95

Pro Lys Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 502
<211> 495
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 502
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
20 25 30

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
35 40 45

Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
50 55 60

Gly Leu Glu Trp Val Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr
65 70 75 80

Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser
85 90 95

Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr
100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Val Gly Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Tyr
115 120 125

Arg Asp Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
130 135 140

Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
145 150 155 160

Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser
165 170 175

Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser
180 185 190

Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg
195 200 205

Leu Leu Ile Tyr Gly Thr Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Ser Asp Arg
210 215 220

Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg
225 230 235 240

Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Gly Asn
245 250 255

Ser Pro Pro Lys Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
260 265 270

Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala
275 280 285

Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly
290 295 300

Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile
305 310 315 320

Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val
325 330 335

Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe
340 345 350

Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly
355 360 365

Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg
370 375 380

Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln
385 390 395 400

Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp
405 410 415

Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro
420 425 430

Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp
435 440 445

Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg
450 455 460

Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr
465 470 475 480

Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485 490 495

<210> 503
<211> 1485
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」

<400> 503
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

ccccaagtgc agctcgtgga gtcaggcgga ggactggtgc agcccggggg ctccctgaga 120

ctttcctgcg cggcatcggg ttttaccttc tcctcctatg ctatgtcctg ggtgcgccag 180

gccccgggaa agggactgga atgggtgtcc gcaatcagcg gtagcggggg ctcaacatac 240

tacgccgact ccgtcaaggg tcgcttcact atttcccggg acaactccaa gaataccctg 300

tacctccaaa tgaacagcct cagggccgag gatactgccg tgtactactg cgccaaagtc 360

ggatacgata gctccggtta ctaccgggac tactacggaa tggacgtgtg gggacagggc 420

accaccgtga ccgtgtcaag cggcggaggc ggttcaggag ggggaggctc cggcggtgga 480

gggtccgaaa tcgtcctgac tcagtcgcct ggcactctgt cgttgtcccc gggggagcgc 540

gctaccctgt cgtgtcgggc gtcgcagtcc gtgtcgagct cctacctcgc gtggtaccag 600

cagaagcccg gacaggcccc tagacttctg atctacggca cttcttcacg cgccaccggg 660

atcagcgaca ggttcagcgg ctccggctcc gggaccgact tcaccctgac cattagccgg 720

ctggagcctg aagatttcgc cgtgtattac tgccaacact acggaaactc gccgccaaag 780

ttcacgttcg gacccggaac caagctggaa atcaagacca ctaccccagc accgaggcca 840

cccaccccgg ctcctaccat cgcctcccag cctctgtccc tgcgtccgga ggcatgtaga 900

cccgcagctg gtggggccgt gcatacccgg ggtcttgact tcgcctgcga tatctacatt 960

tgggcccctc tggctggtac ttgcggggtc ctgctgcttt cactcgtgat cactctttac 1020

tgtaagcgcg gtcggaagaa gctgctgtac atctttaagc aacccttcat gaggcctgtg 1080

cagactactc aagaggagga cggctgttca tgccggttcc cagaggagga ggaaggcggc 1140

tgcgaactgc gcgtgaaatt cagccgcagc gcagatgctc cagcctacaa gcaggggcag 1200

aaccagctct acaacgaact caatcttggt cggagagagg agtacgacgt gctggacaag 1260

cggagaggac gggacccaga aatgggcggg aagccgcgca gaaagaatcc ccaagagggc 1320

ctgtacaacg agctccaaaa ggataagatg gcagaagcct atagcgagat tggtatgaaa 1380

ggggaacgca gaagaggcaa aggccacgac ggactgtacc agggactcag caccgccacc 1440

aaggacacct atgacgctct tcacatgcag gccctgccgc ctcgg 1485

<210> 504
<211> 246
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 504
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

```
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Lys Met Gly Trp Ser Ser Gly Tyr Leu Gly Ala Phe Asp Ile Trp
            100                 105                 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
        115                 120                 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser
    130                 135                 140

Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys
145                 150                 155                 160

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ala Ser Ser Phe Leu Ala Trp Tyr Gln Gln
                165                 170                 175

Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Gly Arg
            180                 185                 190

Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp
        195                 200                 205

Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr
    210                 215                 220

Tyr Cys Gln His Tyr Gly Gly Ser Pro Arg Leu Thr Phe Gly Gly Gly
225                 230                 235                 240

Thr Lys Val Asp Ile Lys
                245
```

<210> 505
<211> 739
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」

<400> 505
gaagtccaac tggtggagtc cgggggaggg ctcgtgcagc ccggaggcag ccttcggctg 60

tcgtgcgccg cctccgggtt cacgttctca tcctacgcga tgtcgtgggt cagacaggca 120

ccaggaaagg gactggaatg ggtgtccgcc attagcggct ccggcggtag cacctactat 180

gccgactcag tgaagggaag gttcactatc tcccgcgaca acagcaagaa caccctgtac 240

ctccaaatga actctctgcg ggccgaggat accgcggtgt actattgcgc caagatgggt 300

tggtccagcg gatacttggg agccttcgac atttggggac agggcactac tgtgaccgtg 360

tcctccgggg gtggcggatc gggaggcggc ggctcgggtg gaggggttc cgaaatcgtg 420

ttgacccagt caccgggaac cctctcgctg tccccgggag aacgggctac actgtcatgt 480

agagcgtccc agtccgtggc ttcctcgttc ctggcctggt accagcagaa gccgggacag 540

gcaccccgcc tgctcatcta cggagccagc ggccgggcga ccggcatccc tgaccgcttc 600

tccggttccg gctcgggcac cgactttact ctgaccatta gcaggcttga gcccgaggat 660

tttgccgtgt actactgcca acactacggg gggagccctc gcctgacctt cggaggcgga 720

actaaggtcg atatcaaaa 739

<210> 506
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 506
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Met Gly Trp Ser Ser Gly Tyr Leu Gly Ala Phe Asp Ile Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 507
<211> 109
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 507
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ala Ser Ser
20 25 30

Phe Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Gly Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

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

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Gly Gly Ser Pro
85 90 95

Arg Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105

<210> 508
<211> 490
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 508
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
20 25 30

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
35 40 45

Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
50 55 60

Gly Leu Glu Trp Val Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr
65 70 75 80

Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser
85 90 95

Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr
100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Met Gly Trp Ser Ser Gly Tyr Leu Gly
115 120 125

Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly
130 135 140

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile
145 150 155 160

Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg
165 170 175

Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ala Ser Ser Phe Leu
180 185 190

Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr
195 200 205

Gly Ala Ser Gly Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
210 215 220

Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu
225 230 235 240

Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Gly Gly Ser Pro Arg Leu
245 250 255

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala
260 265 270

Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser
275 280 285

Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr
290 295 300

Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala
305 310 315 320

Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys
325 330 335

Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met
340 345 350

Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe
355 360 365

Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg
370 375 380

Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn
385 390 395 400

Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg
405 410 415

Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro
420 425 430

Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala
435 440 445

Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His
450 455 460

Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp
465 470 475 480

Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485 490

<210> 509
<211> 1470
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」

<400> 509
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

cccgaagtcc aactggtgga gtccgggggga gggctcgtgc agcccggagg cagccttcgg 120

ctgtcgtgcg ccgcctccgg gttcacgttc tcatcctacg cgatgtcgtg ggtcagacag 180

gcaccaggaa agggactgga atgggtgtcc gccattagcg gctccggcgg tagcacctac 240

tatgccgact cagtgaaggg aaggttcact atctcccgcg acaacagcaa gaacaccctg 300

tacctccaaa tgaactctct gcgggccgag gataccgcgg tgtactattg cgccaagatg 360

ggttggtcca gcggatactt gggagccttc gacatttggg gacagggcac tactgtgacc 420

gtgtcctccg ggggtggcgg atcgggaggc ggcggctcgg gtggaggggg ttccgaaatc 480

gtgttgaccc agtcaccggg aaccctctcg ctgtccccgg gagaacgggc tacactgtca 540

tgtagagcgt cccagtccgt ggcttcctcg ttcctggcct ggtaccagca gaagccggga 600

caggcacccc gcctgctcat ctacggagcc agcggccggg cgaccggcat ccctgaccgc 660

ttctccggtt ccggctcggg caccgacttt actctgacca ttagcaggct tgagcccgag 720

gattttgccg tgtactactg ccaacactac ggggggagcc ctcgcctgac cttcggaggc 780

ggaactaagg tcgatatcaa aaccactacc ccagcaccga ggccacccac cccggctcct 840

accatcgcct cccagcctct gtccctgcgt ccggaggcat gtagacccgc agctggtggg 900

gccgtgcata cccggggtct tgacttcgcc tgcgatatct acatttgggc ccctctggct 960

ggtacttgcg gggtcctgct gctttcactc gtgatcactc tttactgtaa gcgcggtcgg 1020

aagaagctgc tgtacatctt taagcaaccc ttcatgaggc ctgtgcagac tactcaagag 1080

gaggacggct gttcatgccg gttcccagag gaggaggaag gcggctgcga actgcgcgtg 1140

aaattcagcc gcagcgcaga tgctccagcc tacaagcagg ggcagaacca gctctacaac 1200

gaactcaatc ttggtcggag agaggagtac gacgtgctgg acaagcggag aggacgggac 1260

ccagaaatgg gcgggaagcc gcgcagaaag aatccccaag agggcctgta caacgagctc 1320

caaaaggata agatggcaga agcctatagc gagattggta tgaaagggga acgcagaaga 1380

ggcaaaggcc acgacggact gtaccaggga ctcagcaccg ccaccaagga cacctatgac 1440

gctcttcaca tgcaggccct gccgcctcgg 1470

<210> 510
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 510
Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Asp Leu Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Thr Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Phe
20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Phe Lys Trp Met
35 40 45

Ala Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Ser Tyr Phe Ala Asp Asp Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Val Glu Thr Ser Ala Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Glu Ile Tyr Tyr Gly Tyr Asp Gly Gly Phe Ala Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
115 120

<210> 511

<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 511
Asp Val Val Met Thr Gln Ser His Arg Phe Met Ser Thr Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala
20 25 30

Val Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Phe Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Ala Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala
65 70 75 80

Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Ser Thr Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Asp Ile Lys
100 105

<210> 512
<211> 244
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 512
Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Asp Leu Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Thr Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Phe
20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Phe Lys Trp Met
35 40 45

Ala Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Ser Tyr Phe Ala Asp Asp Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Val Glu Thr Ser Ala Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Glu Ile Tyr Tyr Gly Tyr Asp Gly Gly Phe Ala Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala Gly Gly Gly Gly Ser Gly
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Val Val Met Thr Gln Ser
130 135 140

His Arg Phe Met Ser Thr Ser Val Gly Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys
145 150 155 160

Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala Val Ser Trp Tyr Gln Gln Lys
165 170 175

Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Phe Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr
180 185 190

Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Ala Asp Phe
195 200 205

Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr

210 215 220

Cys Gln Gln His Tyr Ser Thr Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys
225 230 235 240

Leu Asp Ile Lys

<210> 513
<211> 467
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 513
Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Asp Leu Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Thr Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Phe
20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Phe Lys Trp Met
35 40 45

Ala Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Ser Tyr Phe Ala Asp Asp Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Val Glu Thr Ser Ala Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Glu Ile Tyr Tyr Gly Tyr Asp Gly Gly Phe Ala Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala Gly Gly Gly Gly Ser Gly

115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Val Val Met Thr Gln Ser
130 135 140

His Arg Phe Met Ser Thr Ser Val Gly Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys
145 150 155 160

Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala Val Ser Trp Tyr Gln Gln Lys
165 170 175

Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Phe Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr
180 185 190

Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Ala Asp Phe
195 200 205

Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr
210 215 220

Cys Gln Gln His Tyr Ser Thr Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys
225 230 235 240

Leu Asp Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala
245 250 255

Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg
260 265 270

Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys
275 280 285

Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu
290 295 300

Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu
305 310 315 320

Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln
325 330 335

Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly
340 345 350

Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr
355 360 365

Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg
370 375 380

Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met
385 390 395 400

Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu
405 410 415

Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys
420 425 430

Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu
435 440 445

Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu
450 455 460

Pro Pro Arg
465

<210> 514
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 514
Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Ser Ile Asn Trp Val Lys Arg Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Glu Thr Arg Glu Pro Ala Tyr Ala Tyr Asp Phe
50 55 60

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

Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys Tyr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Leu Asp Tyr Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 515
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 515
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Met Ser Leu Gly
1 5 10 15

Lys Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Ser Val Ile
20 25 30

Gly Ala His Leu Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ala
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asp
65 70 75 80

Pro Val Glu Glu Asp Asp Val Ala Ile Tyr Ser Cys Leu Gln Ser Arg
85 90 95

Ile Phe Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 516
<211> 249
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 516
Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Ser Ile Asn Trp Val Lys Arg Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Glu Thr Arg Glu Pro Ala Tyr Ala Tyr Asp Phe
50 55 60

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

Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys Tyr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Leu Asp Tyr Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys
130 135 140

Lys Pro Gly Glu Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr
145 150 155 160

Phe Thr Asp Tyr Ser Ile Asn Trp Val Lys Arg Ala Pro Gly Lys Gly
165 170 175

Leu Lys Trp Met Gly Trp Ile Asn Thr Glu Thr Arg Glu Pro Ala Tyr
180 185 190

Ala Tyr Asp Phe Arg Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala
195 200 205

Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys Tyr Glu Asp Thr Ala
210 215 220

Thr Tyr Phe Cys Ala Leu Asp Tyr Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly
225 230 235 240

Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 517
<211> 472
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 517

```
Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu
1               5                  10                  15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
            20                  25                  30

Ser Ile Asn Trp Val Lys Arg Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met
        35                  40                  45

Gly Trp Ile Asn Thr Glu Thr Arg Glu Pro Ala Tyr Ala Tyr Asp Phe
    50                  55                  60

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

Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys Tyr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
                85                  90                  95

Ala Leu Asp Tyr Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser
            100                 105                 110

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
        115                 120                 125

Gly Gly Gly Ser Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys
    130                 135                 140

Lys Pro Gly Glu Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr
145                 150                 155                 160

Phe Thr Asp Tyr Ser Ile Asn Trp Val Lys Arg Ala Pro Gly Lys Gly
                165                 170                 175

Leu Lys Trp Met Gly Trp Ile Asn Thr Glu Thr Arg Glu Pro Ala Tyr
```

180 185 190

Ala Tyr Asp Phe Arg Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala
195 200 205

Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys Tyr Glu Asp Thr Ala
210 215 220

Thr Tyr Phe Cys Ala Leu Asp Tyr Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly
225 230 235 240

Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg
245 250 255

Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg
260 265 270

Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly
275 280 285

Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr
290 295 300

Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg
305 310 315 320

Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro
325 330 335

Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu
340 345 350

Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala
355 360 365

Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu
370 375 380

Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly
385 390 395 400

Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu
405 410 415

Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser
420 425 430

Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly
435 440 445

Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu
450 455 460

His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
465 470

<210> 518
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 518
Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Arg His Tyr
20 25 30

Ser Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met
35 40 45

Gly Arg Ile Asn Thr Glu Ser Gly Val Pro Ile Tyr Ala Asp Asp Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Val Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Val Ile Asn Asn Leu Lys Asp Glu Asp Thr Ala Ser Tyr Phe Cys
85 90 95

Ser Asn Asp Tyr Leu Tyr Ser Leu Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Ala
100 105 110

Leu Thr Val Ser Ser
115

<210> 519
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 519
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Pro Ser Leu Ala Met Ser Leu Gly
1 5 10 15

Lys Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Thr Ile Leu
20 25 30

Gly Ser His Leu Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Thr Leu Leu Ile Gln Leu Ala Ser Asn Val Gln Thr Gly Val Pro Ala
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asp
65 70 75 80

Pro Val Glu Glu Asp Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Leu Gln Ser Arg
85 90 95

Thr Ile Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 520
<211> 243
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 520
Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Arg His Tyr
20 25 30

Ser Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met
35 40 45

Gly Arg Ile Asn Thr Glu Ser Gly Val Pro Ile Tyr Ala Asp Asp Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Val Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Val Ile Asn Asn Leu Lys Asp Glu Asp Thr Ala Ser Tyr Phe Cys
85 90 95

Ser Asn Asp Tyr Leu Tyr Ser Leu Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Ala
100 105 110

Leu Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Pro Ser Leu Ala
130 135 140

Met Ser Leu Gly Lys Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser
145 150 155 160

Val Thr Ile Leu Gly Ser His Leu Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
165 170 175

Gly Gln Pro Pro Thr Leu Leu Ile Gln Leu Ala Ser Asn Val Gln Thr
180 185 190

Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr
195 200 205

Leu Thr Ile Asp Pro Val Glu Glu Asp Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys
210 215 220

Leu Gln Ser Arg Thr Ile Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu
225 230 235 240

Glu Ile Lys

<210> 521
<211> 466
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 521
Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Arg His Tyr
20 25 30

Ser Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met
35 40 45

Gly Arg Ile Asn Thr Glu Ser Gly Val Pro Ile Tyr Ala Asp Asp Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Val Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Val Ile Asn Asn Leu Lys Asp Glu Asp Thr Ala Ser Tyr Phe Cys
85 90 95

Ser Asn Asp Tyr Leu Tyr Ser Leu Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Ala
100 105 110

Leu Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Pro Ser Leu Ala
130 135 140

Met Ser Leu Gly Lys Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser
145 150 155 160

Val Thr Ile Leu Gly Ser His Leu Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
165 170 175

Gly Gln Pro Pro Thr Leu Leu Ile Gln Leu Ala Ser Asn Val Gln Thr
180 185 190

Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr
195 200 205

Leu Thr Ile Asp Pro Val Glu Glu Asp Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys
210 215 220

Leu Gln Ser Arg Thr Ile Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu
225 230 235 240

Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro

245 250 255

Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro
260 265 270

Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp
275 280 285

Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu
290 295 300

Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu
305 310 315 320

Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu
325 330 335

Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys
340 345 350

Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys
355 360 365

Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu
370 375 380

Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly
385 390 395 400

Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu
405 410 415

Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly
420 425 430

Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser
435 440 445

Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro
450 455 460

Pro Arg
465

<210> 522
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 522
Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr His Tyr
20 25 30

Ser Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met
35 40 45

Gly Arg Ile Asn Thr Glu Thr Gly Glu Pro Leu Tyr Ala Asp Asp Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Val Ile Asn Asn Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr Phe Phe Cys
85 90 95

Ser Asn Asp Tyr Leu Tyr Ser Cys Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

Leu Thr Val Ser Ser
115

<210> 523
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 523
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Pro Ser Leu Ala Met Ser Leu Gly
1 5 10 15

Lys Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Thr Ile Leu
20 25 30

Gly Ser His Leu Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Thr Leu Leu Ile Gln Leu Ala Ser Asn Val Gln Thr Gly Val Pro Ala
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asp
65 70 75 80

Pro Val Glu Glu Asp Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Leu Gln Ser Arg
85 90 95

Thr Ile Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 524
<211> 243
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 524
Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu

1 5 10 15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr His Tyr
20 25 30

Ser Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met
35 40 45

Gly Arg Ile Asn Thr Glu Thr Gly Glu Pro Leu Tyr Ala Asp Asp Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Val Ile Asn Asn Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr Phe Phe Cys
85 90 95

Ser Asn Asp Tyr Leu Tyr Ser Cys Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

Leu Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Pro Ser Leu Ala
130 135 140

Met Ser Leu Gly Lys Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser
145 150 155 160

Val Thr Ile Leu Gly Ser His Leu Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
165 170 175

Gly Gln Pro Pro Thr Leu Leu Ile Gln Leu Ala Ser Asn Val Gln Thr
180 185 190

Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr
195 200 205

Leu Thr Ile Asp Pro Val Glu Glu Asp Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys
210 215 220

Leu Gln Ser Arg Thr Ile Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu
225 230 235 240

Glu Ile Lys

<210> 525
<211> 466
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 525
Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr His Tyr
20 25 30

Ser Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met
35 40 45

Gly Arg Ile Asn Thr Glu Thr Gly Glu Pro Leu Tyr Ala Asp Asp Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Val Ile Asn Asn Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr Phe Phe Cys
85 90 95

Ser Asn Asp Tyr Leu Tyr Ser Cys Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

Leu Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Pro Ser Leu Ala
130 135 140

Met Ser Leu Gly Lys Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser
145 150 155 160

Val Thr Ile Leu Gly Ser His Leu Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
165 170 175

Gly Gln Pro Pro Thr Leu Leu Ile Gln Leu Ala Ser Asn Val Gln Thr
180 185 190

Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr
195 200 205

Leu Thr Ile Asp Pro Val Glu Glu Asp Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys
210 215 220

Leu Gln Ser Arg Thr Ile Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu
225 230 235 240

Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro
245 250 255

Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro
260 265 270

Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp
275 280 285

Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu
290 295 300

Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu

305 310 315 320

Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu
325 330 335

Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys
340 345 350

Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys
355 360 365

Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu
370 375 380

Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly
385 390 395 400

Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu
405 410 415

Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly
420 425 430

Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser
435 440 445

Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro
450 455 460

Pro Arg
465

<210> 526
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source

<223> /注釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 526
Arg Gly Asp Ser
1

<210> 527
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 527
Arg Ala Ser Lys Gly Val Ser Thr Ser Gly Tyr Ser Tyr Leu His
1 5 10 15

<210> 528
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 528
Leu Ala Ser Tyr Leu Glu Ser
1 5

<210> 529
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 529
Gln His Ser Arg Asp Leu Pro Leu Thr
1 5

<210> 530

<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 530
Asn Tyr Tyr Met Tyr
1 5

<210> 531
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 531
Gly Ile Asn Pro Ser Asn Gly Gly Thr Asn Phe Asn Glu Lys Phe Lys
1 5 10 15

Asn

<210> 532
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 532
Arg Asp Tyr Arg Phe Asp Met Gly Phe Asp Tyr
1 5 10

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種與PD-1抑制劑組合使用之包含表現嵌合抗原受體(CAR)之免疫效應細胞群體的CAR療法，其中該CAR包含抗原(例如CD19)結合結構域、跨膜結構域及細胞內信號傳導結構域，且其中該PD-1抑制劑(例如抗PD-1抗體分子)之劑量為約200 mg至約450 mg，例如約300 mg至約400 mg，例如每2週、3週、4週或5週投與。

【請求項2】

一種治療患有癌症之個體之方法，其包含向該個體投與：

(i)包含表現嵌合抗原受體(CAR)之免疫效應細胞群體之CAR療法，其中該CAR包含抗原(例如CD19)結合結構域、跨膜結構域及細胞內信號傳導結構域；及

(ii) PD-1抑制劑，

其中該PD-1抑制劑(例如抗PD-1抗體分子)之劑量為約200 mg至約450 mg，例如約300 mg至約400 mg，例如每2週、3週、4週或5週投與。

【請求項3】

一種與PD-1抑制劑組合使用之包含表現嵌合抗原受體(CAR)之免疫效應細胞群體的CAR療法，其中該CAR包含抗原(例如CD19)結合結構域、跨膜結構域及細胞內信號傳導結構域，且其中該PD-1抑制劑之投與係在投與該CAR療法後20天或更短時間開始。

【請求項4】

一種治療患有癌症之個體之方法，其包含向該個體投與：

(i)包含表現嵌合抗原受體(CAR)之免疫效應細胞群體之CAR療法，

其中該CAR包含抗原(例如CD19)結合結構域、跨膜結構域及細胞內信號傳導結構域；及

(ii) PD-1抑制劑，

其中該PD-1抑制劑之投與係在投與該CAR療法後20天或更短時間開始。

【請求項5】

如請求項3或4之所用CAR療法或方法，其中該PD-1抑制劑之投與係在投與該CAR療法後16天或更短時間、15天或更短時間、14天或更短時間、13天或更短時間、12天或更短時間、11天或更短時間、10天或更短時間、9天或更短時間、8天或更短時間、7天或更短時間、6天或更短時間、5天或更短時間、4天或更短時間、3天或更短時間、2天或更短時間開始。

【請求項6】

一種與PD-1抑制劑組合使用之包含表現嵌合抗原受體(CAR)之免疫效應細胞群體之CAR療法，其中該CAR包含抗原(例如CD19)結合結構域、跨膜結構域及細胞內信號傳導結構域，且其中該PD-1抑制劑之投與係在該個體已患有或經鑑別患有以下中之一或多者後開始：

(a) 對該CAR療法有部分或沒有可檢測到之反應，

(b) 該CAR療法後之復發性癌症，

(c) 該CAR療法難治性癌症；

(d) 該CAR療法後該癌症之進行性形式；或

(e) 該CAR療法後(例如短於3個月)之B細胞恢復。

【請求項7】

一種治療患有癌症之個體之方法，其包含向該個體投與：

(i)包含表現嵌合抗原受體(CAR)之免疫效應細胞群體之CAR療法，其中該CAR包含抗原(例如CD19)結合結構域、跨膜結構域及細胞內信號傳導結構域；及

(ii) PD-1抑制劑，

其中投與該PD-1抑制劑係在該個體已患有或經鑑別患有以下中之一或多者後開始：

(a) 對該CAR療法有部分或沒有可檢測到之反應，

(b) 該CAR療法後之復發性癌症，

(c) 該CAR療法難治性癌症；或

(d) 該CAR療法後該癌症之進行性形式，或

(e) 該CAR療法後(例如短於3個月)之B細胞恢復。

【請求項8】

一種與PD-1抑制劑組合使用之包含表現嵌合抗原受體(CAR)之免疫效應細胞群體之CAR療法，其中該CAR包含抗原(例如CD19)結合結構域、跨膜結構域及細胞內信號傳導結構域，且其中該PD-1抑制劑之投與係在投與該CAR療法後開始，且該個體未患有或經鑑別尚未罹患以下中之一或多者：

(a) 對該CAR療法有部分或沒有可檢測到之反應，

(b) 該CAR療法後之復發性癌症，

(c) 該CAR療法難治性癌症，

(d) 該癌症之進行性形式，或

(e) 該CAR療法後(例如短於3個月)之B細胞恢復。

【請求項9】

一種治療患有癌症之個體之方法，其包含向該個體投與：

(i)包含表現嵌合抗原受體(CAR)之免疫效應細胞群體之CAR療法，其中該CAR包含抗原(例如CD19)結合結構域、跨膜結構域及細胞內信號傳導結構域；及

(ii) PD-1抑制劑，

其中該PD-1抑制劑之投與係在投與該CAR療法後開始，且該個體未患有或經鑑別尚未罹患以下中之一或多者：

(a) 對該CAR療法有部分或沒有可檢測到之反應，

(b) 該CAR療法後之復發性癌症，

(c) 該CAR療法難治性癌症，

(d) 該癌症之進行性形式，或

(e) 該CAR療法後(例如短於3個月)之B細胞恢復。

【請求項10】

如前述請求項中任一項之所用CAR療法或方法，其進一步包含投與該PD-1抑制劑之一或多個，例如1個、2個、3個、4個或5個或更多個後續劑量。

【請求項11】

如請求項10之所用CAR療法或方法，其中投與該PD-1抑制劑之至多6個劑量。

【請求項12】

如請求項1至11中任一項之所用CAR療法或方法，其中該方法進一步包括評估該個體中CRS之存在或不存在。

【請求項13】

如請求項1至12中任一項之所用CAR療法或方法，其中在該CAR療法後該個體未患有或經鑑別未患有CRS，例如重度CRS（例如3級或4級CRS)。

【請求項14】

如請求項12至13中任一項之所用CAR療法或方法，其中該PD-1抑制劑之投與係在該個體經該CAR療法後鑑別未患有CRS，例如重度CRS（例如3級或4級CRS)後開始。

【請求項15】

如請求項12至14中任一項之所用CAR療法或方法，其中該PD-1抑制劑之投與係在該CAR療法後治療CRS後，例如在CRS消退後開始。

【請求項16】

如前述請求項中任一項之所用CAR療法或方法，其中該CAR療法及該PD-1抑制劑係在治療區間投藥，且其中該治療區間包含單個劑量之該PD-1抑制劑及單個劑量之CAR表現細胞。

【請求項17】

如請求項16之所用CAR療法或方法，其中該治療區間係在投與該CAR療法之該劑量時開始且在投與該PD-1抑制劑之該劑量時結束。

【請求項18】

如請求項16或17之所用CAR療法或方法，其中該治療區間進一步包含投與該PD-1抑制劑之一或多個，例如1個、2個、3個、4個或5個或更多個後續劑量。

【請求項19】

如請求項18之所用CAR療法或方法，其中在該治療區間期間投與該PD-1抑制劑之至多6個劑量。

【請求項20】

如請求項1至2或6至19中任一項之所用CAR療法或方法，其中該CAR療法之該劑量係在投與PD-1抑制劑之該劑量之前至少2天、至少3天、至少4天、至少5天、至少6天、至少7天、至少8天、至少9天、至少10天、至少11天、至少12天、至少13天、至少14天、至少15天、至少16天、至少17天、至少18天、至少19天或至少20天投與。

【請求項21】

如請求項20之所用CAR療法或方法，其中該CAR療法之該劑量係在投與該PD-1抑制劑之該劑量之前25-40天(例如約25-30天、30-35天或35-40天，例如約35天)投與。

【請求項22】

如請求項1至2或12至15中任一項之所用CAR療法或方法，其中該CAR療法及該PD-1抑制劑係在治療區間投藥，其中該治療區間包含該PD-1抑制劑之第一及第二劑量及該CAR療法之劑量，且其中該CAR療法之該劑量係在投與該PD-1抑制劑之該第一劑量後但在投與該PD-1抑制劑之該第二劑量前投與。

【請求項23】

如請求項22之所用CAR療法或方法，其中該治療區間係在投與該PD-1抑制劑之該第一劑量時開始且在投與該PD-1抑制劑之該第二劑量時結束。

【請求項24】

如請求項22或23之所用CAR療法或方法，其中該PD-1抑制劑之該第二劑量係在投與該PD-1抑制劑之該第一劑量後至少5天、7天、1週、2週或3週投與。

【請求項25】

如請求項22至24中任一項之所用CAR療法或方法，其中該CAR療法之該劑量係在投與該PD-1抑制劑之該第一劑量後至少2天、3天、4天、5天、6天、7天或2週投與。

【請求項26】

如請求項22至25中任一項之所用CAR療法或方法，其中該PD-1抑制劑之該第二劑量係在投與該CAR療法之該劑量後至少2天、3天、4天、5天、6天、7天或2週投與。

【請求項27】

如請求項16至26中任一項之所用CAR療法或方法，其中該治療區間重複例如一或多次，例如1次、2次、3次、4次或5次。

【請求項28】

如請求項16至27中任一項之所用CAR療法或方法，其中該治療區間之後為一或多個，例如1個、2個、3個、4個或5個後續治療區間。

【請求項29】

如請求項28之所用CAR療法或方法，其中該一或多個後續治療區間不同於第一或先前治療區間。

【請求項30】

如請求項28或29之所用CAR療法或方法，其中該一或多個後續治療區間係在結束該第一或先前治療區間後至少1天，例如至少1天、至少2

天、至少3天、至少4天、至少5天、至少6天、至少7天、至少2週、至少1個月、至少3個月、至少6個月或至少1年投與。

【請求項31】

如請求項16至30中任一項之所用CAR療法或方法，其中該PD-1抑制劑之一或多個後續劑量，例如1個、2個、3個、4個或5個或更多個劑量係在結束一或多個治療區間後投與。

【請求項32】

如請求項16至31中任一項之所用CAR療法或方法，其中該PD-1抑制劑之劑量係在結束一或多個治療區間後每5天、6天、7天、10天、2週、3週或4週投與。

【請求項33】

如請求項16至32中任一項之所用CAR療法或方法，其中該治療區間包括在投與該PD-1抑制劑之該劑量之前2-20天、5-17天、7-16天、8-16天、10-15天、14-21天或2-3週投與的CAR療法之劑量，且其中該治療區間重複0-52次，且其中該等治療區間係在結束該先前治療區間後至少1天、至少2天、至少3天、至少4天、至少5天、至少6天、至少7天、至少2週、至少1個月、至少3個月、至少6個月或至少1年開始。

【請求項34】

如請求項33之所用CAR療法或方法，其中該PD-1抑制劑之一或多個後續劑量係在第二治療區間後每5天、7天、2週、3週或4週投與。

【請求項35】

如請求項1至15中任一項之所用CAR療法或方法，其中向該個體投與單個劑量之CAR表現細胞及單個劑量之PD-1抑制劑。

【請求項36】

如請求項35之所用CAR療法或方法，其中該CAR表現細胞之該單個劑量係在投與該PD-1抑制劑之該單個劑量之前至少2天，例如2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天、14天、15天、16天、17天、18天、19天或20天投與。

【請求項37】

如請求項35或36之所用CAR療法或方法，其中該CAR療法包含RNA CAR分子，例如活體外轉錄(IVT) RNA，且其中在CAR療法之初始劑量後向該個體投與該CAR療法之一或多個，例如1個、2個、3個、4個或5個後續劑量。

【請求項38】

如請求項37之所用CAR療法或方法，其中該CAR表現細胞之該一或多個後續劑量係在該CAR表現細胞之先前劑量後至少2天，例如2天、3天、4天、5天、6天、7天、2週或3週投與。

【請求項39】

如請求項27至38中任一項之所用CAR療法或方法，其中PD-1抑制劑之一或多個，例如1個、2個、3個、4個或5個或更多個後續劑量係在投與該PD-1抑制劑之該單個劑量後投與。

【請求項40】

如請求項39之所用CAR療法或方法，其中該PD-1抑制劑之該一或多個後續劑量係在PD-1抑制劑之該先前劑量後至少5天、7天、2週、3週或4週投與。

【請求項41】

如請求項39或40之所用CAR療法或方法，其中該PD-1抑制劑之該一或多個後續劑量係在該CAR療法之劑量，例如該CAR療法之該初始劑量後至少1天、2天、3天、4天、5天、6天或7天或2週或3週投與。

【請求項42】

如請求項27至41中任一項之所用CAR療法或方法，其中重複投與該CAR表現細胞之該一或多個劑量及PD-1抑制劑之該一或多個劑量。

【請求項43】

如前述請求項中任一項之所用CAR療法或方法，其中該CAR療法包含包括約10^4至約10^9個細胞/kg，例如約10^4至約10^5個細胞/kg、約10^5至約10^6個細胞/kg、約10^6至約10^7個細胞/kg、約10^7至約10^8個細胞/kg、約10^8至約10^9個細胞/kg、或約1-5 × 10^7個細胞/kg至約1-5 ×10^8個細胞/kg之CAR表現細胞之劑量。

【請求項44】

如請求項43之所用CAR療法或方法，其中CAR表現細胞之劑量為約1-5 ×10^7個細胞/kg。

【請求項45】

如請求項43之所用CAR療法或方法，其中CAR表現細胞之劑量為約1-5 ×10^8個細胞/kg。

【請求項46】

如請求項3至45中任一項之所用CAR療法或方法，其中該PD-1抑制劑之劑量介於1與30 mg/kg之間，例如約1至25 mg/kg、約2至20 mg/kg、約2至5 mg/kg、或約2 mg/kg、約3 mg/kg、約4 mg/kg或約5 mg/kg。

