202235619

(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 202235619 A

(43)公開日： 中華民國 111 (2022) 年 09 月 16 日

(21)申請案號：110145417 (22)申請日： 中華民國 104 (2015) 年 08 月 12 日

(51)Int. Cl.： *C12N15/19 (2006.01)* *C12N5/0783 (2010.01)*
A61K35/17 (2015.01) *C07K14/70 (2006.01)*
C07K14/71 (2006.01) *C07K16/30 (2006.01)*
A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2014/08/12 美國 62/036,447

(71)申請人：美商西建公司 (美國) CELGENE CORPORATION (US)
美國

(72)發明人：梁 碧濤 LIANG, BITAO (US) ；劉蔚 LIU, WEI (CN) ；李 天劍 LI, TIANJIAN (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：74 項 圖式數：0 共 125 頁

(54)名稱

經改造以回歸至淋巴結 B 細胞區、皮膚或腸胃道之 CAR-T 淋巴球

(57)摘要

在一個實施例中，本文提供細胞(例如 T 細胞)表現受體，使得表現該等受體之細胞回歸至特定解剖區，例如淋巴結 B 細胞區、腸胃道或皮膚。本文亦提供此類細胞(例如 T 淋巴球)治療諸如癌症之疾病的用途。

In one embodiment, provided herein are cells, e.g., T cells expressing receptors that that cause a cell expressing the receptors to home to specific anatomical regions, e.g., the B cell zone of lymph nodes, the gastrointestinal tract, or the skin. Also provided herein is use of such cells, e.g., T lymphocytes, to treat diseases such as cancer.

20223616
202114410
專利案號：110145417
原申請案號：104126314

【發明摘要】

【中文發明名稱】

經改造以回歸至淋巴結B細胞區、皮膚或腸胃道之CAR-T淋巴球

【英文發明名稱】

CAR-T LYMPHOCYTES ENGINEERED TO HOME TO LYMPH NODE B CELL ZONE, SKIN, OR GASTROINTESTINAL TRACT

【中文】

在一個實施例中，本文提供細胞(例如T細胞)表現受體，使得表現該等受體之細胞回歸至特定解剖區，例如淋巴結B細胞區、腸胃道或皮膚。本文亦提供此類細胞(例如T淋巴球)治療諸如癌症之疾病的用途。

【英文】

In one embodiment, provided herein are cells, e.g., T cells expressing receptors that that cause a cell expressing the receptors to home to specific anatomical regions, e.g., the B cell zone of lymph nodes, the gastrointestinal tract, or the skin. Also provided herein is use of such cells, e.g., T lymphocytes, to treat diseases such as cancer.

【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

經改造以回歸至淋巴結B細胞區、皮膚或腸胃道之CAR-T淋巴球

【英文發明名稱】

CAR-T LYMPHOCYTES ENGINEERED TO HOME TO LYMPH NODE B CELL ZONE, SKIN, OR GASTROINTESTINAL TRACT

【技術領域】

本文中之揭示內容係關於免疫學領域且更特定言之，係關於T淋巴球或其他免疫細胞之修飾。

【先前技術】

T淋巴球識別特異性抗原且與其相互作用，包括腫瘤相關或腫瘤特異性抗原。由於T淋巴球能夠殺死腫瘤細胞，故最近25年已大量關注用T淋巴球靶向腫瘤細胞，該等T淋巴球為抗原特異性T淋巴球或經遺傳修飾以表現一或多個嵌合抗原受體(CAR；參見例如Eshhar, 美國專利第7,741,465號；Eshhar, 美國專利申請公開案第2012/0093842號)之T淋巴球。然而，考慮到CAR T細胞靶向身體所需區域的困難，需要發現新的增強CAR T細胞回歸之方法。

【發明內容】

本文提供經遺傳修飾而包含受體之細胞(例如免疫細胞，諸如T淋巴球，例如人類T淋巴球)，使得表現該受體之細胞回歸至特定解剖區、特定組織或特定類型之細胞，例如淋巴結B細胞區、腸胃道或皮膚。在一個特定實施例中，本文提供之經遺傳修飾之細胞為T淋巴球，例如初級T淋巴球。在某些實施例中，經遺傳修飾之細胞表現嵌

合抗原受體(CAR)。不希望受任何具體機制或理論所束縛，咸信當本文中經遺傳修飾之細胞表現受體而使得表現該等受體之細胞回歸至特定區時，其更可能暴露於天然抗原，在此該等細胞(例如表現CAR之細胞)能夠活化。

在第一態樣中，本文提供一種細胞(例如T淋巴球，例如初級T淋巴球)或此類細胞之群體，其包含(例如已經改造以表現)回歸受體及CAR。在某些實施例中，回歸受體並非正常或內源性表現在T淋巴球中。在某些實施例中，回歸受體為B細胞區回歸受體。在一個特定實施例中，B細胞區回歸受體為CXCR5。在一個更特定實施例中，包含回歸受體(例如B細胞區回歸受體)之細胞或細胞群體另外缺乏T細胞區回歸受體(例如CXCR7)之表現，或與正常T細胞相比已減少該T細胞區回歸受體之表現，例如該細胞或細胞群體經改造以在低於正常T細胞之水準下表現T細胞回歸受體。

在某些實施例中，回歸受體為腸胃道回歸受體。在一個特定實施例中，腸胃道回歸受體為整合素α4β7 (亦稱為淋巴球派爾斑黏附分子(lymphocyte Peyer patch adhesion molecule))。在其他特定實施例中，腸胃道回歸受體為CCR9 (第9型C-C趨化激素受體)。在某些實施例中，細胞(例如T淋巴球，例如初級T淋巴球)或此類細胞之群體包含(例如已經改造以表現)一種以上(例如第二)腸胃道回歸受體，例如初級T淋巴球包含CCR9及整合素α4β7。

包含(例如已經改造以表現)腸胃道回歸受體之細胞(例如T淋巴球)或此類細胞之群體已在維生素A代謝物存在下活化、擴增、或活化且擴增。在特定實施例中，維生素A代謝物為視黃酸。

在某些實施例中，回歸受體為皮膚回歸受體。在一個特定實施例中，皮膚回歸受體為CLA (皮膚淋巴球相關抗原受體)。在其他特定實施例中，皮膚回歸受體為CCR4、CCR8或CCR10。在某些實施例中，細胞(例如T淋巴球，例如初級T淋巴球)或此類細胞之群體包含(例如已經改造以表現)第二皮膚回歸受體。在其他實施例中，細胞(例如T淋巴球，例如初級T淋巴球)或此類細胞之群體包含(例如表現)第三皮膚回歸受體。在其他實施例中，細胞(例如T淋巴球，例如初級T淋巴球)或此類細胞之群體包含(例如表現)第四皮膚回歸受體。在其他實施例中，細胞或細胞群體包含(例如表現)兩種或兩種以上皮膚回歸受體，例如CLA、CCR4、CCR8及/或CCR10中之兩者或兩者以上。