【請求項47】

如請求項46之所用CAR療法或方法，其中該PD-1抑制劑之劑量為約1至20 mg/kg或約2-5 mg/kg，例如每2週、3週、4週或5週投與。

【請求項48】

如請求項1至45中任一項之所用CAR療法或方法，其中該PD-1抑制劑，例如抗PD-1抗體分子之劑量為約200 mg至約450 mg，例如約200 mg至約400 mg，例如每2週、3週、4週或5週投與。

【請求項49】

如請求項1至48中任一項之所用CAR療法或方法，其中該PD-1抑制劑之劑量為約200 mg或約300 mg，例如經由靜脈內輸注，例如每3週投與。

【請求項50】

如請求項1至48中任一項之所用CAR療法或方法，其中該PD-1抑制劑之劑量為約400 mg，例如經由靜脈內輸注例如每4週投與。

【請求項51】

如請求項1至48中任一項之所用CAR療法或方法，其中該PD-1抑制劑係PD-1抗體分子且係以約300 mg之劑量每2週、3週或4週投與，且該CAR療法係以1-5 × 10^8個細胞之劑量投與。

【請求項52】

如前述請求項中任一項之所用CAR療法或方法，其中該PD-1抑制劑包含抗體分子、小分子、多肽(例如融合蛋白)或抑制性核酸(例如siRNA或shRNA)。

【請求項53】

如前述請求項中任一項之所用CAR療法或方法，其中該PD-1抑制劑

之特徵在於以下中之一或多者：

a. 抑制或降低PD-1表現，例如PD-1之轉錄或轉譯；

b. 抑制或降低PD-1活性，例如抑制或降低PD-1與其同源配體，例如PD-L1或PD-L2之結合；或

c. 結合至PD-1或其配體，例如PD-L1或PD-L2。

【請求項54】

如前述請求項中任一項之所用CAR療法或方法，其中該PD-1抑制劑係抗體分子。

【請求項55】

如前述請求項之所用CAR療法或方法，其中該PD-1抑制劑選自由以下組成之群：尼沃魯單抗(Nivolumab)、派姆單抗(Pembrolizumab)、PDR001、匹利珠單抗(Pidilizumab)、AMP 514、AMP-224及表6中所提供之任一抗PD-1抗體分子。

【請求項56】

如前述請求項中任一項之所用CAR療法或方法，其中該PD-1抑制劑包含包括以下各項之抗PD-1抗體分子

a. 表6中所列示之任一PD-1抗體分子胺基酸序列之重鏈互補決定區1 (HC CDR1)、重鏈互補決定區2 (HC CDR2)及重鏈互補決定區3 (HC CDR3)；及

b. 表6中所列示之任一PD-1抗體分子胺基酸序列之輕鏈互補決定區1 (LC CDR1)、輕鏈互補決定區2 (LC CDR2)及輕鏈互補決定區3 (LC CDR3)。

【請求項57】

如請求項56之所用CAR療法或方法，其中該抗PD-1抗體分子包含

a) 選自SEQ ID NO: 137或140之HC CDR1胺基酸序列、SEQ ID NO: 138或141之HC CDR2胺基酸序列及SEQ ID NO: 139之HC CDR3胺基酸序列；及

b) SEQ ID NO: 146或149之LC CDR1胺基酸序列、SEQ ID NO: 147或150之LC CDR2胺基酸序列及SEQ ID NO: 148、151、166或167之LC CDR3胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 166或167之LC CDR3胺基酸序列)。

【請求項58】

如請求項56或57之所用CAR療法或方法，其中該抗PD-1抗體分子包含包括以下各項之重鏈可變區：

i) 表6中所列示任一重鏈可變區之胺基酸序列，例如SEQ ID NO: 142、144、154、158、172、184、216或220；

ii) 具有表6中所提供任一重鏈可變區之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 142、144、154、158、172、184、216或220)之至少1個、2個或3個修飾，但不超過30個、20個或10個修飾之胺基酸序列；或

iii) 與表6中所提供任一重鏈可變區之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 142、144、154、158、172、184、216或220)具有95%-99%一致性之胺基酸序列。

【請求項59】

如請求項56至58中任一項之所用CAR療法或方法，其中該抗PD-1抗體分子包含包括以下各項之重鏈：

i) 表6中所列示任一重鏈之胺基酸序列，例如SEQ ID NO: 156、

160、174、186、218、222、225或236；

ii) 具有表6中所列示之任一重鏈(例如SEQ ID NO: 156、160、174、186、218、222、225或236)之至少1個、2個或3個修飾，但不超過30個、20個或10個修飾之胺基酸序列；或

iii) 與表6中所列示任一重鏈之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 156、160、174、186、218、222、225或236)具有95%-99%一致性之胺基酸序列。

【請求項60】

如請求項56至59中任一項之所用CAR療法或方法，其中該抗PD-1抗體分子包含包括以下各項之輕鏈可變區：

i) 表6中所列示任一輕鏈可變區之胺基酸序列，例如SEQ ID NO: 152、162、168、176、180、188、192、196、200、204、208或212；

ii) 具有表6中所提供任一輕鏈可變區之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 152、162、168、176、180、188、192、196、200、204、208或212)之至少1個、2個或3個修飾，但不超過30個、20個或10個修飾之胺基酸序列；或

iii) 與表6中所提供任一輕鏈可變區之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 152、162、168、176、180、188、192、196、200、204、208或212)具有95%-99%一致性之胺基酸序列。

【請求項61】

如請求項56至60中任一項之所用CAR療法或方法，其中該抗PD-1抗體分子包含包括以下各項之輕鏈：

i) 表6中所列示任一輕鏈之胺基酸序列，例如SEQ ID NO: 164、

170、178、182、190、194、198、202、206、210或214；

ii) 具有表6中所列示任一輕鏈(例如SEQ ID NO: 164、170、178、182、190、194、198、202、206、210或214)之至少1個、2個或3個修飾，但不超過30個、20個或10個修飾之胺基酸序列；或

iii) 與表6中所列示任一輕鏈之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 164、170、178、182、190、194、198、202、206、210或214)具有95%-99%一致性之胺基酸序列。

【請求項62】

如請求項56至61中任一項之所用CAR療法或方法，其中該抗PD-1抗體分子包含：

i) 包含SEQ ID NO: 172之胺基酸序列的重鏈可變結構域及包含SEQ ID NO: 204之胺基酸序列的輕鏈可變結構域

ii) 包含SEQ ID NO: 142或144之胺基酸序列的重鏈可變結構域及包含SEQ ID NO: 152之胺基酸序列的輕鏈可變結構域；

iii) 包含SEQ ID NO: 154或158之胺基酸序列的重鏈可變結構域及包含SEQ ID NO: 162之胺基酸序列的輕鏈可變結構域；

iv) 包含SEQ ID NO: 154或158之胺基酸序列的重鏈可變結構域及包含SEQ ID NO: 168之胺基酸序列的輕鏈可變結構域；

v)包含SEQ ID NO: 172之胺基酸序列的重鏈可變結構域及包含SEQ ID NO: 176之胺基酸序列的輕鏈可變結構域；

vi) 包含SEQ ID NO: 172之胺基酸序列的重鏈可變結構域及包含SEQ ID NO: 180之胺基酸序列的輕鏈可變結構域；

vii) 包含SEQ ID NO: 184之胺基酸序列的重鏈可變結構域及包含

SEQ ID NO: 180之胺基酸序列的輕鏈可變結構域；

viii) 包含SEQ ID NO: 184之胺基酸序列的重鏈可變結構域及包含SEQ ID NO: 188之胺基酸序列的輕鏈可變結構域；

ix) 包含SEQ ID NO: 172之胺基酸序列的重鏈可變結構域及包含SEQ ID NO: 188之胺基酸序列的輕鏈可變結構域；

x)包含SEQ ID NO: 172之胺基酸序列的重鏈可變結構域及包含SEQ ID NO: 192之胺基酸序列的輕鏈可變結構域；

xi) 包含SEQ ID NO: 172之胺基酸序列的重鏈可變結構域及包含SEQ ID NO: 196之胺基酸序列的輕鏈可變結構域；

xii) 包含SEQ ID NO: 184之胺基酸序列的重鏈可變結構域及包含SEQ ID NO: 200之胺基酸序列的輕鏈可變結構域；

xiii) 包含SEQ ID NO: 172之胺基酸序列的重鏈可變結構域及包含SEQ ID NO: 200之胺基酸序列的輕鏈可變結構域；

xiv) 包含SEQ ID NO: 184之胺基酸序列的重鏈可變結構域及包含SEQ ID NO: 204之胺基酸序列的輕鏈可變結構域；

xv) 包含SEQ ID NO: 172之胺基酸序列的重鏈可變結構域及包含SEQ ID NO: 204之胺基酸序列的輕鏈可變結構域；

xvi) 包含SEQ ID NO: 172之胺基酸序列的重鏈可變結構域及包含SEQ ID NO: 208之胺基酸序列的輕鏈可變結構域；

xvii) 包含SEQ ID NO: 172之胺基酸序列的重鏈可變結構域及包含SEQ ID NO: 212之胺基酸序列的輕鏈可變結構域；

xviii)包含SEQ ID NO: 216之胺基酸序列的重鏈可變結構域及包含SEQ ID NO: 204之胺基酸序列的輕鏈可變結構域；

xix) 包含SEQ ID NO: 216之胺基酸序列的重鏈可變結構域及包含SEQ ID NO: 200之胺基酸序列的輕鏈可變結構域；

xx) 包含SEQ ID NO: 220之胺基酸序列的重鏈可變結構域及包含SEQ ID NO: 200之胺基酸序列的輕鏈可變結構域；

xxi) 包含SEQ ID NO: 172之胺基酸序列的重鏈可變結構域及包含SEQ ID NO: 176之胺基酸序列的輕鏈可變結構域；

xxii) 包含SEQ ID NO: 172之胺基酸序列的重鏈可變結構域及包含SEQ ID NO: 188之胺基酸序列的輕鏈可變結構域；

xxiii)包含SEQ ID NO: 172之胺基酸序列的重鏈可變結構域及包含SEQ ID NO: 200之胺基酸序列的輕鏈可變結構域；或

xxiv) 包含SEQ ID NO: 184之胺基酸序列的重鏈可變結構域及包含SEQ ID NO: 204之胺基酸序列的輕鏈可變結構域。

【請求項63】

如請求項56至62中任一項之所用CAR療法或方法，其中該抗PD-1抗體分子包含：

i) 包含SEQ ID NO: 225之胺基酸序列的重鏈及包含SEQ ID NO: 206之胺基酸序列的輕鏈；

ii) 包含SEQ ID NO: 144之胺基酸序列的重鏈及包含SEQ ID NO: 152之胺基酸序列的輕鏈；

iii) 包含SEQ ID NO: 156或160之胺基酸序列的重鏈及包含SEQ ID NO: 164之胺基酸序列的輕鏈；

iv) 包含SEQ ID NO: 156或160之胺基酸序列的重鏈及包含SEQ ID NO: 170之胺基酸序列的輕鏈；

v)包含SEQ ID NO: 174之胺基酸序列的重鏈及包含SEQ ID NO: 178之胺基酸序列的輕鏈；

vi) 包含SEQ ID NO: 174之胺基酸序列的重鏈及包含SEQ ID NO: 182之胺基酸序列的輕鏈；

vii) 包含SEQ ID NO: 186之胺基酸序列的重鏈及包含SEQ ID NO: 182之胺基酸序列的輕鏈；

viii) 包含SEQ ID NO: 186之胺基酸序列的重鏈及包含SEQ ID NO: 190之胺基酸序列的輕鏈；

ix) 包含SEQ ID NO: 174之胺基酸序列的重鏈及包含SEQ ID NO: 190之胺基酸序列的輕鏈；

x)包含SEQ ID NO: 174之胺基酸序列的重鏈及包含SEQ ID NO: 194之胺基酸序列的輕鏈；

xi) 包含SEQ ID NO: 174之胺基酸序列的重鏈及包含SEQ ID NO: 198之胺基酸序列的輕鏈；

xii) 包含SEQ ID NO: 186之胺基酸序列的重鏈及包含SEQ ID NO: 202之胺基酸序列的輕鏈；

xiii) 包含SEQ ID NO: 174之胺基酸序列的重鏈及包含SEQ ID NO: 202之胺基酸序列的輕鏈；

xiv) 包含SEQ ID NO: 186之胺基酸序列的重鏈及包含SEQ ID NO: 206之胺基酸序列的輕鏈；

xv) 包含SEQ ID NO: 174之胺基酸序列的重鏈及包含SEQ ID NO: 206之胺基酸序列的輕鏈；

xvi) 包含SEQ ID NO: 174之胺基酸序列的重鏈及包含SEQ ID NO:

210之胺基酸序列的輕鏈；

xvii) 包含SEQ ID NO: 174之胺基酸序列的重鏈及包含SEQ ID NO: 214之胺基酸序列的輕鏈；

xviii)包含SEQ ID NO: 218之胺基酸序列的重鏈及包含SEQ ID NO: 206之胺基酸序列的輕鏈；

xix) 包含SEQ ID NO: 218之胺基酸序列的重鏈及包含SEQ ID NO: 202之胺基酸序列的輕鏈；

xx) 包含SEQ ID NO: 222之胺基酸序列的重鏈及包含SEQ ID NO: 202之胺基酸序列的輕鏈；

xxi) 包含SEQ ID NO: 225之胺基酸序列的重鏈及包含SEQ ID NO: 178之胺基酸序列的輕鏈；

xxii) 包含SEQ ID NO: 225之胺基酸序列的重鏈及包含SEQ ID NO: 190之胺基酸序列的輕鏈；

xxiii)包含SEQ ID NO: 225之胺基酸序列的重鏈及包含SEQ ID NO: 202之胺基酸序列的輕鏈；或

xxiv) 包含SEQ ID NO: 236之胺基酸序列的重鏈及包含SEQ ID NO: 206之胺基酸序列的輕鏈。

【請求項64】

如請求項56至63中任一項之所用CAR療法或方法，其中該PD-1抑制劑包含抗PD-1抗體分子，其包含包括SEQ ID NO: 172之胺基酸序列的重鏈可變結構域及包括SEQ ID NO: 204之胺基酸序列的輕鏈可變結構域。

【請求項65】

如請求項64之所用CAR療法或方法，其中該抗PD1抗體分子包含：

(i) 重鏈可變(VH)區，其包含SEQ ID NO: 503之VHCDR1胺基酸序列；SEQ ID NO: 504之VHCDR2胺基酸序列；及SEQ ID NO: 505之VHCDR3胺基酸序列；及

(ii) 輕鏈可變(VL)區，其包含SEQ ID NO: 500之VLCDR1胺基酸序列；SEQ ID NO: 501之VLCDR2胺基酸序列；及SEQ ID NO: 502之VLCDR3胺基酸序列，

或至少85%、90%、95%或更高一致性之胺基酸序列。

【請求項66】

如前述請求項中任一項之所用CAR療法或方法，其中該CD19結合結構域包含表2或3中所列示任一CD19重鏈結合結構域胺基酸序列之重鏈互補決定區1 (HC CDR1)、重鏈互補決定區2 (HC CDR2)及重鏈互補決定區3 (HC CDR3)；及表2或3中所列示任一CD19輕鏈結合結構域胺基酸序列之輕鏈互補決定區1 (LC CDR1)、輕鏈互補決定區2 (LC CDR2)及輕鏈互補決定區3 (LC CDR3)。

【請求項67】

如請求項66之所用CAR療法或方法，其中該CD19結合結構域包含表4中HC CDR胺基酸序列之HC CDR1、HC CDR2及HC CDR3及表5中LC CDR胺基酸序列之LC CDR1、LC CDR2及LC CDR3。

【請求項68】

如前述請求項中任一項之所用CAR療法或方法，其中該CD19結合結構域包含：

a. 表2或3中所列示CD19結合結構域之任一重鏈可變區之胺基酸序列；

b.具有表2或3中所提供CD19結合結構域之任一重鏈可變區之胺基酸序列之至少1個、2個或3個修飾，但不超過30個、20個或10個修飾的胺基酸序列；或

c.與表2或3中所提供CD19結合結構域之任一重鏈可變區之胺基酸序列至少95%一致，例如具有95%-99%一致性的胺基酸序列。

【請求項69】

如前述請求項中任一項之所用CAR療法或方法，其中該CD19結合結構域包含：

a.表2或3中所提供CD19結合結構域之任一重鏈之胺基酸序列；

b.具有表2或3中所提供CD19結合結構域之任一重鏈之至少1個、2個或3個修飾，但不超過30個、20個或10個修飾之胺基酸序列；或

c.與表2或3中所提供CD19結合結構域之任一重鏈之胺基酸序列至少95%一致，例如具有95%-99%一致性的胺基酸序列。

【請求項70】

如前述請求項中任一項之所用CAR療法或方法，其中該CD19結合結構域包含：

a.表2或3中所提供CD19結合結構域之任一輕鏈可變區之胺基酸序列；

b.具有表2或3中所提供CD19結合結構域之任一輕鏈可變區之胺基酸序列之至少1個、2個或3個修飾，但不超過30個、20個或10個修飾的胺基酸序列；或

c.與表2或3中所提供CD19結合結構域之任一輕鏈可變區之胺基酸序列至少95%一致，例如具有95%-99%一致性之胺基酸序列。

【請求項71】

如前述請求項中任一項之所用CAR療法或方法，其中該CD19結合結構域包含：

a. 表2或3中所提供CD19結合結構域之任一輕鏈之胺基酸序列；

b. 具有表2或3中所提供CD19結合結構域之任一輕鏈之至少1個、2個或3個修飾，但不超過30個、20個或10個修飾之胺基酸序列；或

c. 與表2或3中所提供CD19結合結構域之任一輕鏈之胺基酸序列至少95%一致，例如具有95%-99%一致性之胺基酸序列。

【請求項72】

如前述請求項中任一項之所用CAR療法或方法，其中該CD19結合結構域包含表2或3中所列示任一重鏈可變區之胺基酸序列及表2或3中所列示任一輕鏈可變區之胺基酸序列。

【請求項73】

如前述請求項中任一項之所用CAR療法或方法，其中該CD19結合結構域包含：

a. 選自由以下組成之群之胺基酸序列：SEQ ID NO: 109、SEQ ID NO: 45、SEQ ID NO: 46、SEQ ID NO: 47、SEQ ID NO:48、SEQ ID NO:49、SEQ ID NO: 50、SEQ ID NO: 51、SEQ ID NO: 52、SEQ ID NO: 53、SEQ ID NO: 54、SEQ ID NO: 55、SEQ ID NO: 56、SEQ ID NO: 110、SEQ ID NO: 112或SEQ ID NO: 115；

b. 具有以下各項中任一者之至少1個、2個或3個修飾，但不超過30個、20個或10個修飾之胺基酸序列：SEQ ID NO: 109、SEQ ID NO: 45、SEQ ID NO: 46、SEQ ID NO: 47、SEQ ID NO:48、SEQ ID

NO:49、SEQ ID NO: 50、SEQ ID NO: 51、SEQ ID NO: 52、SEQ ID NO: 53、SEQ ID NO: 54、SEQ ID NO: 55、SEQ ID NO: 56、SEQ ID NO: 110、SEQ ID NO: 112或SEQ ID NO: 115；或

c.與以下各項中任一者之胺基酸序列至少95%一致，例如具有95%-99%一致性之胺基酸序列：SEQ ID NO: 109、SEQ ID NO: 45、SEQ ID NO: 46、SEQ ID NO: 47、SEQ ID NO:48、SEQ ID NO:49、SEQ ID NO: 50、SEQ ID NO: 51、SEQ ID NO: 52、SEQ ID NO: 53、SEQ ID NO: 54、SEQ ID NO: 55、SEQ ID NO: 56、SEQ ID NO: 110、SEQ ID NO: 112或SEQ ID NO: 115。

【請求項74】

如前述請求項中任一項之所用CAR療法或方法，其中該跨膜結構域包含選自由T細胞受體之α、β或ζ鏈、CD28、CD3ε、CD45、CD4、CD5、CD8、CD9、CD16、CD22、CD33、CD37、CD64、CD80、CD86、CD134、CD137及CD154組成之群之蛋白質的跨膜結構域。

【請求項75】

如前述請求項中任一項之所用CAR療法或方法，其中該跨膜結構域包含

(i) SEQ ID NO: 6之胺基酸序列，

(ii) 胺基酸序列包含SEQ ID NO:6之胺基酸序列之至少1個、2個或3個修飾，但不超過20個、10個或5個修飾，或

(iii) 與SEQ ID NO:6之胺基酸序列至少95%一致，例如具有95%-99%一致性之序列。

【請求項76】

如前述請求項中任一項之所用CAR療法或方法，其中該CD19結合結構域藉由鉸鏈區連接至該跨膜結構域。

【請求項77】

如前述請求項中任一項之所用CAR療法或方法，其中該鉸鏈區包含SEQ ID NO:2或其至少95%一致，例如具有95%-99%一致性之序列。

【請求項78】

如前述請求項中任一項之所用CAR療法或方法，其中該細胞內信號傳導結構域包含包括自選自由以下組成之群之蛋白質獲得之功能性信號傳導結構域的共刺激信號傳導結構域：I類MHC分子、TNF受體蛋白、免疫球蛋白樣蛋白、細胞介素受體、整聯蛋白、信號傳導淋巴球活化分子(SLAM蛋白)、活化NK細胞受體、BTLA、鐸配體受體、OX40、CD2、CD7、CD27、CD28、CD30、CD40、CDS、ICAM-1、LFA-1(CD11a/CD18)、4-1BB (CD137)、B7-H3、CDS、ICAM-1、ICOS(CD278)、GITR、BAFFR、LIGHT、HVEM (LIGHTR)、KIRDS2、SLAMF7、NKp80 (KLRF1)、NKp44、NKp30、NKp46、CD19、CD4、CD8α、CD8β、IL2Rβ、IL2Rγ、IL7Rα、ITGA4、VLA1、CD49a、ITGA4、IA4、CD49D、ITGA6、VLA-6、CD49f、ITGAD、CD11d、ITGAE、CD103、ITGAL、CD11a、LFA-1、ITGAM、CD11b、ITGAX、CD11c、ITGB1、CD29、ITGB2、CD18、LFA-1、ITGB7、NKG2D、NKG2C、TNFR2、TRANCE/RANKL、DNAM1 (CD226)、SLAMF4 (CD244、2B4)、CD84、CD96 (Tactile)、CEACAM1、CRTAM、Ly9 (CD229)、CD160 (BY55)、PSGL1、CD100(SEMA4D)、CD69、SLAMF6 (NTB-A、Ly108)、SLAM (SLAMF1、

CD150、IPO-3)、BLAME (SLAMF8)、SELPLG (CD162)、LTBR、LAT、GADS、SLP-76、PAG/Cbp、CD19a及與CD83特異性結合之配體。

【請求項79】

如請求項59之所用CAR療法或方法，其中該共刺激結構域包含SEQ ID NO:7之胺基酸序列、或具有SEQ ID NO:7之胺基酸序列之至少1個、2個或3個修飾，但不超過20個、10個或5個修飾的胺基酸序列、或與SEQ ID NO:7之胺基酸序列至少95%一致之胺基酸序列。

【請求項80】

如前述請求項中任一項之所用CAR療法或方法，其中該細胞內信號傳導結構域包含4-1BB之功能性信號傳導結構域及/或CD3ζ之功能性信號傳導結構域。

【請求項81】

如前述請求項中任一項之所用CAR療法或方法，其中該細胞內信號傳導結構域包含SEQ ID NO: 7之胺基酸序列及/或SEQ ID NO:9或SEQ ID NO:10之胺基酸序列；或具有SEQ ID NO:7之胺基酸序列及/或SEQ ID NO:9或SEQ ID NO:10之胺基酸序列之至少1個、2個或3個修飾，但不超過20個、10個或5個修飾的胺基酸序列；或與SEQ ID NO:7之胺基酸序列及/或SEQ ID NO:9或SEQ ID NO:10之胺基酸序列至少95%一致之胺基酸序列。

【請求項82】

如前述請求項中任一項之所用CAR療法或方法，其中該細胞內信號傳導結構域包含SEQ ID NO:7之胺基酸序列及SEQ ID NO:9或SEQ ID

NO:10之胺基酸序列，其中包含該細胞內信號傳導結構域之該等胺基酸序列在同一框架中且以單一多肽鏈表現。

【請求項83】

如前述請求項中任一項之所用CAR療法或方法，其中該CAR進一步包含包括SEQ ID NO:1之胺基酸序列之前導序列。

【請求項84】

如前述請求項中任一項之所用CAR療法或方法，其中該CAR包含：

(i) 以下各項中任一者之胺基酸序列：SEQ ID NO: 108；SEQ ID NO: 93；SEQ ID NO: 94、SEQ ID NO: 95、SEQ ID NO: 96、SEQ ID NO: 97、SEQ ID NO: 98、SEQ ID NO: 99、SEQ ID NO: 100、SEQ ID NO: 101、SEQ ID NO: 102、SEQ ID NO: 103、SEQ ID NO: 104、SEQ ID NO: 111、SEQ ID NO: 114或SEQ ID NO: 116；

(ii) 具有以下各項中任一者之至少1個、2個或3個修飾，但不超過30個、20個或10個修飾之胺基酸序列：SEQ ID NO: 108；SEQ ID NO: 93；SEQ ID NO: 94、SEQ ID NO: 95、SEQ ID NO: 96、SEQ ID NO: 97、SEQ ID NO: 98、SEQ ID NO: 99、SEQ ID NO: 100、SEQ ID NO: 101、SEQ ID NO: 102、SEQ ID NO: 103、SEQ ID NO: 104、SEQ ID NO: 111、SEQ ID NO: 114或SEQ ID NO: 116；或

(iii) 與以下各項中之任一者至少95%一致之胺基酸序列：SEQ ID NO: 108；SEQ ID NO: 93；SEQ ID NO: 94、SEQ ID NO: 95、SEQ ID NO: 96、SEQ ID NO: 97、SEQ ID NO: 98、SEQ ID NO: 99、SEQ ID NO: 100、SEQ ID NO: 101、SEQ ID NO: 102、SEQ ID NO: 103、SEQ ID NO: 104、SEQ ID NO: 111、SEQ ID NO: 114或SEQ ID NO: 116。

【請求項85】

如前述請求項中任一項之所用CAR療法或方法，其中包含CAR之該細胞包含編碼該CAR之核酸。

【請求項86】

如請求項66之所用CAR療法或方法，其中編碼該CAR之該核酸係慢病毒載體。

【請求項87】

如請求項85或86之所用CAR療法或方法，其中編碼該CAR之該核酸係藉由慢病毒轉導引入該等細胞中。

【請求項88】

如請求項85至87中任一項之所用CAR療法或方法，其中編碼該CAR之該核酸係RNA，例如活體外轉錄之RNA。

【請求項89】

如請求項88之所用CAR療法或方法，其中編碼該CAR之該核酸係藉由電穿孔引入該等細胞中。

【請求項90】

如前述請求項中任一項之所用CAR療法或方法，其中該細胞係T細胞或NK細胞。

【請求項91】

如請求項90之所用CAR療法或方法，其中該T細胞係自體或同種異體T細胞。

【請求項92】

如前述請求項中任一項之所用CAR療法或方法，其進一步包含投與

另一抗癌劑。

【請求項93】

如前述請求項中任一項之所用CAR療法或方法，其中該癌症係血液癌。

【請求項94】

如前述請求項中任一項之所用CAR療法或方法，其中該癌症係淋巴瘤或白血病。

【請求項95】

如請求項93之所用CAR療法或方法，其中該癌症選自以下中之一或多者：B細胞急性淋巴性白血病(BALL)、T細胞急性淋巴性白血病(TALL)、小淋巴球性白血病(SLL)、急性淋巴性白血病(ALL)、慢性骨髓性白血病(CML)、慢性淋巴球性白血病(CLL)、外套細胞淋巴瘤(MCL)、B細胞幼淋巴球性白血病、母細胞性漿細胞樣樹突細胞瘤、柏基特淋巴瘤(Burkitt's lymphoma)、瀰漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)、濾泡性淋巴瘤、毛細胞白血病、小細胞或大細胞濾泡性淋巴瘤、惡性淋巴組織增生性病況、MALT淋巴瘤、邊緣區淋巴瘤、多發性骨髓瘤、骨髓發育不良及骨髓發育不良症候群、非霍奇金氏淋巴瘤(non-Hodgkin lymphoma)、霍奇金氏淋巴瘤、漿母細胞性淋巴瘤、漿細胞樣樹突細胞瘤或華氏巨球蛋白血症(Waldenstrom macroglobulinemia)。

【請求項96】

如請求項93之所用CAR療法或方法，其中該癌症係急性淋巴性白血病(ALL) (例如小兒B-ALL)或B細胞淋巴瘤(例如小兒B細胞淋巴瘤)。

【請求項97】

如請求項93之所用CAR療法或方法，其中該癌症係瀰漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)，例如復發性或難治性DLBCL。

【請求項98】

如前述請求項中任一項之所用CAR療法或方法，其中該個體係哺乳動物，例如人類。

【請求項99】

如前述請求項中任一項之所用CAR療法或方法，其中該個體表現PD-1、PD-L1及/或PD-L2。

【請求項100】

如請求項99之所用CAR療法或方法，其中該個體中之癌細胞或緊鄰癌細胞之細胞表現PD-1、PD-L1及/或PD-L2。

【請求項101】

如請求項99或100之所用CAR療法或方法，其中該癌細胞來自DLBCL樣品，例如來自復發性或難治性DLBCL樣品。

【請求項102】

如前述請求項中任一項之所用CAR療法或方法，其中表現CAR之細胞表現PD-1、PD-L1及/或PD-L2。

【請求項103】

如請求項1至102中任一項之所用CAR療法或方法，其中該個體與參考值(例如該CAR療法之完全反應者)相比，具有或經鑑別具有較高數目或百分比之表現PD-1、LAG-3或TIM-3中之一者、兩者、三者或全部的免疫效應細胞，例如$CD4^+$及/或$CD8^+$ T細胞。

【請求項104】

如請求項103之所用CAR療法或方法，其中該個體具有或經鑑別具有較高數目之：表現PD-1之免疫效應細胞，例如$CD4^+$及/或$CD8^+$ T細胞；表現PD-1及LAG-3之免疫效應細胞，例如$CD4^+$及/或$CD8^+$ T細胞；表現PD-1及TIM-3之免疫效應細胞，例如$CD4^+$及/或$CD8^+$ T細胞；或表現PD-1、TIM-3及LAG-3之免疫效應細胞，例如$CD4^+$及/或$CD8^+$ T細胞。

【請求項105】

如請求項103或104之所用CAR療法或方法，其中該等免疫效應細胞(例如$CD4^+$及/或$CD8^+$ T細胞)共同表現CAR，例如CD19 CAR。

【請求項106】

一種組合，其包含：

包含CAR之細胞，例如免疫效應細胞群體，其中該CAR包含抗原結合結構域、跨膜結構域及細胞內信號傳導結構域；及

PD-1抑制劑，其選自派姆單抗、尼沃魯單抗或表6之任一抗體分子，例如包含SEQ ID NO: 204及SEQ ID NO: 172之可變輕鏈及可變重鏈胺基酸序列，

其用於治療個體之癌症。

【請求項107】

一種組合物(例如一或多種組成或劑型)，其包含：

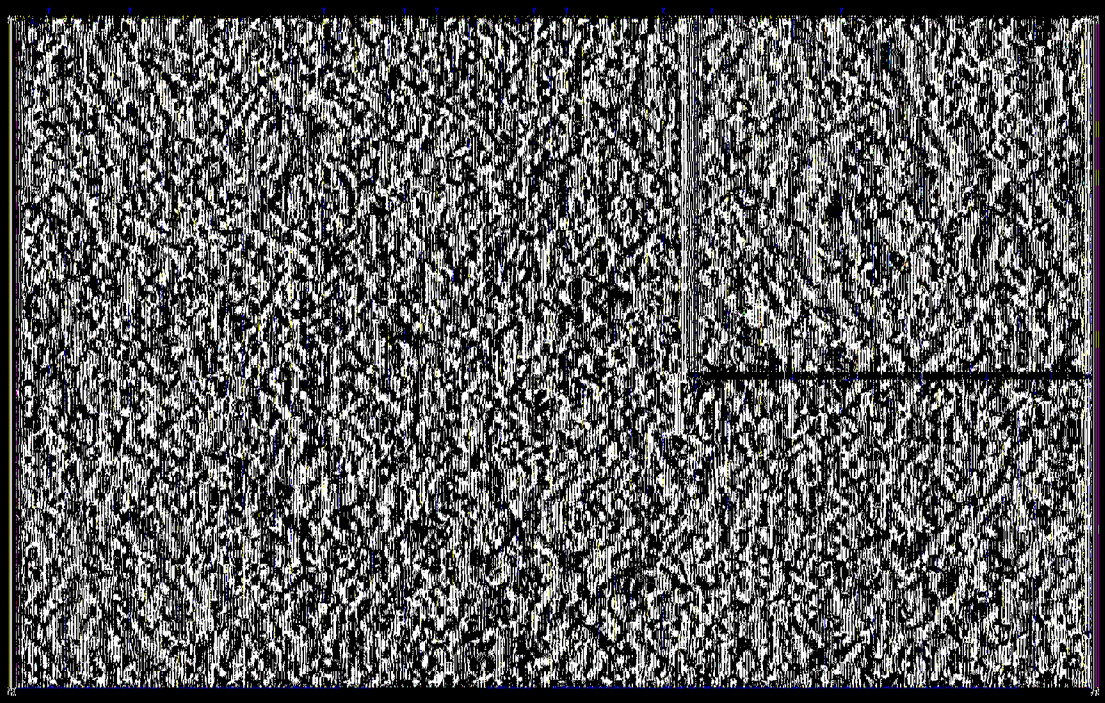
包含CAR之細胞，例如免疫效應細胞群體，其中該CAR包含抗原結合結構域、跨膜結構域及細胞內信號傳導結構域，及