在一個實施例中，包含(例如表現)皮膚回歸受體之細胞(例如T淋巴球，例如初級T淋巴球)或此類細胞之群體已在維生素D代謝物存在下活化、擴增、或活化且擴增。在特定實施例中，維生素D代謝物為1,26-二羥基膽鈣化醇($1,25(OH)_2D_3$)。在一些實施例中，細胞(例如T淋巴球，例如初級T淋巴球)或此類細胞之群體已在IL-12存在下活化、擴增、或活化且擴增。在特定實施例中，細胞(例如T淋巴球，例如初級T淋巴球)或此類細胞之群體已在IL-12及維生素D代謝物存在下活化、擴增、或活化且擴增。

在一些實施例中，細胞(例如T淋巴球，例如初級T淋巴球)或此類細胞之群體包含(例如已經改造以表現)腸胃道回歸受體或皮膚回歸受體，且另外包含B細胞回歸受體。在特定實施例中，B細胞回歸受體為CXCR5。

在另一個態樣中，本文提供產生表現回歸受體之細胞(例如T淋巴

球，例如初級T淋巴球)或此類細胞之群體的方法。在某些實施例中，本文提供產生回歸至淋巴結B細胞區之細胞(例如T淋巴球，例如初級T淋巴球)或此類細胞之群體的方法，包含改造該細胞或細胞群體以足以導致該細胞或細胞群體回歸至淋巴結B細胞區之量或水準表現B細胞區回歸受體。在一個特定實施例中，B細胞區回歸受體為CXCR5。

在某些實施例中，本文提供產生回歸至腸胃道之細胞(例如T淋巴球，例如初級T淋巴球)或此類細胞之群體的方法，包含改造該細胞或細胞群體以足以導致該細胞或細胞群體回歸至腸胃道之量或水準表現腸胃道回歸受體。在一個特定實施例中，腸胃道回歸受體為整合素α4β7。在其他特定實施例中，腸胃道回歸受體為CCR9。在某些實施例中，本文提供產生細胞(例如T淋巴球，例如初級T淋巴球)或此類細胞之群體的方法，包含改造該細胞或細胞群體以表現額外腸胃道回歸受體，例如另外表現第二腸胃道回歸受體。在某些實施例中，本文所提供之方法另外包含該細胞或細胞群體在維生素A代謝物存在下活化、擴增、或活化且擴增之步驟。在特定實施例中，維生素A代謝物為視黃酸。

在某些實施例中，本文提供產生回歸至皮膚之細胞(例如T淋巴球，例如初級T淋巴球)或此類細胞之群體的方法，包含改造該細胞或細胞群體以足以導致該細胞或細胞群體回歸至皮膚之量或水準表現皮膚回歸受體。在一個特定實施例中，皮膚回歸受體為CLA。在其他特定實施例中，皮膚回歸受體為CCR4、CCR8或CCR10。在某些實施例中，本文提供產生細胞(例如T淋巴球，例如初級T淋巴球)或此類細胞之群體的方法，包含改造該細胞或細胞群體以表現額外皮膚回歸受

體，例如另外表現第二皮膚回歸受體。在某些實施例中，本文提供產生細胞(例如T淋巴球，例如初級T淋巴球)或此類細胞之群體的方法，包含改造該細胞或細胞群體以另外表現第三皮膚回歸受體。在某些實施例中，本文提供產生細胞(例如T淋巴球，例如初級T淋巴球)或此類細胞之群體的方法，包含改造該細胞或細胞群體以另外表現第四皮膚回歸受體。在某些實施例中，本文所提供之方法另外包含該細胞或細胞群體在維生素D代謝物存在下活化、擴增、或活化且擴增之步驟。在特定實施例中，維生素D代謝物為1,26-二羥基膽鈣化醇($1,25(OH)_2D_3$)。在某些實施例中，本文所提供之方法另外包含該細胞或細胞群體在IL-12存在下活化、擴增、或活化且擴增之步驟。

在某些實施例中，本文提供產生經改造以表現腸胃道回歸受體或皮膚回歸受體且另外經改造以表現B細胞區回歸受體之細胞(例如T淋巴球，例如初級T淋巴球)或此類細胞之群體的方法。在特定實施例中，本文提供產生經改造以表現腸胃道回歸受體或皮膚回歸受體且另外經改造以表現CXCR5之細胞(例如T淋巴球，例如初級T淋巴球)或此類細胞之群體的方法。

在某些實施例中，本文提供產生經改造以表現腸胃道回歸受體或皮膚回歸受體之細胞(例如T淋巴球，例如初級T淋巴球)或此類細胞之群體的方法，該方法包含向該T淋巴球投與編碼嵌合抗原受體(CAR)之慢病毒載體的步驟。

在另一個態樣中，本文提供治療個體之癌症或腫瘤的方法，包含向有需要之個體投與包含(i)B細胞區回歸受體；及(ii)CAR之T淋巴球或T淋巴球群體。在某些實施例中，B細胞區回歸受體為CXCR5。

在某些實施例中，本文提供治療個體之腸胃道癌症或腫瘤的方法，包含向有需要之個體投與包含(例如表現) (i)腸胃道回歸受體；及(ii)CAR之T淋巴球或T淋巴球群體。在特定實施例中，腸胃道回歸受體為整合素α4β7。在其他特定實施例中，腸胃道回歸受體為CCR9。在某些實施例中，本文提供治療個體之腸胃道癌症或腫瘤的方法，包含向有需要之個體投與另外包含(例如表現)第二腸胃道回歸受體之T淋巴球或T淋巴球群體。

在某些實施例中，本文提供治療個體之皮膚癌症或腫瘤的方法，包含向有需要之個體投與包含(i)皮膚回歸受體；及(ii)CAR之T淋巴球或T淋巴球群體。在特定實施例中，皮膚回歸受體為CLA。在其他特定實施例中，皮膚回歸受體為CCR4、CCR8或CCR10。在某些實施例中，本文提供治療個體之皮膚癌症或腫瘤的方法，包含向有需要之個體投與另外包含第二皮膚回歸受體之T淋巴球或T淋巴球群體。在某些實施例中，本文提供治療個體之皮膚癌症或腫瘤的方法，包含向有需要之個體投與另外包含第三皮膚回歸受體之T淋巴球或T淋巴球群體。在某些實施例中，本文提供治療個體之皮膚癌症或腫瘤的方法，包含向有需要之個體投與另外包含第四皮膚回歸受體之T淋巴球或T淋巴球群體。

在某些實施例中，本文提供治療個體之腸胃道癌症或腫瘤的方法，包含向有需要之個體投與包含(i)腸胃道回歸受體；及(ii)CAR之T淋巴球或T淋巴球群體，其中該T淋巴球或T淋巴球群體另外包含B細胞區回歸受體。在特定實施例中，B細胞區回歸受體為CXCR5。在某些實施例中，本文提供之T淋巴球適用於治療腸胃道癌症或腫瘤之方

法。

在某些實施例中，本文提供治療個體之皮膚癌症或腫瘤的方法，包含向有需要之個體投與包含(i)皮膚回歸受體；及(ii)CAR之T淋巴球或T淋巴球群體，其中該T淋巴球或T淋巴球群體另外包含B細胞區回歸受體。在特定實施例中，B細胞區回歸受體為CXCR5。在某些實施例中，本文提供之T淋巴球適用於治療皮膚癌症或腫瘤之方法。

在特定實施例中，本文提供治療個體之癌症或腫瘤的方法，包含向有需要之個體投與包含(i)回歸受體；及(ii)CAR之T淋巴球或T淋巴球群體，其中該CAR之細胞外結構域結合選自由以下組成之群的抗原：Her2、前列腺幹細胞抗原(PSCA)、α-胎蛋白(AFP)、癌胚抗原(CEA)、癌症抗原-125 (CA-125)、CA19-9、鈣網膜蛋白、MUC-1、上皮膜蛋白(EMA)、上皮腫瘤抗原(ETA)、酪胺酸酶、黑素瘤相關抗原(MAGE)、CD19、CD34、CD45、CD99、CD117、染色顆粒素、細胞角蛋白、結蛋白、膠質原纖維酸性蛋白(GFAP)、巨囊性病液狀蛋白(GCDFP-15)、HMB-45抗原、高分子量黑素瘤相關抗原(HMW-MAA)、蛋白質melan-A (由T淋巴球識別之黑素瘤抗原；MART-1)、myo-D1、肌肉特異性肌動蛋白(MSA)、神經纖毛、神經元特異性烯醇酶(NSE)、胎盤鹼性磷酸酶、突觸素、甲狀腺球蛋白、甲狀腺轉錄因子-1、M2型丙酮酸激酶同功酶之二聚體形式(腫瘤M2-PK)、異常ras蛋白、異常p53蛋白、fuc-GM1、GM2 (癌胚抗原-免疫原性-1；OFA-I-1)；GD2 (OFA-I-2)、GM3、GD3、α-輔肌動蛋白-4、Bage-1、BCR-ABL、Bcr-Abl融合蛋白、β-鏈蛋白、CA 15-3 (CA 27.29\BCAA)、CA 195、CA 242、CA-50、CAM43、Casp-8、cdc27、cdk4、cdkn2a、

coa-1、dek-can融合蛋白、EBNA、EF2、埃-巴二氏病毒抗原(Epstein Barr virus antigen)、ETV6-AML1融合蛋白、HLA-A2、HLA-A11、hsp70-2、KIAAO205、Mart2、Mum-1、2及3、neo-PAP、I類肌凝蛋白、OS-9、pml-RARα融合蛋白、PTPRK、丙糖磷酸異構酶、Gage 3、4、5、6、7、GnTV、Herv-K-mel、Lage-1、NA-88、NY-Eso-1/Lage-2、SP17、SSX-2、TRP2-Int2、gp100 (Pmel 17)、酪胺酸酶、TRP-1、TRP-2、MAGE-1、MAGE-3、RAGE、GAGE-1、GAGE-2、p15(58)、RAGE、SCP-1、Hom/Mel-40、PRAME、HER-2/neu、E2A-PRL、H4-RET、IGH-IGK、MYL-RAR、人類乳頭狀瘤病毒(HPV)抗原E6及E7、TSP-180、p185erbB2、p180erbB-3、c-met、nm-23H1、PSA、TAG-72-4、CA 19-9、CA 72-4、CAM 17.1、NuMa、13-鏈蛋白、Mum-1、p16、TAGE、PSMA、CT7、端粒酶、43-9F、5T4、791Tgp72、13HCG、BCA225、BTAA、CD68\KP1、CO-029、FGF-5、G250、Ga733 (EpCAM)、HTgp-175、M344、MA-50、MG7-Ag、MOV18、NB\70K、NY-CO-1、RCAS1、SDCCAG16、TA-90、TAAL6、TAG72、TLP、TPS、CD19、CD22、CD27、CD30、CD70、EGFRvIII (表皮生長因子變體III)、精子蛋白17 (Sp17)、間皮素、PAP(前列腺酸性磷酸酶)、prostein、TARP (T細胞受體γ替代閱讀框架蛋白)、Trp-p8、STEAP1 (前列腺之六次跨膜上皮抗原1)、整合素αvβ3 (CD61)、泌乳素及Ral-B。在特定實施例中，本文提供治療個體之腸胃道癌症或腫瘤的方法，包含向有需要之個體投與包含(i)腸胃道回歸受體；及(ii)CAR之淋巴球或T淋巴球群體，其中該CAR之細胞外結構域結合與腸胃道腫瘤或癌症相關聯(例如由腸胃道腫瘤或癌症表現)之

抗原。在特定實施例中，與腸胃道腫瘤或癌症相關聯(例如由腸胃道腫瘤或癌症表現)之抗原為CEA、Her2、CA242、MUC1、CA125或CA19-9。在特定實施例中，本文提供之T淋巴球適用於治療癌症或腫瘤之方法。

在其他特定實施例中，本文提供治療個體之皮膚癌症或腫瘤的方法，包含向有需要之個體投與包含(i)皮膚回歸受體；及(ii)CAR之T淋巴球或T淋巴球群體，其中該CAR之細胞外結構域結合與皮膚腫瘤或癌症相關聯之抗原。在特定實施例中，與皮膚腫瘤或癌症相關聯(例如由皮膚腫瘤或癌症表現)之抗原為HMW-MAA、Her2、GD2、GD3、CEA或SPAG9。在其他特定實施例中，本文提供之T淋巴球適用於治療皮膚癌症或腫瘤之方法。

【實施方式】

本申請案主張2014年8月12日提交之美國臨時專利申請案第62/036,447號之權益，該臨時專利申請案之揭示內容以全文引用之方式併入本文中。

應變性免疫反應起始於二級淋巴器官，包括淋巴結。B細胞及T細胞隔離在淋巴結的不同區域，分別稱為位於淋巴結之外部皮質或濾泡之「B細胞區」及更加彌散分佈於濾泡周圍區域(亦稱為副皮質區)之「T細胞區」。B細胞及T細胞表現使其可回歸至此等相應區之受體，以使其可暴露於抗原。完整抗原存在於B細胞區中，而在T細胞區中，抗原藉由抗原呈現細胞(諸如樹突狀細胞)呈現。完整抗原(諸如腫瘤抗原)亦存在於腫瘤位點處。

本文提供經遺傳修飾而包含受體之細胞(例如免疫細胞，諸如T淋

巴球，例如人類T淋巴球)，使得表現該受體之細胞回歸至特定解剖區、特定組織或特定類型之細胞，例如淋巴結B細胞區、腸胃道或皮膚。在一個特定實施例中，本文提供之經遺傳修飾之細胞為T淋巴球。在某些實施例中，經遺傳修飾之細胞表現嵌合抗原受體(CAR)，如部分4.4中所述。在某些實施例中，經遺傳修飾之細胞表現CAR且內源性表現一或多種回歸受體，例如使得表現該等受體之細胞回歸至淋巴結B細胞區、腸胃道或皮膚之受體。不希望受任何具體機制或理論所束縛，咸信當本文中經遺傳修飾之細胞表現受體而使得表現該等受體之細胞回歸至特定區時，其更可能暴露於天然抗原，在此該等細胞(例如表現CAR之細胞)能夠活化。