選自表6之PD-1抑制劑，例如包含SEQ ID NO: 204及SEQ ID NO: 172之可變輕鏈及可變重鏈胺基酸序列。

【請求項108】

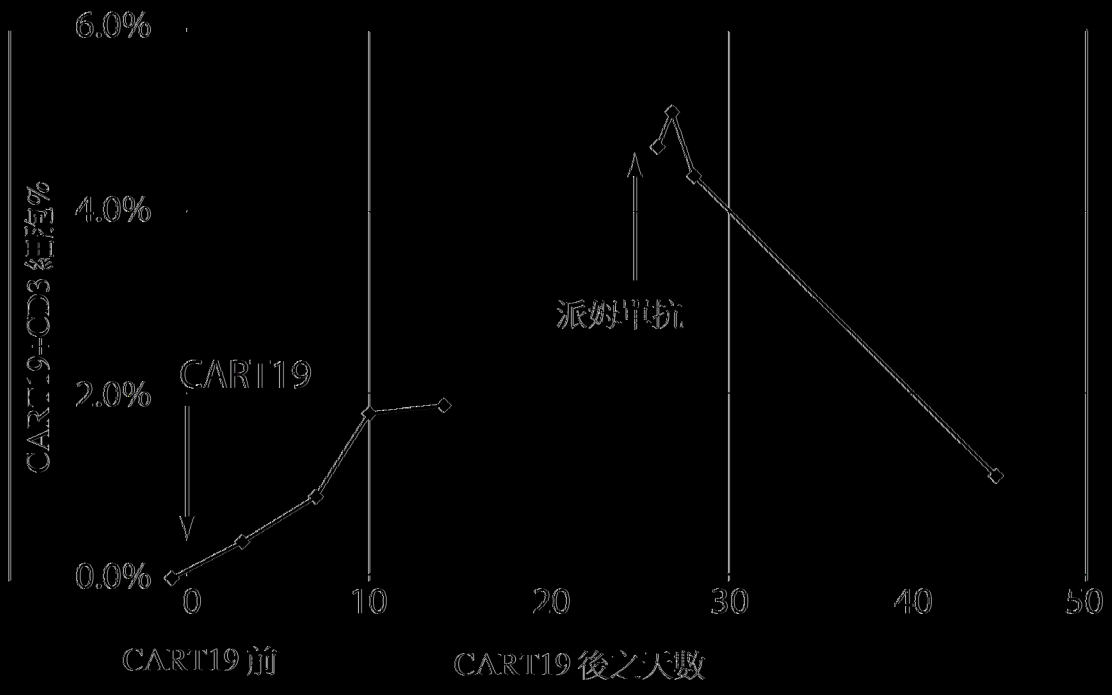
如前述請求項中任一項之方法、組合或組合物，其中該CD19結合結構域為SEQ ID NO: 109之胺基酸序列；或其中該CAR包含SEQ ID NO: 108之胺基酸序列。

【發明圖式】

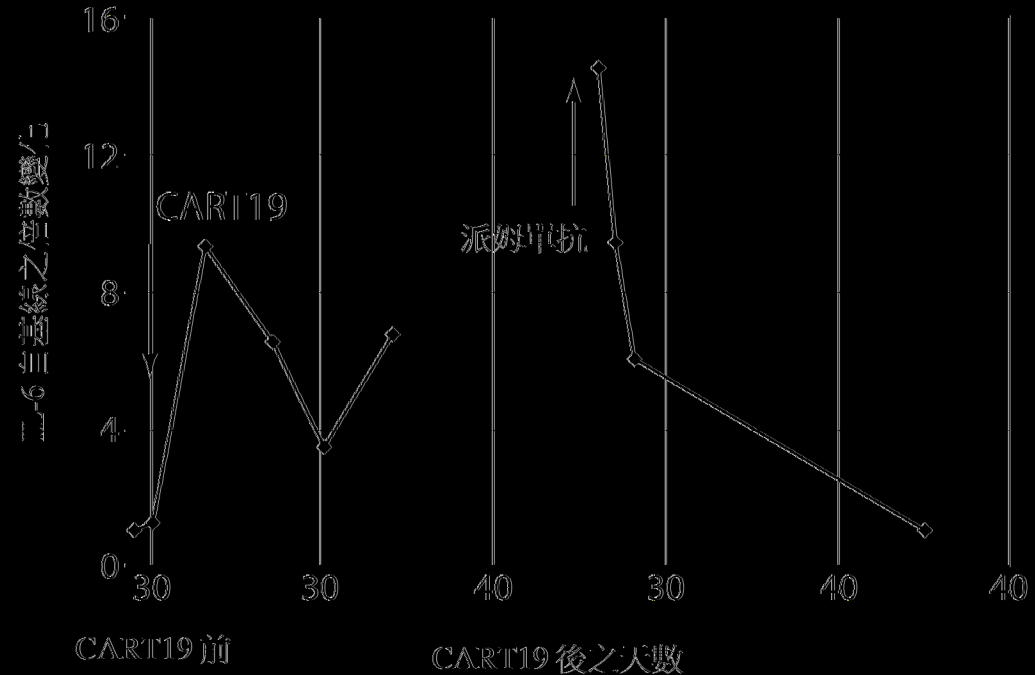


【圖1A】

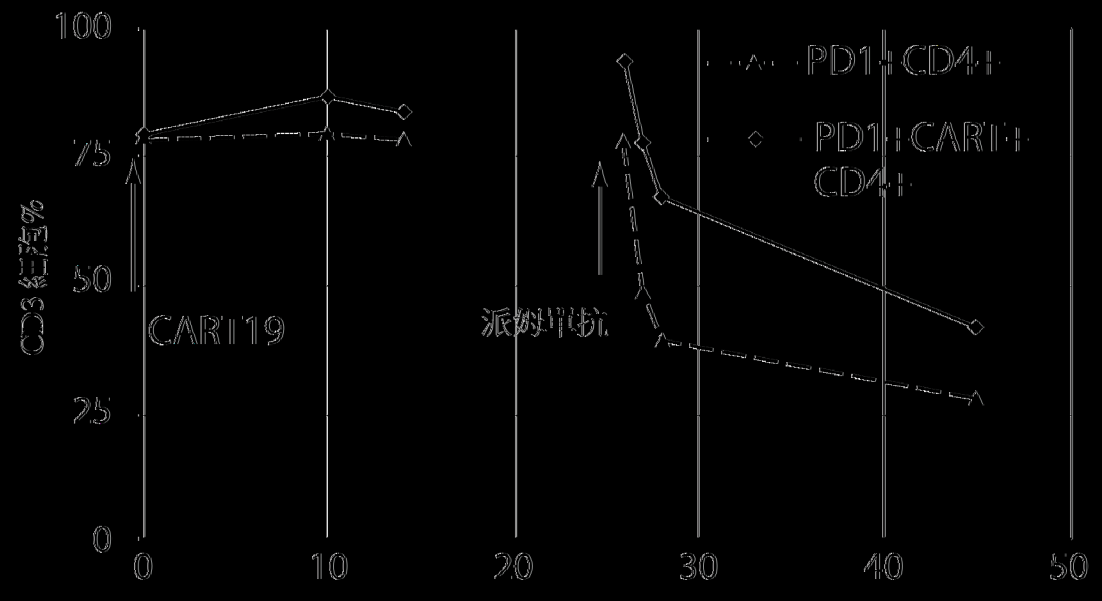
20.5度，E 30.1
20.5度，E 5.1
第45K
第26K
(c)圖


6.0%
4.0%
2.0%
0.0%
CAR T 細胞中 CD3 結合%
CART19
派姆單抗
0
10
20
30
40
50
CART19 前
CART19 後之天數

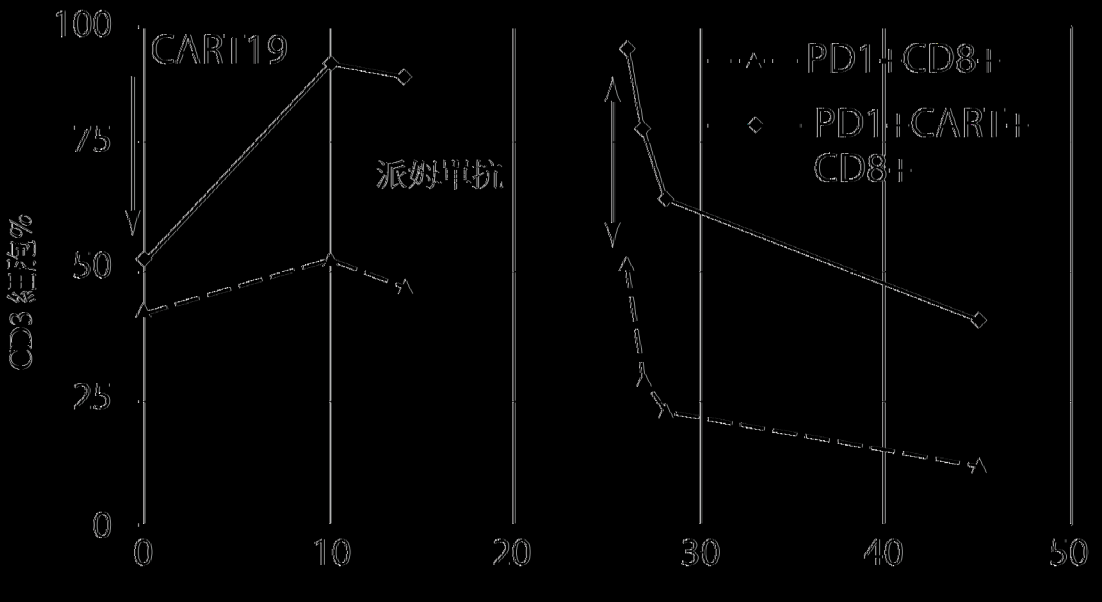
[圖 2A]


16
12
8
4
0
CAR T 細胞之絕對計數/μL
CART19
派姆單抗
30
30
40
30
40
40
CART19 前
CART19 後之天數

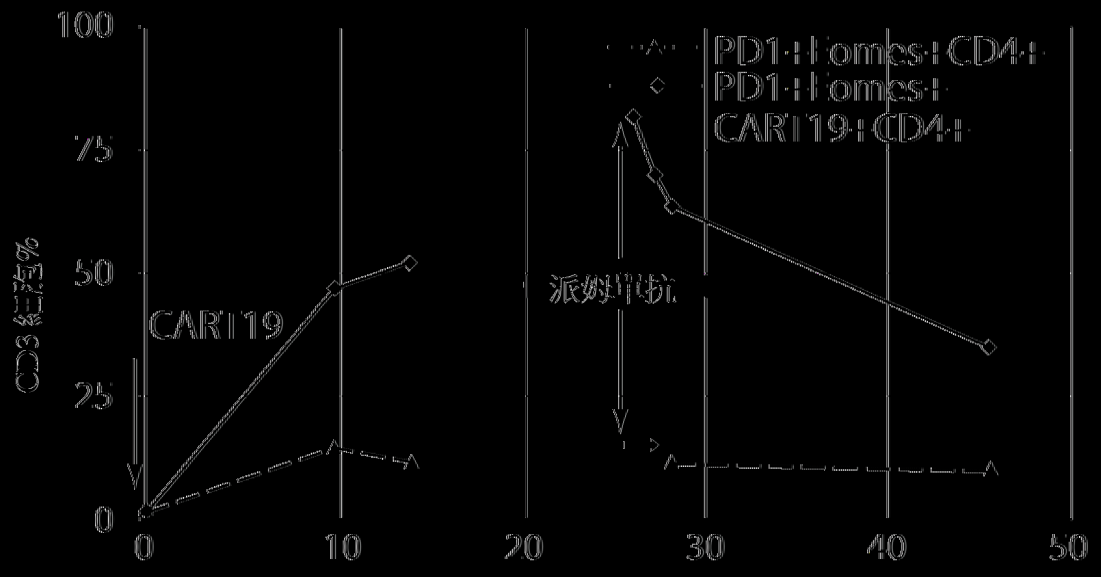
[圖 2B]


100
75
50
25
0
CD3+百分比%
CART19
派姆單抗
PD1+CD4+
PD1+CART+CD4+
0
10
20
30
40
50
CART19後之天數

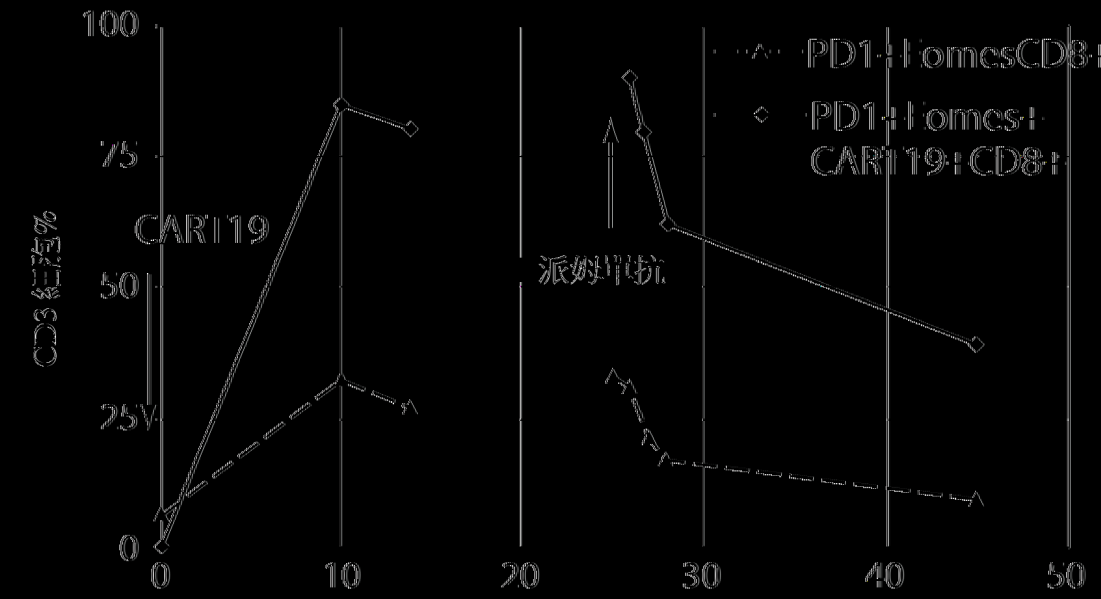
[圖 2C]


100
75
50
25
0
CD3+百分比%
CART19
派姆單抗
PD1+CD8+
PD1+CART+CD8+
0
10
20
30
40
50
CART19後之天數

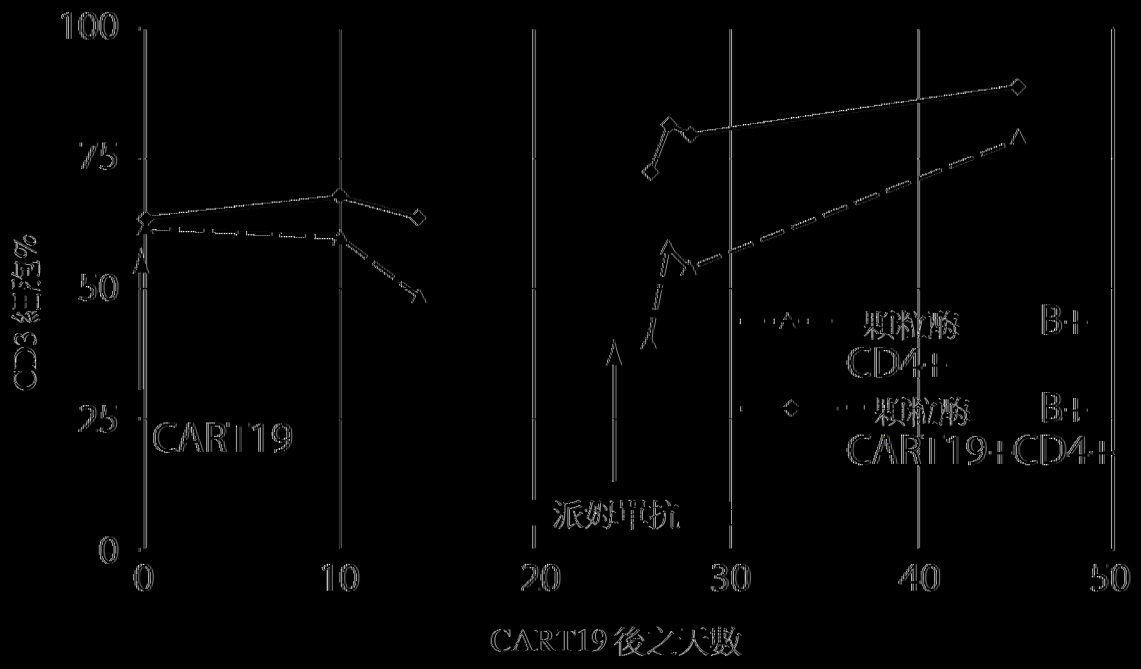
[圖 2D]


100
75
50
25
0
CD3+細胞%
CAR119
PD1+Homes+CD4+
PD1+Homes+
CAR119+CD4+
派姆單抗
0
10
20
30
40
50
CAR119後之天數

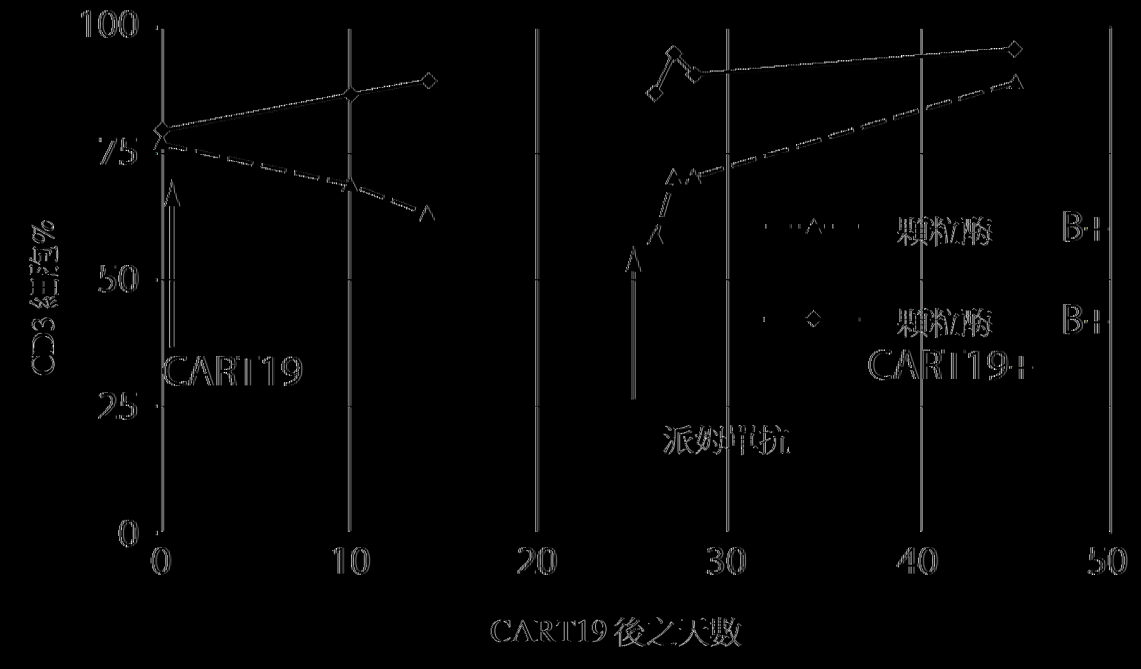
[圖 2E]


100
75
50
25
0
CD3+細胞%
CAR119
PD1+HomesCD8+
PD1+Homes+
CAR119+CD8+
派姆單抗
0
10
20
30
40
50
CAR119後之天數

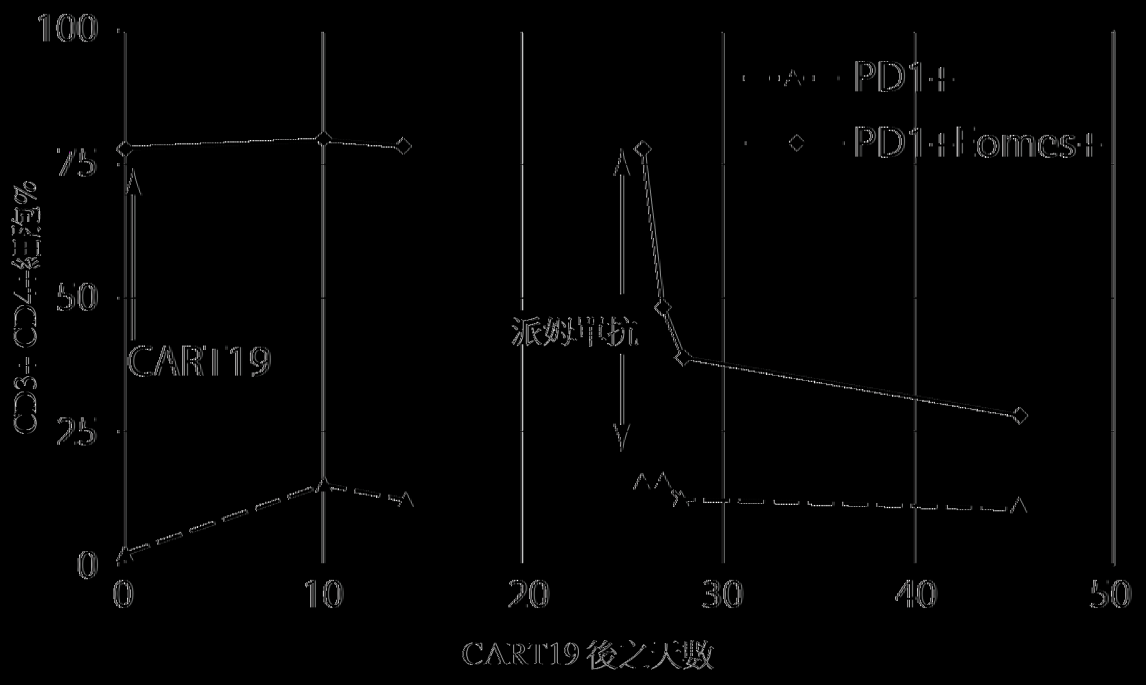
[圖 2F]


100
75
50
25
0
CD3+百分比%
CAR119
0
10
20
30
40
50
CAR119後之天數
顆粒酶 B+
CD4+
顆粒酶 B+
CAR119+ CD4+
派姆單抗

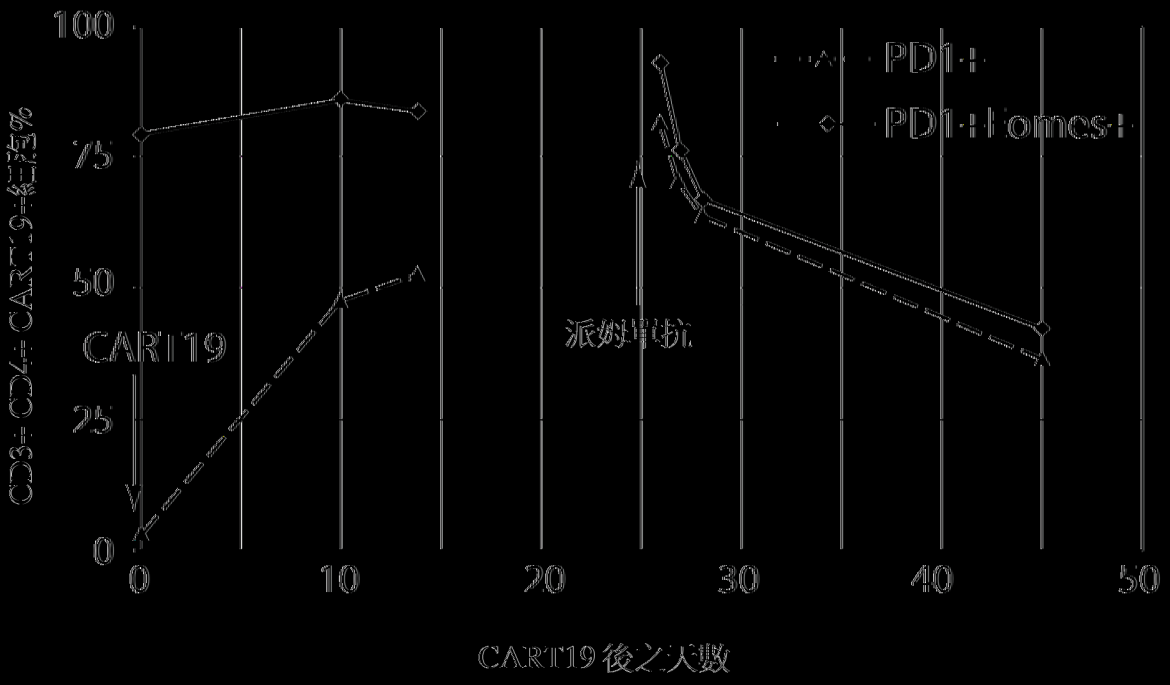
[圖 2G]


100
75
50
25
0
CD3+百分比%
CAR119
0
10
20
30
40
50
CAR119後之天數
顆粒酶 B+
顆粒酶 B+
CAR119+
派姆單抗

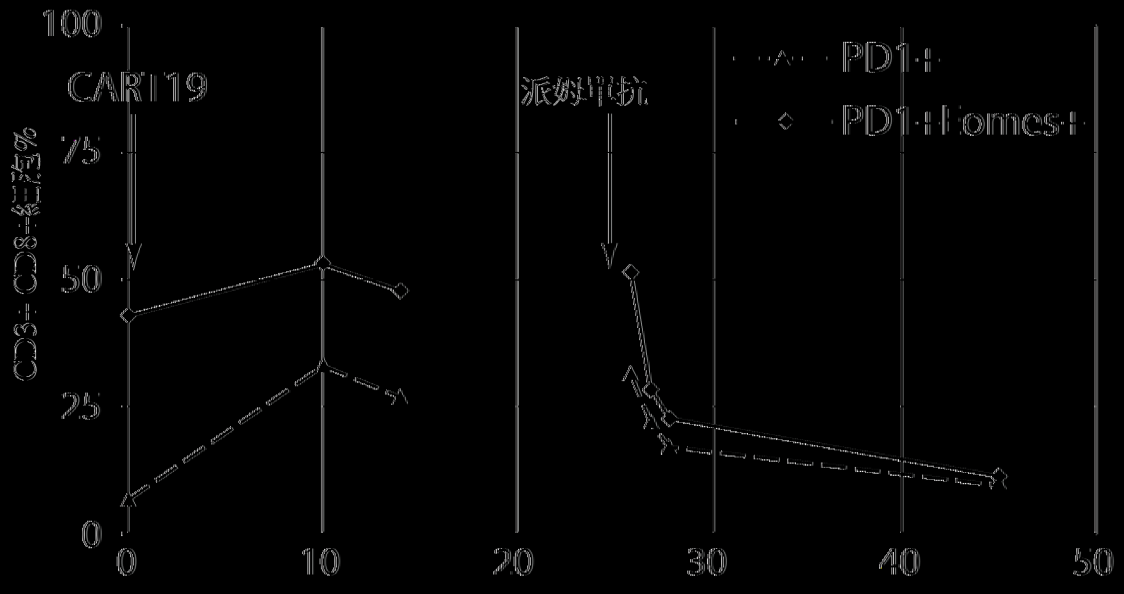
[圖 2D]


100
75
50
25
0
CD3+ CD4+細胞%
CAR119
派姆單抗
PD1+
PD1+Homes+
0
10
20
30
40
50
CAR119後之天數

[圖 2I]

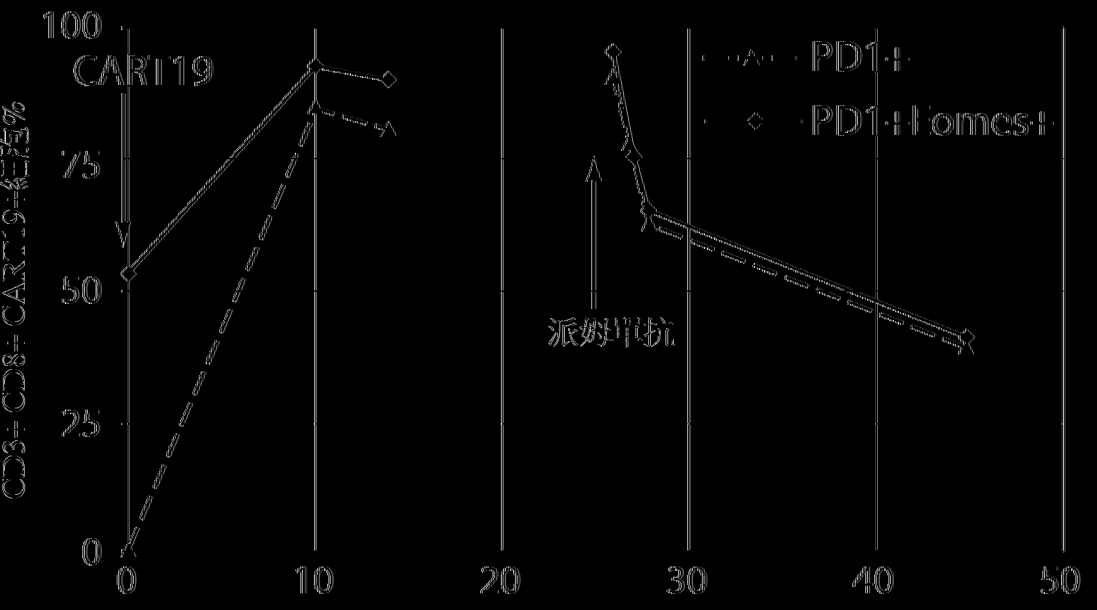

100
75
50
25
0
CD3+ CD4+ CAR119+細胞%
CAR119
派姆單抗
PD1+
PD1+Homes+
0
10
20
30
40
50
CAR119後之天數

[圖 2J]



CART19 後之天數

[圖 2K]

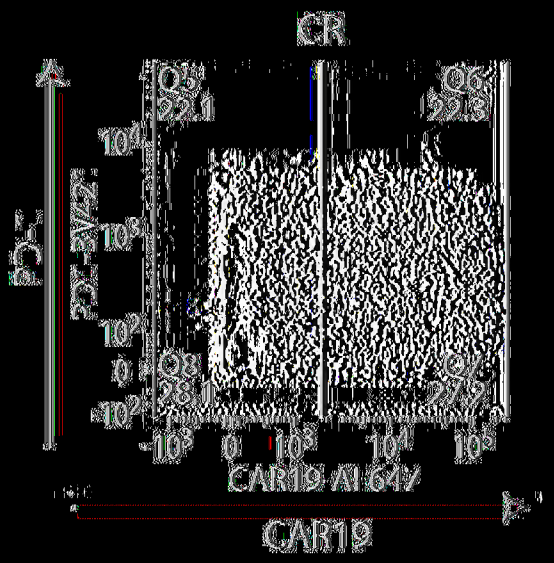


CART19 後之天數

[圖 2L]

無障礙
無障礙
無障礙(JAG-3 IEC ImageA
無障礙(PD-L1 IEC ImageA
無障礙(Clm-3 IEC ImageA
N/A
3D
3D
C3
C3
n/a
-2762 天
-3925 天
-975 天
-3922 天
-95 天
-2765 天
-776天
-105 天
-98 天
-95天
-232 天
-59' 天
-604 天
-340 天
-482 天
-422 天
-60 天
62天
-376 天
-83天
-29天
-19天
90天
50天
-437 天
-288 天
-516 '7天
-232

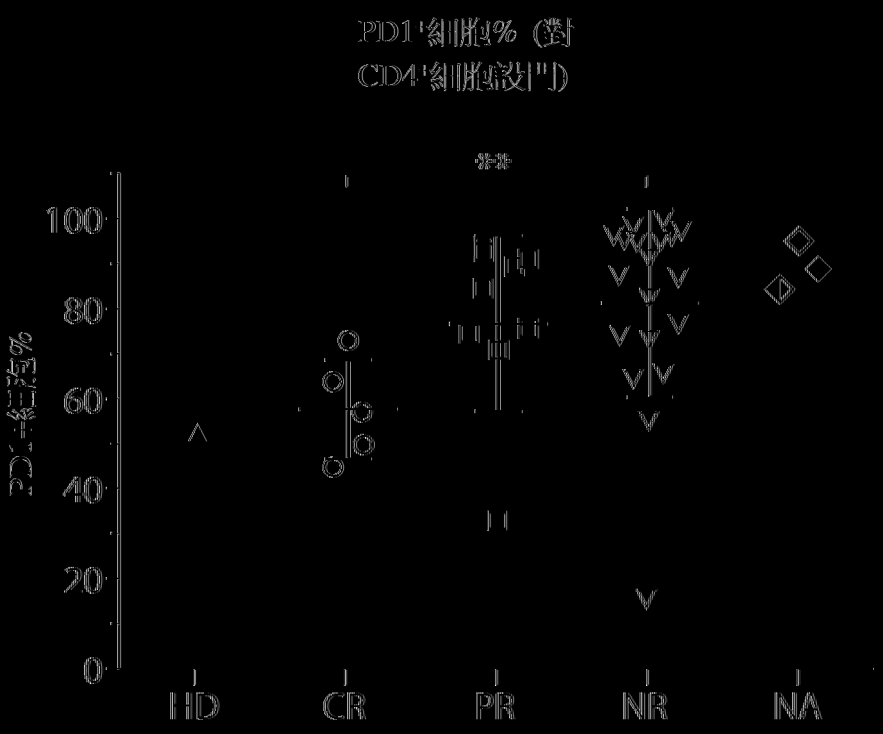
對 CD4+殺門



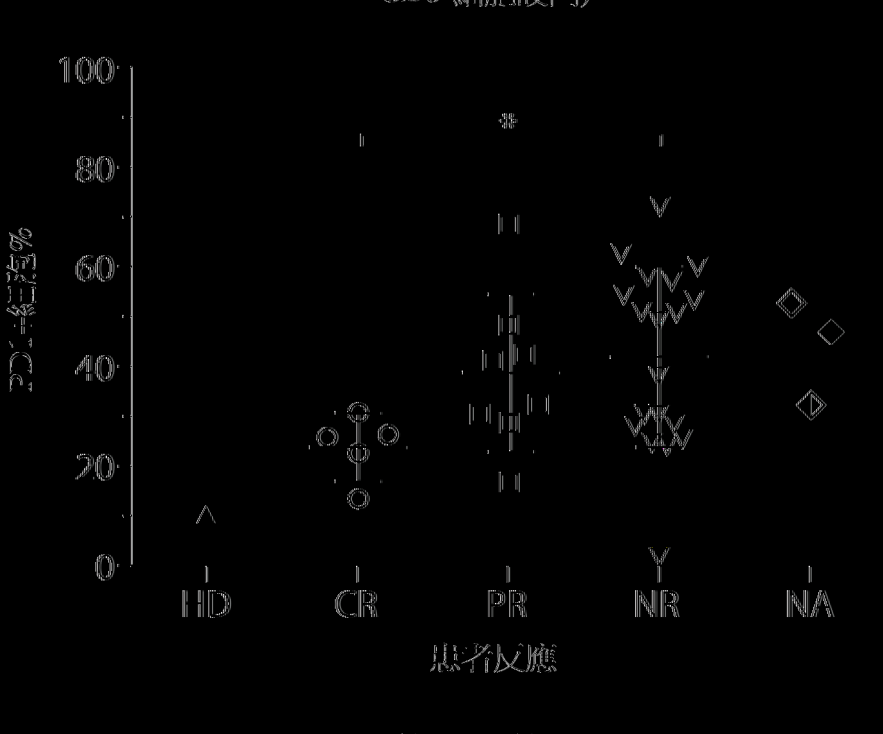
[圖 4A]



[圖 4B]