4.1 包含B細胞區回歸受體之細胞、製造其之方法及其用途

在一個實施例中，本文提供經遺傳修飾之細胞(例如免疫細胞，諸如T淋巴球，例如人類T淋巴球)，其包含(例如已經改造以表現)受體，使得該等細胞回歸至淋巴結B細胞區，例如淋巴結之濾泡。此類受體在本文中稱為「B細胞區回歸受體」。在特定實施例中，B細胞區回歸受體為CXCR5，例如人類CXCR5。GenBank™寄存編號NM_001716.4及NM_032966.2提供人類CXCR5之例示性核苷酸序列。GenBank™寄存編號NP_116743.1及NP_001707.1提供人類CXCR5之例示性胺基酸序列。人類回歸受體之例示性核苷酸及胺基酸序列可見於表1。在一個特定實施例中，本文提供之經遺傳修飾之細胞為T淋巴球。在某些實施例中，經遺傳修飾之細胞表現B細胞區回歸受體且亦表現CAR，如部分4.4中所述。在某些實施例中，經遺傳修飾之細胞表現CAR且內源性表現一或多種B細胞區回歸受體。

本文亦提供產生經基因工程改造以回歸至淋巴結B細胞區(例如淋巴結之濾泡)之T淋巴球的方法，包含改造T淋巴球以表現B細胞區回歸受體(例如CXCR5)之步驟，其中該B細胞區回歸受體由該細胞以導致該細胞回歸至淋巴結B細胞區之足夠水準或足夠量表現。在一些實施例中，改造T細胞以表現B細胞區回歸受體之步驟包含將一或多個包含受體核酸序列(亦即編碼受體之核酸序列)的載體引入細胞中之步驟。在特定實施例中，載體包含人類CXCR5之核酸序列。在某一實施例中，改造T細胞以表現B細胞區回歸受體之步驟藉由熟習此項技術者已知的任何方法進行。

適用於改造T淋巴球以表現B細胞區回歸受體之例示性核酸揭示於例如部分4.5中。

本文亦提供治療個體之癌症或腫瘤的方法，包含向該個體投與治療有效量之經遺傳修飾之細胞(例如人類T淋巴球)，該等細胞包含(i)受體，使得表現該受體之細胞回歸至淋巴結B細胞區(例如淋巴結之濾泡)及(ii)CAR。在特定實施例中，B細胞區回歸受體為CXCR5。在某些實施例中，經遺傳修飾而包含(i)受體，使得表現該受體之細胞回歸至淋巴結B細胞區(例如淋巴結之濾泡)及(ii)CAR之細胞(例如人類T淋巴球)抑制腫瘤細胞增殖。在某些實施例中，經遺傳修飾而包含(i)受體，使得表現該受體之細胞回歸至淋巴結之B細胞區(例如淋巴結之濾泡)及(ii)CAR之細胞(例如人類T淋巴球)抑制腫瘤生長。在某些實施例中，經遺傳修飾而包含(i)受體，使得表現該受體之細胞回歸至淋巴結B細胞區(例如淋巴結之濾泡)及(ii)CAR之細胞(例如人類T淋巴球)殺死腫瘤細胞。在特定實施例中，CAR之細胞外結構域結合選自由以下

組成之群的抗原：Her2、前列腺幹細胞抗原(PSCA)、α-胎蛋白(AFP)、癌胚抗原(CEA)、癌症抗原-125 (CA-125)、CA19-9、鈣網膜蛋白、MUC-1、上皮膜蛋白(EMA)、上皮腫瘤抗原(ETA)、酪胺酸酶、黑素瘤相關抗原(MAGE)、CD19、CD34、CD45、CD99、CD117、染色顆粒素、細胞角蛋白、結蛋白、膠質原纖維酸性蛋白(GFAP)、巨囊性病液狀蛋白(GCDFP-15)、HMB-45抗原、高分子量黑素瘤相關抗原(HMW-MAA)、蛋白質melan-A (由T淋巴球識別之黑素瘤抗原；MART-1)、myo-D1、肌肉特異性肌動蛋白(MSA)、神經纖毛、神經元特異性烯醇酶(NSE)、胎盤鹼性磷酸酶、突觸素、甲狀腺球蛋白、甲狀腺轉錄因子-1、M2型丙酮酸激酶同功酶之二聚體形式(腫瘤M2-PK)、異常ras蛋白、異常p53蛋白、fuc-GM1、GM2 (癌胚抗原-免疫原性-1；OFA-I-1)；GD2 (OFA-I-2)、GM3、GD3、α-輔肌動蛋白-4、Bage-1、BCR-ABL、Bcr-Abl融合蛋白、β-鏈蛋白、CA 15-3 (CA 27.29\BCAA)、CA 195、CA 242、CA-50、CAM43、Casp-8、cdc27、cdk4、cdkn2a、coa-1、dek-can融合蛋白、EBNA、EF2、埃-巴二氏病毒抗原、ETV6-AML1融合蛋白、HLA-A2、HLA-A11、hsp70-2、KIAAO205、Mart2、Mum-1、2及3、neo-PAP、I類肌凝蛋白、OS-9、pml-RARα融合蛋白、PTPRK、丙糖磷酸異構酶、Gage 3、4、5、6、7、GnTV、Herv-K-mel、Lage-1、NA-88、NY-Eso-1/Lage-2、SP17、SSX-2、TRP2-Int2、gp100 (Pmel 17)、酪胺酸酶、TRP-1、TRP-2、MAGE-1、MAGE-3、RAGE、GAGE-1、GAGE-2、p15(58)、RAGE、SCP-1、Hom/Mel-40、PRAME、HER-2/neu、E2A-PRL、H4-RET、IGH-IGK、MYL-RAR、人類乳頭狀瘤病毒(HPV)抗

原E6及E7、TSP-180、p185erbB2、p180erbB-3、c-met、nm-23H1、PSA、TAG-72-4、CA 19-9、CA 72-4、CAM 17.1、NuMa、13-鏈蛋白、Mum-1、p16、TAGE、PSMA、CT7、端粒酶、43-9F、5T4、791Tgp72、13HCG、BCA225、BTAA、CD68\KP1、CO-029、FGF-5、G250、Ga733 (EpCAM)、HTgp-175、M344、MA-50、MG7-Ag、MOV18、NB\70K、NY-CO-1、RCAS1、SDCCAG16、TA-90、TAAL6、TAG72、TLP、TPS、CD19、CD22、CD27、CD30、CD70、EGFRvIII (表皮生長因子變體III)、精子蛋白17 (Sp17)、間皮素、PAP (前列腺酸性磷酸酶)、prostein、TARP (T細胞受體γ替代閱讀框架蛋白)、Trp-p8、STEAP1 (前列腺之六次跨膜上皮抗原1)、整合素αvβ3 (CD61)、泌乳素及Ral-B。本文亦提供適用於治療癌症或腫瘤之方法的經遺傳修飾之細胞。