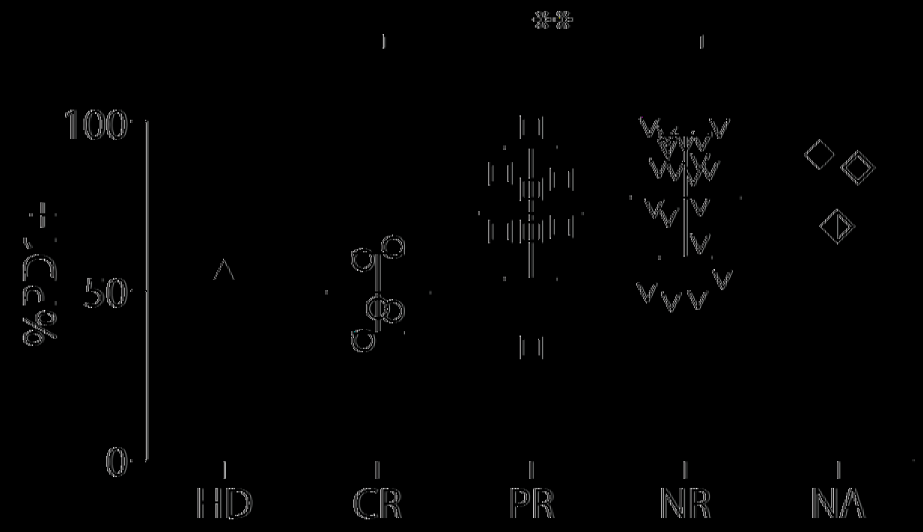

PD1+細胞% (對
CD4+細胞設門)
**
100
80
60
40
20
0
% 的 PD1+ CD
HD
CR
PR
NR
NA
患者反應

[圖 4C]


PD1+細胞% (對
CD8+細胞設門)
*
100
80
60
40
20
0
% 的 PD1+ CD
HD
CR
PR
NR
NA
患者反應

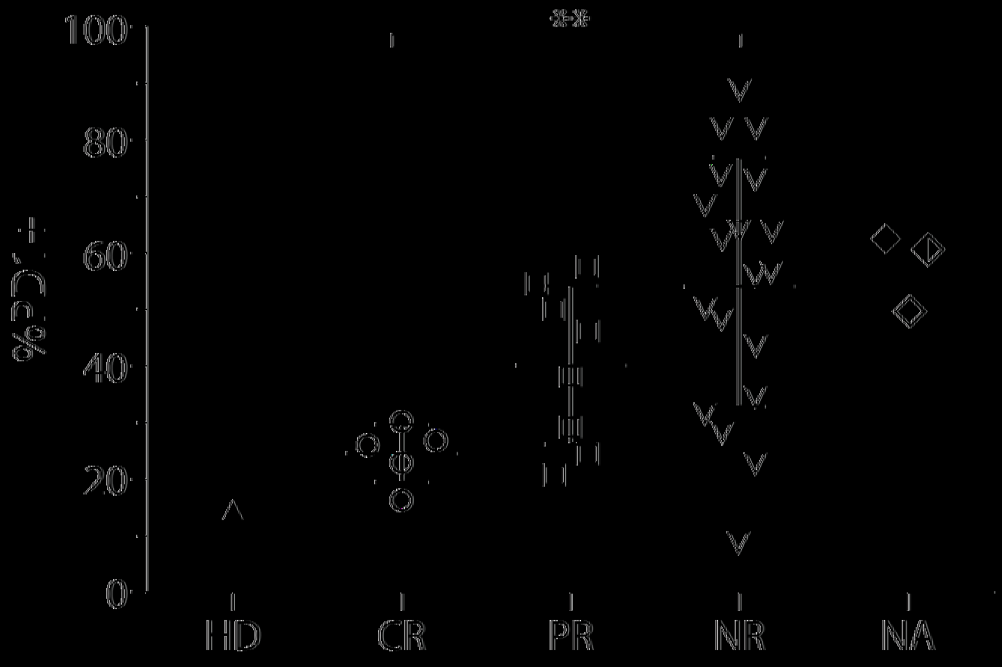
[圖 4D]

CD4+CART19 細胞



[圖 5A]

CD8+CART19 細胞



[圖 5B]

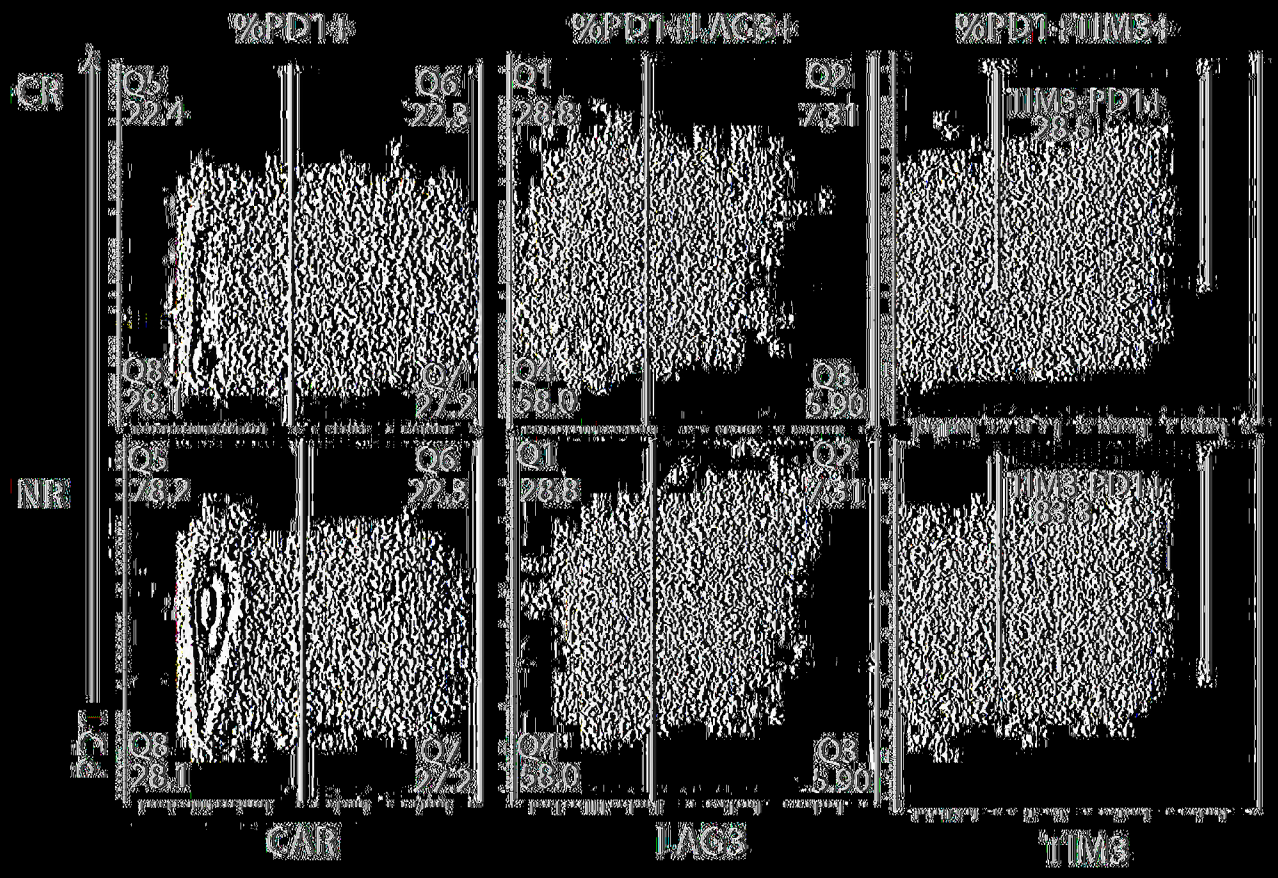

%PD1+
%PD1+LAG3+
%PD1+TIM3+
CR
NR
Q5
22.4
Q6
22.8
Q8
28.1
Q7
27.2
Q1
28.8
Q2
23.1
Q4
58.0
Q3
5.90
TIM3+PD1+
28.3
TIM3+PD1+
83.6
CAR
LAG3
TIM3

圖 6

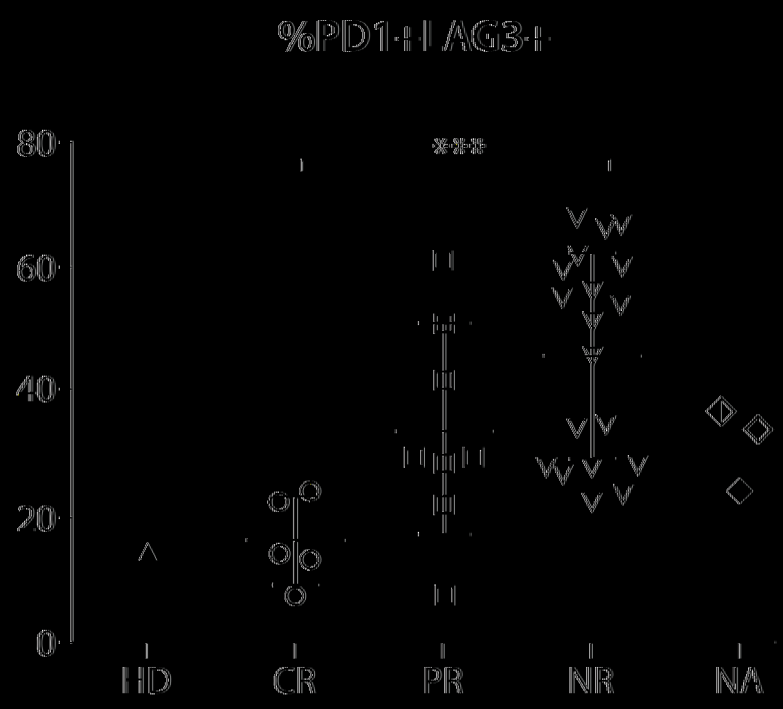

%PD1+T AG3+
80
60
40
20
0
HD
CR
PR
NR
NA
患者反應

圖 7A

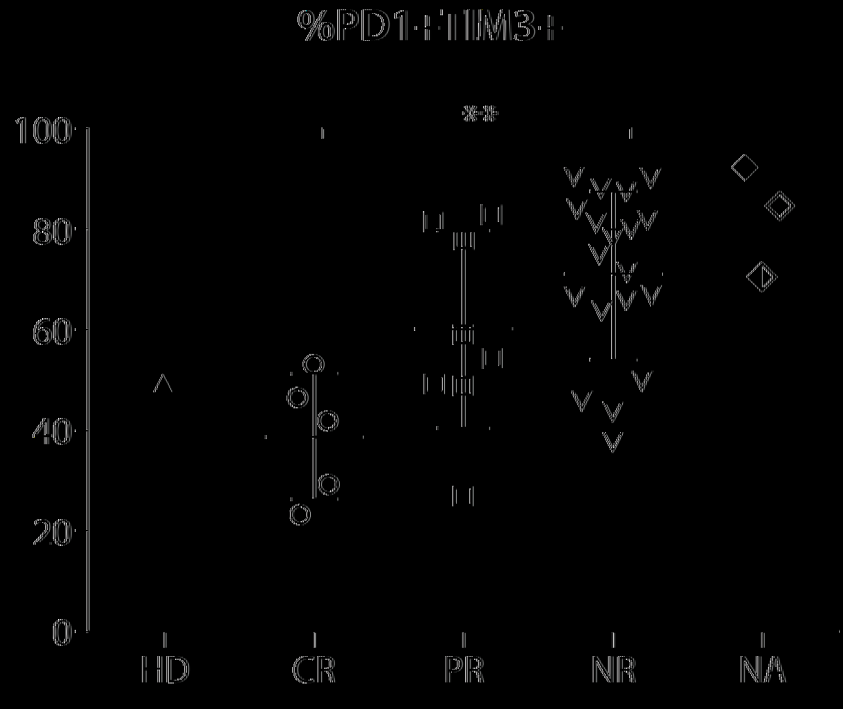

%PD1+TIM3+
100
80
60
40
20
0
HD
CR
PR
NR
NA
患者反應

圖 7B

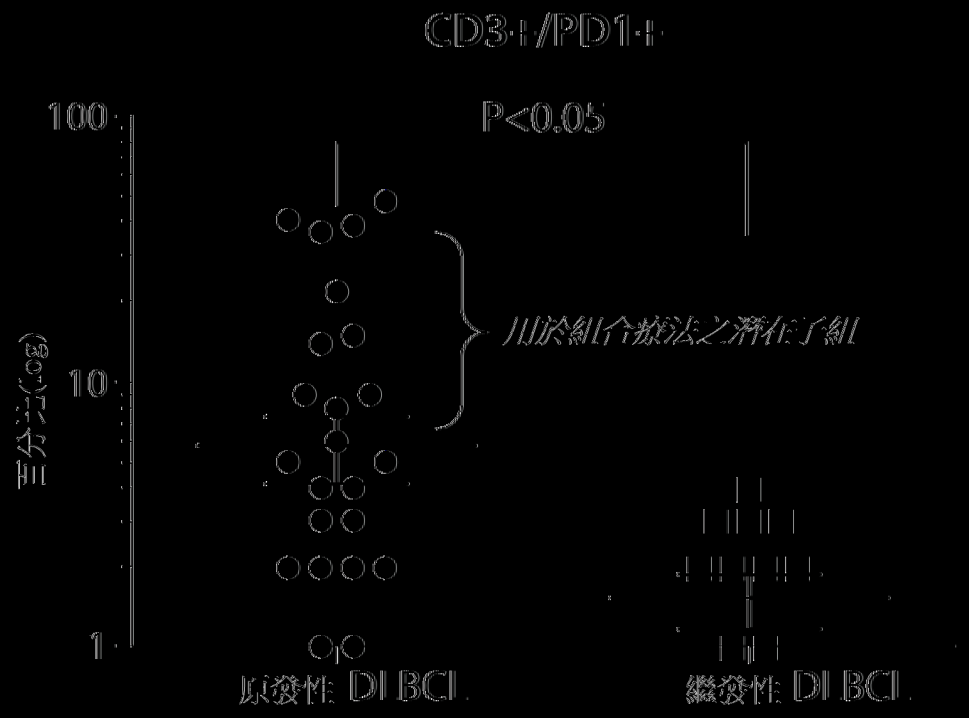
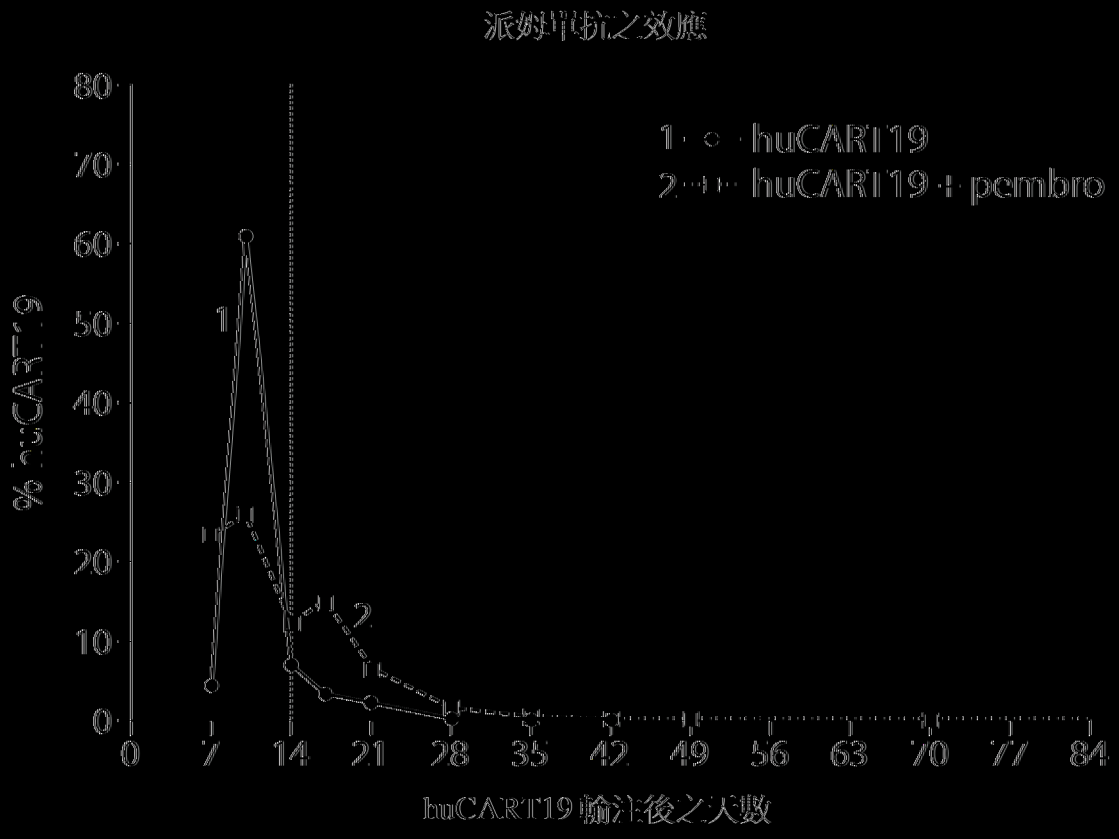
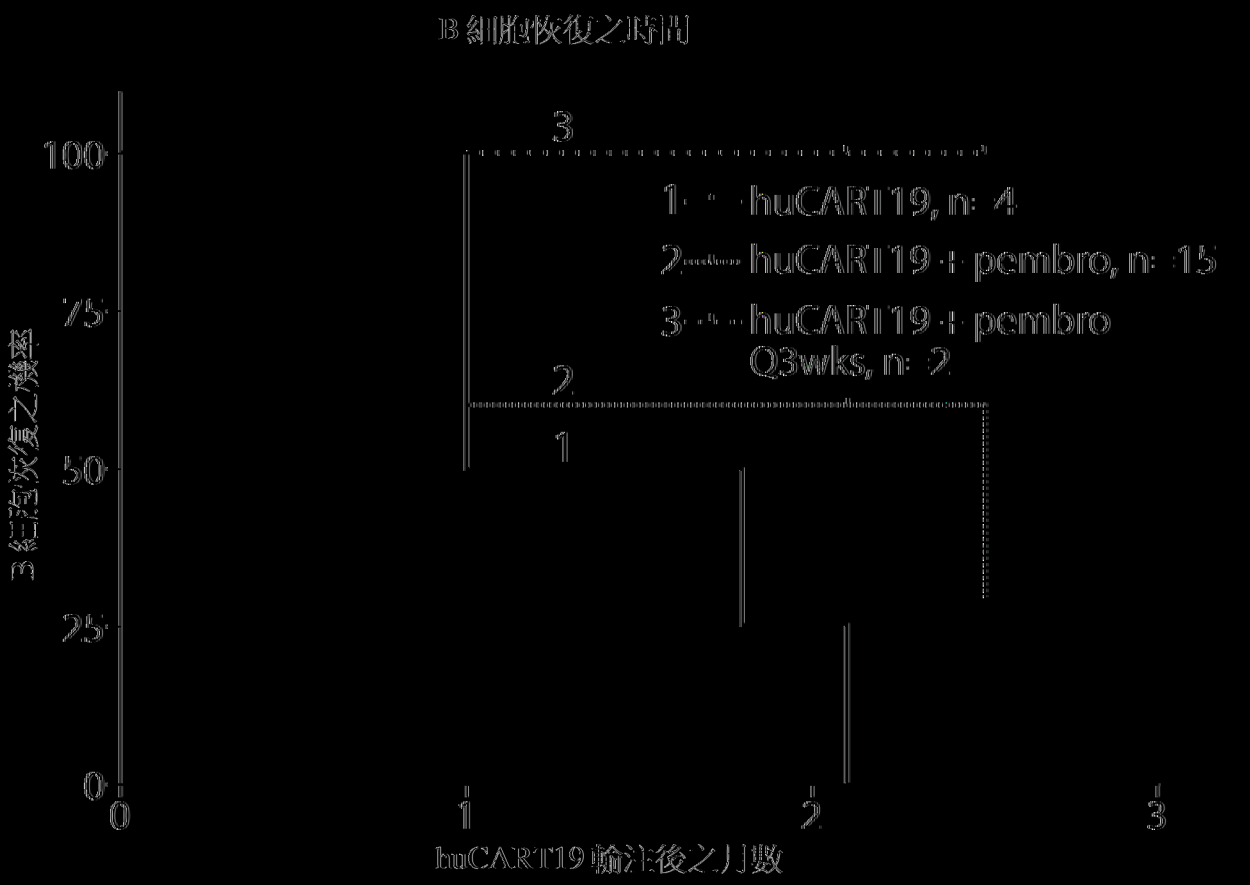