4.2. 包含腸胃道回歸受體之細胞、製造其之方法及其用途

在一個實施例中，本文提供經遺傳修飾之細胞(例如免疫細胞，諸如T淋巴球，例如人類T淋巴球)，其包含(例如已經改造以表現)受體，使得表現該受體之細胞回歸至腸胃道，例如腸胃道器官、組織或細胞。使得細胞回歸至腸胃道之此類受體在本文中稱為「腸胃道回歸受體」。在一個特定實施例中，本文提供之經遺傳修飾之細胞為T淋巴球。在某些實施例中，腸胃道回歸受體為CCR9或整合素α4β7，例如人類CCR9或人類整合素α4β7。GenBank™寄存編號NM_031200.2及NM001256369.1提供人類CCR9之例示性核苷酸序列。GenBank™寄存編號NP_112477.1及NP_001243298.1提供人類CCR9之例示性胺基酸序列。GenBank™寄存編號NM_000885.4及NM_000889.2分別提供人類

α4及人類β7之例示性核苷酸序列。GenBank™寄存編號NP_000876.3及NP_000880.1分別提供人類α4及人類β7之例示性胺基酸序列。人類回歸受體之例示性核苷酸及胺基酸序列可見於表1。在一些實施例中，經遺傳修飾之細胞另外包含第二腸胃道回歸受體。在一些實施例中，經遺傳修飾之細胞包含第一腸胃道回歸受體，其中該第一腸胃道回歸受體為CCR9，且另外包含第二腸胃道回歸受體，其中該第二腸胃道回歸受體為整合素α4β7。在其他特定實施例中，經遺傳修飾之細胞包含腸胃道回歸受體CXCR3。

在某些實施例中，經遺傳修飾而含有一或多種腸胃道回歸受體之細胞在維生素A代謝物存在下擴增、活化、或擴增且活化。在特定實施例中，擴增、活化、或擴增及活化活體內、活體外或離體發生。在特定實施例中，維生素A代謝物為視黃酸。在某些實施例中，經遺傳修飾而含有一或多種腸胃道回歸受體之細胞另外包含B細胞區回歸受體。在特定實施例中，B細胞區回歸受體為CXCR5。在某些實施例中，經遺傳修飾之細胞表現腸胃道回歸受體且亦表現CAR，如部分4.4中所述。在某些實施例中，經遺傳修飾之細胞表現CAR且內源性表現一或多種腸胃道回歸受體。

本文亦提供產生經遺傳修飾之細胞(例如人類T淋巴球)的方法，該等細胞包含一或多種受體，使得表現該一或多種受體之細胞回歸至腸胃道，例如腸胃道器官、皮膚或組織。在某些實施例中，包含一或多種受體(例如CCR9或整合素α4β7)使得表現該一或多種受體之細胞回歸至腸胃道之T淋巴球藉由以下方法產生，該方法包含改造T淋巴球以表現一或多種腸胃道回歸受體之步驟。在一些實施例中，改造T

細胞以表現一或多種腸胃道回歸受體之步驟包含將一或多種包含編碼該受體之核酸序列的載體引入至該等細胞。在特定實施例中，載體包含人類CCR9之核酸序列、人類整合素α4β7之核酸序列或兩者。

在某些實施例中，回歸至腸胃道之T淋巴球藉由以下方法產生，該方法包含用誘導一或多種腸胃道回歸受體(例如CCR9或α4β7)表現之分子處理該等細胞之步驟。在特定實施例中，該分子為維生素A。

在某些實施例中，產生經遺傳修飾而包含一或多種受體，使得表現該一或多種受體之細胞回歸至腸胃道之T淋巴球的方法包含使細胞擴增之步驟，該步驟在維生素A代謝物存在下進行。在某些實施例中，產生經遺傳修飾而包含一或多種回歸至腸胃道之受體之T淋巴球的方法包含使細胞活化之步驟，該步驟在維生素A代謝物存在下進行。在某些實施例中，擴增及活化步驟均在維生素A代謝物存在下進行。在某些實施例中，維生素A代謝物為視黃酸。在某一實施例中，改造T細胞以表現腸胃道回歸受體之步驟藉由熟習此項技術者已知的任何方法進行。

適用於改造T淋巴球以表現腸胃道回歸受體之例示性核酸論述於例如部分4.5中。

本文亦提供治療個體之腸胃道癌症或腫瘤的方法，包含向該個體投與治療有效量之經遺傳修飾之細胞(例如人類T淋巴球)，該等細胞包含(i)一或多種受體，使得表現該一或多種受體之細胞回歸至腸胃道及(ii)CAR。在某些實施例中，腸胃道回歸受體為CCR9或α4β7。在一些實施例中，經遺傳修飾之細胞另外包含第二腸胃道回歸受體。在一些實施例中，經遺傳修飾之細胞包含第一腸胃道回歸受體，其中該

第一腸胃道回歸受體為CCR9，且另外包含第二腸胃道回歸受體，其中該第二腸胃道回歸受體為α4β7。在某些實施例中，經遺傳修飾而包含(i)一或多種受體，使得表現該一或多種受體之細胞回歸至腸胃道及(ii)CAR之細胞(例如人類T淋巴球)抑制腫瘤細胞增殖。在某些實施例中，經遺傳修飾而包含(i)一或多種受體，使得表現該一或多種受體之細胞回歸至腸胃道及(ii)CAR之細胞(例如人類T淋巴球)抑制腫瘤生長。在某些實施例中，經遺傳修飾而包含(i)一或多種受體，使得表現該一或多種受體之細胞回歸至腸胃道及(ii)CAR之細胞(例如人類T淋巴球)殺死腫瘤細胞。在特定實施例中，腸胃道癌症或腫瘤為肝癌、胃癌、食道癌、膽囊癌、結腸直腸癌、肛門癌或胰臟癌。在某些實施例中，CAR之細胞外結構域結合與腸胃道癌症或腫瘤相關聯之抗原。本文亦提供適用於治療腸胃道癌症或腫瘤之方法的經遺傳修飾之細胞。

4.3. 包含皮膚回歸受體之細胞、製造其之方法及其用途

在一個實施例中，本文提供經遺傳修飾之細胞(例如免疫細胞，諸如T淋巴球，例如人類T淋巴球)，其包含受體，使得表現該受體之細胞回歸至皮膚，例如皮膚組織或皮膚細胞。在一個特定實施例中，本文提供之經遺傳修飾之細胞為T淋巴球。在某些實施例中，皮膚回歸受體為CCR10、CCR8、CCR4或CLA，例如人類CCR10、人類CCR8、人類CCR4或人類CLA。GenBank™寄存編號NM_016602.2及AF215981.1提供人類CCR10之例示性核苷酸序列。GenBank™寄存編號NP_057686.2及P46092.3提供人類CCR10之例示性胺基酸序列。GenBank™寄存編號NM_005201.3及BC107159.1提供人類CCR8之例示

性核苷酸序列。GenBank™寄存編號NP_005192.1及AAI07160.1提供人類CCR8之例示性胺基酸序列。GenBank™寄存編號NM_005508.4提供人類CCR4之例示性核苷酸序列。GenBank™寄存編號P51679.1提供人類CCR4之例示性胺基酸序列。GenBank™寄存編號NM_001206609.1及NM_003006.4提供人類CLA之例示性核苷酸序列。GenBank™寄存編號NP_001193538.1及NP_002997.2提供人類CLA之例示性胺基酸序列。人類回歸受體之例示性核苷酸及胺基酸序列可見於表1。在一些實施例中，經遺傳修飾之細胞另外包含第二皮膚回歸受體。在一些實施例中，經遺傳修飾之細胞包含第一皮膚回歸受體，其中該第一皮膚回歸受體為CCR10，且另外包含第二皮膚回歸受體，其中該第二皮膚回歸受體為CLA。在一些實施例中，經遺傳修飾之細胞包含第一皮膚回歸受體，其中該第一皮膚回歸受體為CCR10，且另外包含第二皮膚回歸受體，其中該第二皮膚回歸受體為CCR4。在一些實施例中，經遺傳修飾之細胞包含第一皮膚回歸受體，其中該第一皮膚回歸受體為CCR4，且另外包含第二皮膚回歸受體，其中該第二皮膚回歸受體為CLA。在一些實施例中，經遺傳修飾之細胞另外包含第三皮膚回歸受體。在一些實施例中，經遺傳修飾之細胞包含第一皮膚回歸受體，其中該第一皮膚回歸受體為CCR10，另外包含第二皮膚回歸受體，其中該第二皮膚回歸受體為CCR4，且另外包含第三皮膚回歸受體，其中該第三皮膚回歸受體為CLA。在一些實施例中，經遺傳修飾之細胞包含第一皮膚回歸受體，其中該第一皮膚回歸受體為CCR8，且另外包含第二皮膚回歸受體，其中該第二皮膚回歸受體為CLA、CCR4或CCR10。在一些實施例中，經遺傳修飾之細胞包含第

一皮膚回歸受體，其中該第一皮膚回歸受體為CCR8，另外包含第二皮膚回歸受體，其中該第二皮膚回歸受體為CLA、CCR4或CCR10，且另外包含第三皮膚回歸受體，其中該第三皮膚回歸受體不同於該第二皮膚回歸受體，且係選自由CLA、CCR4及CCR10組成之群。在一些實施例中，經遺傳修飾之細胞另外包含第三皮膚回歸受體。在一些實施例中，經遺傳修飾之細胞包含第一皮膚回歸受體，其中該第一皮膚回歸受體為CCR10，另外包含第二皮膚回歸受體，其中該第二皮膚回歸受體為CCR4，另外包含第三皮膚回歸受體，其中該第三皮膚回歸受體為CLA，且另外包含第四皮膚回歸受體，其中該第四皮膚回歸受體為CCR8。在某些實施例中，經遺傳修飾之細胞包含一或多種皮膚回歸受體。在其他特定實施例中，經遺傳修飾之細胞包含皮膚回歸受體CCR6。

在某些實施例中，含有一或多種皮膚回歸受體之經遺傳修飾細胞在維生素D代謝物存在下擴增、活化、或擴增且活化。在特定實施例中，擴增、活化、或擴增及活化活體內、活體外或離體發生。在特定實施例中，維生素D代謝物為1,25-二羥基膽鈣化醇($1,25(OH)_2D_3$)。在某些實施例中，含有一或多種皮膚回歸受體之經遺傳修飾細胞在IL-12存在下擴增、活化、或擴增且活化。在特定實施例中，擴增、活化、或擴增及活化活體內、活體外或離體發生。在更特定實施例中，含有一或多種皮膚回歸受體之經遺傳修飾細胞在維生素D代謝物及IL-12存在下擴增、活化、或擴增且活化。在特定實施例中，擴增、活化、或擴增及活化活體內、活體外或離體發生。在某些實施例中，含有一或多種皮膚回歸受體之經遺傳修飾細胞另外包含B細胞區

回歸受體。在特定實施例中，B細胞區回歸受體為CXCR5。在某些實施例中，經遺傳修飾之細胞表現皮膚回歸受體且亦表現CAR，如部分4.4中所述。在某些實施例中，經遺傳修飾之細胞表現CAR且內源性表現一或多種皮膚回歸受體。

本文亦提供產生包含一或多種回歸至皮膚(例如皮膚組織或細胞)之受體之經遺傳修飾細胞(例如人類T淋巴球)的方法。在某些實施例中，回歸至皮膚之T淋巴球藉由以下方法產生，該方法包含改造T淋巴球以表現皮膚回歸受體(例如CCR4、CCR8、CCR10或CLA)之步驟。在一些實施例中，改造T淋巴球以表現皮膚回歸受體之步驟包含將一或多種包含受體核酸序列(亦即編碼受體之核酸序列)之載體引入細胞中。在特定實施例中，載體包含人類CCR10之核酸序列、人類CLA之核酸序列或兩者。在特定實施例中，載體包含人類CCR4之核酸序列及視情況存在之人類CLA之核酸序列。在特定實施例中，載體包含人類CCR4之核酸序列及人類CCR10之核酸序列。在特定實施例中，載體包含人類CCR10之核酸序列、人類CCR4之核酸序列及人類CLA之核酸序列。在特定實施例中，載體包含人類CCR8之核酸序列。在特定實施例中，載體包含人類CCR8之核酸序列及視情況存在之人類CLA之核酸序列。在特定實施例中，載體包含人類CCR8之核酸序列及人類CCR10之核酸序列。在特定實施例中，載體包含人類CCR8之核酸序列、人類CCR4之核酸序列及人類CLA之核酸序列。在特定實施例中，載體包含人類CCR8之核酸序列、人類CCR10之核酸序列及人類CLA之核酸序列。在特定實施例中，載體包含人類CCR8之核酸序列、人類CCR4之核酸序列及人類CCR10之核酸序列。在特

定實施例中，載體包含人類CCR8之核酸序列、人類CCR4之核酸序列、CCR10之核酸及人類CLA之核酸序列。

在某些實施例中，回歸至皮膚之細胞(例如T淋巴球)藉由以下方法產生，該方法包含用誘導(例如增加)一或多種皮膚回歸受體(例如CCR4、CCR10、CCR8或CLA)表現之分子處理細胞(例如T淋巴球)之步驟。在特定實施例中，該分子為維生素D。在某些實施例中，誘導皮膚回歸受體之表現藉由用IL-12處理細胞(例如T淋巴球)來輔助，例如使細胞與足夠量的IL-12接觸且持續一段足夠時間以增加該等細胞表現CCR4、CCR8、CCR10或CLA中之一或多者。

在某些實施例中，產生經遺傳修飾而包含一或多種受體，使得表現該一或多種受體之細胞回歸至皮膚之T淋巴球的方法包含使細胞擴增之步驟，該步驟在維生素D代謝物及視情況存在之IL-12存在下進行。在某些實施例中，產生經遺傳修飾而包含一或多種受體，使得表現該一或多種受體之細胞回歸至腸胃道之T淋巴球的方法包含使細胞活化之步驟，該步驟在維生素D代謝物及視情況存在之IL-12存在下進行。在某些實施例中，擴增及活化步驟均在維生素D代謝物及視情況存在之IL-12存在下進行。在某些實施例中，維生素D代謝物為$1,25(OH)_2D_3$。在某一實施例中，改造T細胞以表現皮膚回歸受體之步驟藉由熟習此項技術者已知的任何方法進行。