CD3+/PD1+
P<0.05
100
10
1
細胞計數(cells)
用於組合療法之潛在子組
原發性 DI BCI
繼發性 DI BCI

圖 8

AQUA 時計
25000
5000
2000
2000
2

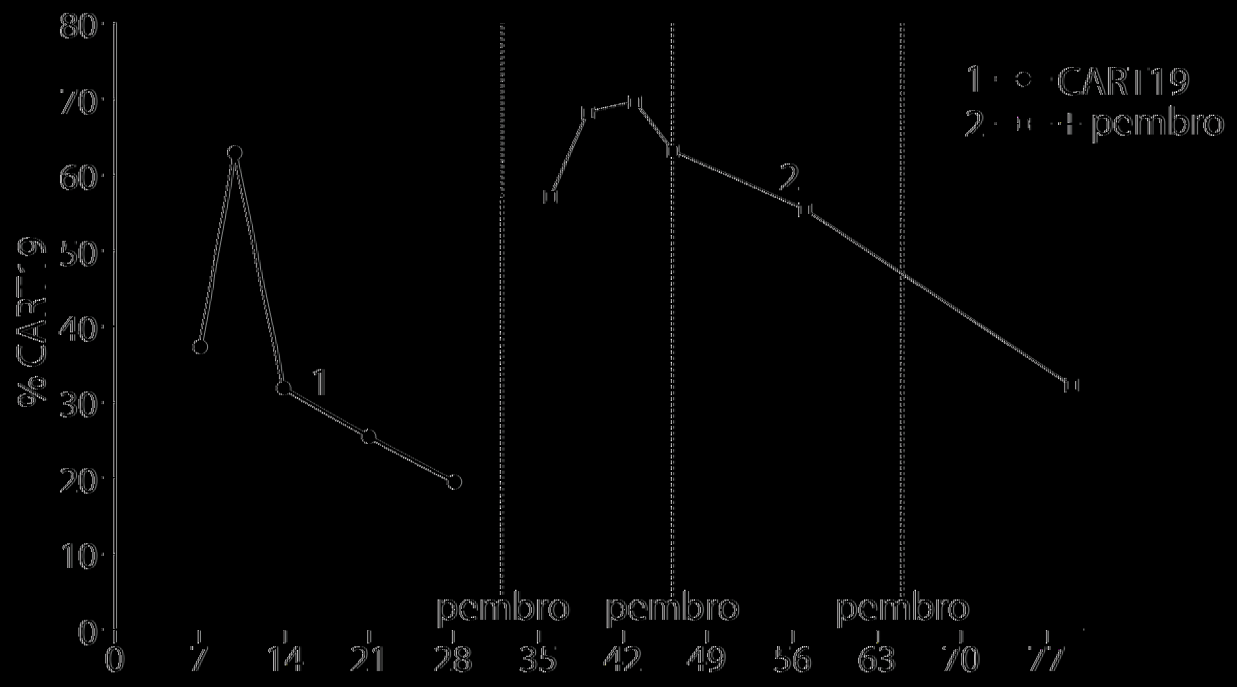

派姆單抗之效應
80
70
60
50
40
30
20
10
0
% huCART19
1
2
1：○：huCART19
2：+：huCART19 + pembro
0
7
14
21
28
35
42
49
56
63
70
77
84
huCART19輸注後之天數

[(圖 10)]


B 細胞恢復之時間
3
1 huCART19, n: 4
2 huCART19 + pembro, n: 15
3 huCART19 + pembro Q3wks, n: 2
2
1
100
75
50
25
0
B 細胞恢復之機率
0
1
2
3
huCART19 輸注後之月數

[(圖 11)]

派姆單抗之效應



CART19 輸注後之天數

[圖 12]

派姆單抗之效應



CART19 輸注後之天數

[(圖 13)]

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種表現CD19嵌合抗原受體(CAR)之T細胞群體之用途，其係用以製備用於治療人類個體之血液癌症之藥物，該血液癌症係經鑑別為復發性或難治性癌症，該人類個體已接受或正在接受化學療法或放射療法，其中該藥物係與派姆單抗(Pembrolizumab)組合使用，其中該CD19 CAR包含抗原結合結構域、跨膜結構域及細胞內信號傳導結構域，其中該抗原結合結構域特異性結合至CD19，且其中在以約200 mg至約450 mg之均一劑量投與派姆單抗之前至少兩天，以約10^4至10^9個T細胞之劑量投與該藥物。

【請求項2】

如請求項1之用途，其中派姆單抗之投與係在投與該藥物後20天或更短時間開始。

【請求項3】

如請求項1或2之用途，其中該治療進一步包括評估該個體中細胞介素釋放症候群(CRS)之存在或不存在。

【請求項4】

如請求項1或2之用途，其中在投與該藥物後該個體經鑑別未患有細胞介素釋放症候群(CRS)。

【請求項5】

如請求項1或2之用途，其中該個體經投與單個劑量之該藥物及單個劑量之派姆單抗。

【請求項6】

如請求項1或2之用途，其中該治療進一步包含投與派姆單抗之一或

多個後續劑量。

【請求項7】

如請求項1或2之用途，其中以每3週約200 mg或約300 mg之劑量投與派姆單抗。

【請求項8】

如請求項1或2之用途，其中每2週、3週、4週、5週或6週投與派姆單抗。

【請求項9】

如請求項1或2之用途，其中以每4週約400 mg之劑量投與派姆單抗。

【請求項10】

如請求項1或2之用途，其中經由靜脈內輸注投與派姆單抗。

【請求項11】

如請求項1或2之用途，其中該藥物包含CD19 CAR表現細胞之劑量，該劑量包含約1-5 $\times 10^7$個細胞/kg。

【請求項12】

如請求項1或2之用途，其中該藥物包含CD19 CAR表現細胞之劑量，該劑量包含約1-5 $\times 10^8$個細胞/kg。

【請求項13】

如請求項1或2之用途，其中該CD19結合結構域包含分別根據以下胺基酸序列之HC CDR1、HC CDR2、HC CDR3、LC CDR1、LC CDR2及LC CDR3：

(a) SEQ ID NO: 117、118、122、123、124及125；

(b) SEQ ID NO: 117、119、122、123、124及125；

(c) SEQ ID NO: 117、120、122、123、124及125；或

(d) SEQ ID NO: 117、121、122、123、124及125。

【請求項14】

如請求項1或2之用途，其中該CD19結合結構域包含：

(i) 重鏈可變區，其包含：

(a) SEQ ID NO: 45-80、93-104、106、108-116或287中任一者之CD19結合結構域之任一重鏈可變區之胺基酸序列；或

(b) 與SEQ ID NO: 45-80、93-104、106、108-116或287中任一者之CD19結合結構域之任一重鏈可變區之胺基酸序列至少95%一致之胺基酸序列；及/或

(ii) 輕鏈可變區，其包含：

(a) SEQ ID NO: 45-80、93-104、106、108-116或288中任一者之CD19結合結構域之任一輕鏈可變區之胺基酸序列；或

(b) 與SEQ ID NO: 45-80、93-104、106、108-116或288中任一者之CD19結合結構域之任一輕鏈可變區之胺基酸序列至少95%一致之胺基酸序列。

【請求項15】

如請求項13之用途，其中該CD19結合結構域包含：

(i) 選自由以下組成之群之胺基酸序列：SEQ ID NO: 109、SEQ ID NO: 45、SEQ ID NO: 46、SEQ ID NO: 47、SEQ ID NO:48、SEQ ID NO:49、SEQ ID NO: 50、SEQ ID NO: 51、SEQ ID NO: 52、SEQ ID NO: 53、SEQ ID NO: 54、SEQ ID NO: 55、SEQ ID NO: 56、SEQ ID NO: 110、SEQ ID NO: 112或SEQ ID NO: 115；或

(ii) 與以下各項中任一者之胺基酸序列至少95%一致之胺基酸序列：SEQ ID NO: 109、SEQ ID NO: 45、SEQ ID NO: 46、SEQ ID NO: 47、SEQ ID NO:48、SEQ ID NO:49、SEQ ID NO: 50、SEQ ID NO: 51、SEQ ID NO: 52、SEQ ID NO: 53、SEQ ID NO: 54、SEQ ID NO: 55、SEQ ID NO: 56、SEQ ID NO: 110、SEQ ID NO: 112或SEQ ID NO: 115。

【請求項16】

如請求項1或2之用途，其中該跨膜結構域包含T細胞受體之α、β或ζ鏈、CD28、CD3ε、CD45、CD4、CD5、CD8、CD9、CD16、CD22、CD33、CD37、CD64、CD80、CD86、CD134、CD137或CD154的跨膜結構域。

【請求項17】

如請求項16之用途，其中該跨膜結構域包含：

(a) SEQ ID NO: 6之胺基酸序列；或

(b) 與SEQ ID NO:6之胺基酸序列至少95%一致之胺基酸序列。

【請求項18】

如請求項1或2之用途，其中該細胞內信號傳導結構域包含共刺激信號傳導結構域，該共刺激信號傳導結構域包含以下之信號傳導結構域：I類MHC分子、TNF受體蛋白、免疫球蛋白樣蛋白、細胞介素受體、整聯蛋白、信號傳導淋巴球活化分子(SLAM蛋白)、活化NK細胞受體、BTLA、鐸配體受體、OX40、CD2、CD7、CD27、CD28、CD30、CD40、ICAM-1、LFA-1 (CD11a/CD18)、4-1BB (CD137)、B7-H3、ICOS (CD278)、GITR、BAFFR、LIGHT、HVEM (LIGHTR)、

KIRDS2、SLAMF7、NKp80 (KLRF1)、NKp44、NKp30、NKp46、CD19、CD4、CD8α、CD8β、IL2Rβ、IL2Rγ、IL7Rα、ITGA4、VLA1、CD49a、IA4、CD49D、ITGA6、VLA-6、CD49f、ITGAD、CD11d、ITGAE、CD103、ITGAL、CD11a、ITGAM、CD11b、ITGAX、CD11c、ITGB1、CD29、ITGB2、CD18、LFA-1、ITGB7、NKG2D、NKG2C、TNFR2、TRANCE/RANKL、DNAM1 (CD226)、SLAMF4 (CD244、2B4)、CD84、CD96 (Tactile)、CEACAM1、CRTAM、Ly9 (CD229)、CD160 (BY55)、PSGL1、CD100 (SEMA4D)、CD69、SLAMF6 (NTB-A、Ly108)、SLAM (SLAMF1、CD150、IPO-3)、BLAME (SLAMF8)、SELPLG (CD162)、LTBR、LAT、GADS、SLP-76、PAG/Cbp、CD19a及與CD83特異性結合之配體。

【請求項19】

如請求項1或2之用途，其中該細胞內信號傳導結構域包含SEQ ID NO:7之胺基酸序列、或與SEQ ID NO:7之胺基酸序列至少95%一致之胺基酸序列。

【請求項20】

如請求項1或2之用途，其中該細胞內信號傳導結構域包含4-1BB之功能性信號傳導結構域及/或CD3ζ之功能性信號傳導結構域。

【請求項21】

如請求項1或2之用途，其中該細胞內信號傳導結構域包含SEQ ID NO: 7之胺基酸序列及SEQ ID NO:9之胺基酸序列，或與SEQ ID NO:7之胺基酸序列及SEQ ID NO:9之胺基酸序列至少95%一致之胺基酸序列。

【請求項22】

如請求項1或2之用途，其中該細胞內信號傳導結構域包含SEQ ID NO:7之胺基酸序列及SEQ ID NO:10之胺基酸序列，或與SEQ ID NO:7之胺基酸序列及SEQ ID NO:10之胺基酸序列至少95%一致之胺基酸序列。

【請求項23】

如請求項1或2之用途，其中該CD19 CAR進一步包含包括SEQ ID NO:1之胺基酸序列之前導序列。

【請求項24】

如請求項1或2之用途，其中該CD19 CAR包含含有以下之CD19結合結構域：SEQ ID NO:117之HC CDR1；SEQ ID NO:118之HC CDR2；SEQ ID NO:122之HC CDR3；SEQ ID NO:123之LC CDR1；SEQ ID NO:124之LC CDR2及SEQ ID NO:125之LC CDR3。

【請求項25】

如請求項1或2之用途，其中該CD19結合結構域包含SEQ ID NO:109之胺基酸序列。

【請求項26】

如請求項1或2之用途，其中該CD19 CAR包含SEQ ID NO:108之胺基酸序列。

【請求項27】

如請求項1或2之用途，其中該血液癌症係淋巴瘤或白血病。

【請求項28】

如請求項27之用途，其中該淋巴瘤或白血病選自：B細胞急性淋巴性白血病(BALL)、T細胞急性淋巴性白血病(TALL)、小淋巴球性白血病

(SLL)、急性淋巴性白血病(ALL)、慢性骨髓性白血病(CML)、慢性淋巴球性白血病(CLL)、外套細胞淋巴瘤(MCL)、B細胞幼淋巴球性白血病、母細胞性漿細胞樣樹突細胞瘤、柏基特淋巴瘤(Burkitt's lymphoma)、瀰漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)、濾泡性淋巴瘤、毛細胞白血病、小細胞或大細胞濾泡性淋巴瘤、惡性淋巴組織增生性病況、MALT淋巴瘤、邊緣區淋巴瘤、多發性骨髓瘤、骨髓發育不良及骨髓發育不良症候群、非霍奇金氏淋巴瘤(non-Hodgkin lymphoma)、霍奇金氏淋巴瘤、漿母細胞性淋巴瘤、漿細胞樣樹突細胞瘤或華氏巨球蛋白血症(Waldenstrom macroglobulinemia)。

【請求項29】

如請求項1或2之用途，其中該個體：

(i)經鑑別表現PD-1、PD-L1及/或PD-L2；及/或

(ii)與參考值相比，經鑑別具有較高數目或百分比之表現PD-1、LAG-3或TIM-3中之一者、兩者或全部的免疫效應細胞。

【請求項30】

一種表現CD19嵌合抗原受體(CAR)之T細胞群體之用途，其係用以製備用於治療患有血液癌之人類個體之藥物，該血液癌經鑑別為復發性或難治性癌症，該人類個體已接受或正在接受化學療法或放射療法，其中該藥物係與派姆單抗組合使用，其中該CD19 CAR包含SEQ ID NO:108之胺基酸序列，且其中在以約200 mg至約450 mg之均一劑量投與派姆單抗之前至少兩天，以約10^4至10^9個T細胞之劑量投與該藥物。

【請求項31】

如說明書所述之發明。