適用於改造T淋巴球以表現皮膚回歸受體之例示性核酸論述於例如部分4.5中。

本文亦提供治療個體之皮膚癌症或腫瘤的方法，包含向該個體投與治療有效量之經遺傳修飾之細胞(例如人類T淋巴球)，該等細胞

包含(i)一或多種受體，使得表現該一或多種受體之細胞回歸至皮膚及(ii)CAR。在某些實施例中，皮膚回歸受體為CCR10、CCR8、CCR4或CLA。在一些實施例中，經遺傳修飾之細胞另外包含第二皮膚回歸受體。在一些實施例中，經遺傳修飾之細胞包含第一皮膚回歸受體，其中該第一皮膚回歸受體為CCR10，且另外包含第二皮膚回歸受體，其中該第二皮膚回歸受體為CLA。在一些實施例中，經遺傳修飾之細胞包含第一皮膚回歸受體，其中該第一皮膚回歸受體為CCR10，且另外包含第二皮膚回歸受體，其中該第二皮膚回歸受體為CCR4。在一些實施例中，經遺傳修飾之細胞包含第一皮膚回歸受體，其中該第一皮膚回歸受體為CCR10，且另外包含第二皮膚回歸受體，其中該第二皮膚回歸受體為CCR8。在一些實施例中，經遺傳修飾之細胞包含第一皮膚回歸受體，其中該第一皮膚回歸受體為CCR4，且另外包含第二皮膚回歸受體，其中該第二皮膚回歸受體為CLA。在一些實施例中，經遺傳修飾之細胞包含第一皮膚回歸受體，其中該第一皮膚回歸受體為CCR4，且另外包含第二皮膚回歸受體，其中該第二皮膚回歸受體為CCR8。在一些實施例中，經遺傳修飾之細胞包含第一皮膚回歸受體，其中該第一皮膚回歸受體為CLA，且另外包含第二皮膚回歸受體，其中該第二皮膚回歸受體為CCR8。在一些實施例中，經遺傳修飾之細胞另外包含第三皮膚回歸受體。在一些實施例中，經遺傳修飾之細胞包含第一皮膚回歸受體，其中該第一皮膚回歸受體為CCR10，另外包含第二皮膚回歸受體，其中該第二皮膚回歸受體為CCR4，且另外包含第三皮膚回歸受體，其中該第三皮膚回歸受體為CLA。在一些實施例中，經遺傳修飾之細胞包含第一皮膚回歸受體，

其中該第一皮膚回歸受體為CCR10，另外包含第二皮膚回歸受體，其中該第二皮膚回歸受體為CCR4，且另外包含第三皮膚回歸受體，其中該第三皮膚回歸受體為CCR8。在一些實施例中，經遺傳修飾之細胞包含第一皮膚回歸受體，其中該第一皮膚回歸受體為CCR8，另外包含第二皮膚回歸受體，其中該第二皮膚回歸受體為CCR4，且另外包含第三皮膚回歸受體，其中該第三皮膚回歸受體為CLA。在一些實施例中，經遺傳修飾之細胞包含第一皮膚回歸受體，其中該第一皮膚回歸受體為CCR10，另外包含第二皮膚回歸受體，其中該第二皮膚回歸受體為CCR8，且另外包含第三皮膚回歸受體，其中該第三皮膚回歸受體為CLA。在一些實施例中，經遺傳修飾之細胞另外包含第四皮膚回歸受體。在一些實施例中，經遺傳修飾之細胞包含第一皮膚回歸受體，其中該第一皮膚回歸受體為CCR10，另外包含第二皮膚回歸受體，其中該第二皮膚回歸受體為CCR4，另外包含第三皮膚回歸受體，其中該第三皮膚回歸受體為CLA，且另外包含第四皮膚回歸受體，其中該第四皮膚回歸受體為CCR8。在某些實施例中，經遺傳修飾而包含(i)一或多種受體，使得表現該一或多種受體之細胞回歸至皮膚及(ii)CAR之細胞(例如人類T淋巴球)抑制腫瘤細胞增殖。在某些實施例中，經遺傳修飾而包含(i)一或多種受體，使得表現該一或多種受體之細胞回歸至皮膚及(ii)CAR之細胞(例如人類T淋巴球)抑制腫瘤生長。在某些實施例中，經遺傳修飾而包含(i)一或多種受體，使得表現該一或多種受體之細胞回歸至皮膚及(ii)CAR之細胞(例如人類T淋巴球)殺死腫瘤細胞。在特定實施例中，皮膚癌症或腫瘤為黑素瘤、鱗狀細胞癌或基底細胞癌。在某些實施例中，CAR之細胞外結構域結合

與皮膚癌症或腫瘤相關聯之抗原。本文亦提供適用於治療皮膚癌症或腫瘤之方法的經遺傳修飾之細胞。

表1.人類回歸受體之例示性核苷酸及胺基酸序列.

SEQ ID NO:	GenBank寄存編號及描述	序列
1	NM_001716.4 編碼人類CXCR5之例示性核酸序列	1 aaaaaaaaaa agtgatgagt tgtgaggcag gtcgcggccc tactgcctca ggagacgatg 61 cgcagctcat ttgcttaaat ttgcagctga cggctgccac ctctctagag gcacctggcg 121 gggagcctct caacataaga cagtgaccag tctggtgact cacagccggc acagccatga 181 actacccgct aacgctggaa atggacctcg agaacctgga ggacctgttc tgggaactgg 241 acagattgga caactataac gacacctccc tggtggaaaa tcatctctgc cctgccacag 301 aggggcccct catggcctcc ttcaaggccg tgttcgtgcc cgtggcctac agcctcatct 361 tcctcctggg cgtgatcggc aacgtcctgg tgctggtgat cctggagcgg caccggcaga 421 cacgcagttc cacggagacc ttcctgttcc acctggccgt ggccgacctc ctgctggtct 481 tcatcttgcc ctttgccgtg gccgagggct ctgtgggctg ggtcctgggg accttcctct 541 gcaaaactgt gattgccctg cacaaagtca acttctactg cagcagcctg ctcctggcct 601 gcatcgccgt ggaccgctac ctggccattg tccacgccgt ccatgcctac cgccaccgcc 661 gcctcctctc catccacatc acctgtggga ccatctggct ggtgggcttc ctccttgcct 721 tgccagagat tctcttcgcc aaagtcagcc aaggccatca caacaactcc ctgccacgtt 781 gcaccttctc ccaagagaac caagcagaaa cgcatgcctg gttcacctcc cgattcctct 841 accatgtggc gggattcctg ctgcccatgc tggtgatggg ctggtgctac gtgggggtag 901 tgcacaggtt gcgccaggcc cagcggcgcc ctcagcggca gaaggcagtc agggtggcca 961 tcctggtgac aagcatcttc ttcctctgct ggtcacccta ccacatcgtc atcttcctgg 1021 acaccctggc gaggctgaag gccgtggaca atacctgcaa gctgaatggc tctctccccg 1081 tggccatcac catgtgtgag ttcctgggcc tggcccactg ctgcctcaac cccatgctct 1141 acactttcgc cggcgtgaag ttccgcagtg acctgtcgcg gctcctgacg aagctgggct 1201 gtaccggccc tgcctccctg tgccagctct tccctagctg gcgcaggagc agtctctctg 1261 agtcagagaa tgccacctct ctcaccacgt tctaggtccc agtgtcccct tttattgctg 1321 cttttccttg gggcaggcag tgatgctgga tgctccttcc aacaggagct gggatcctaa 1381 gggctcaccg tggctaagag tgtcctagga gtatcctcat ttggggtagc tagaggaacc 1441 aaccccccatt tctagaacat ccctgccagc tcttctgccg gccctggggc taggctggag 1501 cccagggagc ggaaagcagc tcaaaggcac agtgaaggct gtccttaccc atctgcaccc 1561 ccctgggctg agagaacctc acgcacctcc catcctaatc atccaatgct caagaaacaa 1621 cttctacttc tgcccttgcc aacggagagc gcctgccccct cccagaacac actccatcag 1681 cttaggggct gctgacctcc acagcttccc ctctctcctc ctgcccacct gtcaaacaaa 1741 gccagaagct gagcaccagg ggatgagtgg aggttaaggc tgaggaaagg ccagctggca 1801 gcagagtgtg gccttcggac aactcagtcc ctaaaaacac agacattctg ccaggccccc 1861 aagcctgcag tcatcttgac caagcaggaa gctcagactg gttgagttca ggtagctgcc 1921 cctggctctg accgaaacag cgctgggtcc accccatgtc accggatcct gggtggtctg 1981 caggcagggc tgactctagg tgcccttgga ggccagccag tgacctgagg aagcgtgaag 2041 gccgagaagc aagaaagaaa cccgacagag ggaagaaaag agctttcttc ccgaacccca 2101 aggagggaga tggatcaatc aaacccggcg gtcccctccg ccaggcgaga tggggtgggg 2161 tggagaactc ctagggtggc tgggtccagg ggatgggagg ttgtgggcat tgatggggaa 2221 ggaggctggc ttgtcccctc ctcactccct tcccataagc tatagacccg aggaaactca 2281 gagtcggaac ggagaaaggt ggactggaag gggcccgtgg gagtcatctc aaccatcccc 2341 tccgtggcat caccttaggc agggaagtgt aagaaacaca ctgaggcagg gaagtcccca 2401 ggccccagga agccgtgccc tgccccctg aggatgtcac tcagatggaa ccgcaggaag 2461 ctgctccgtg cttgtttgct cacctggggt gtgggaggcc cgtccggcag ttctgggtgc 2521 tccctaccac ctccccagcc tttgatcagg tggggagtca gggacccctg cccttgtccc 2581 actcaagcca agcagccaag ctccttggga ggccccactg gggaaataac agctgtggct 2641 cacgtgagag tgtcttcacg gcaggacaac gaggaagccc taagacgtcc ctttttttctc 2701 tgagtatctc ctcgcaagct gggtaatcga tgggggagtc tgaagcagat gcaaagaggc 2761 aagaggctgg attttgaatt ttcttttttaa taaaaaggca cctataaaac aggtcaatac 2821 agtacaggca gcacagagac ccccggaaca agcctaaaaa ttgtttcaaa ataaaaacca 2881 agaagatgtc ttcacatatt gtaaaaaaaa aaaaaaaaa
2	NM_032966.2 編碼人類CXCR5之例示性核酸序列	1 ccactctaag gaatgcggtc cctttgacag gcgaaaaact gaagttggaa aagacaaagt 61 gatttgttca aaattgaaat ttgaaacttg acatttggtc agtgggccct atgtaggaaa 121 aaacctccaa gagagctagg gttcctctca gagaggaaag acaggtcctt aggtcctcac 181 cctcccgtct ccttgccctt gcagttctgg gaactggaca gattggacaa ctataacgac 241 acctccctgg tggaaaatca tctctgccct gccacagagg ggcccctcat ggcctccttc 301 aaggccgtgt tcgtgcccgt ggcctacagc ctcatcttcc tcctgggcgt gatcggcaac 361 gtcctggtgc tggtgatcct ggagcggcac cggcagacac gcagttccac ggagaccttc 421 ctgttccacc tggccgtggc cgacctcctg ctggtcttca tcttgccctt tgccgtggcc 481 gagggctctg tgggctgggt cctggggacc ttcctctgca aaactgtgat tgccctgcac 541 aaagtcaact tctactgcag cagcctgctc ctggcctgca tcgccgtgga ccgctacctg 601 gccattgtcc acgccgtcca tgcctaccgc caccgccgcc tcctctccat ccacatcacc 661 tgtgggacca tctggctggt gggcttcctc cttgccttgc cagagattct cttcgccaaa

SEQ ID NO:	GenBank寄存編號及描述	序列
		721 gtcagccaag gccatcacaa caactccctg ccacgttgca ccttctccca agagaaccaa 781 gcagaaacgc atgcctggtt cacctcccga ttcctctacc atgtggcggg attcctgctg 841 cccatgctgg tgatgggctg gtgctacgtg ggggtagtgc acaggttgcg ccaggcccag 901 cggcgccctc agcggcagaa ggcagtcagg gtggccatcc tggtgacaag catcttcttc 961 ctctgctggt caccctacca catcgtcatc ttcctggaca ccctggcgag gctgaaggcc 1021 gtggacaata cctgcaagct gaatggctct ctccccgtgg ccatcaccat gtgtgagttc 1081 ctgggcctgg cccactgctg cctcaacccc atgctctaca ctttcgccgg cgtgaagttc 1141 cgcagtgacc tgtcgcggct cctgacgaag ctgggctgta ccggccctgc ctccctgtgc 1201 cagctcttcc ctagctggcg caggagcagt ctctctgagt cagagaatgc cacctctctc 1261 accacgttct aggtcccagt gtccccttttt attgctgctt ttccttgggg caggcagtga 1321 tgctggatgc tccttccaac aggagctggg atcctaaggg ctcaccgtgg ctaagagtgt 1381 cctaggagta tcctcatttg gggtagctag aggaaccaac ccccatttct agaacatccc 1441 tgccagctct tctgccggcc ctggggctag gctggagccc agggagcgga aagcagctca 1501 aaggcacagt gaaggctgtc cttacccatc tgcacccccc tgggctgaga gaacctcacg 1561 cacctcccat cctaatcatc caatgctcaa gaaacaactt ctacttctgc ccttgccaac 1621 ggagagcgcc tgcccctccc agaacacact ccatcagctt aggggctgct gacctccaca 1681 gcttcccctc tctcctcctg cccacctgtc aaacaaagcc agaagctgag caccagggga 1741 tgagtggagg ttaaggctga ggaaaggcca gctggcagca gagtgtggcc ttcggacaac 1801 tcagtcccta aaaacacaga cattctgcca ggcccccaag cctgcagtca tcttgaccaa 1861 gcaggaagct cagactggtt gagttcaggt agctgcccct ggctctgacc gaaacagcgc 1921 tgggtccacc ccatgtcacc ggatcctggg tggtctgcag gcagggctga ctctaggtgc 1981 ccttggaggc cagccagtga cctgaggaag cgtgaaggcc gagaagcaag aaagaaaccc 2041 gacagaggga agaaaagagc tttcttcccg aaccccaagg agggagatgg atcaatcaaa 2101 cccggcggtc ccctccgcca ggcgagatgg ggtggggtgg agaactccta gggtggctgg 2161 gtccagggga tgggaggttg tgggcattga tggggaagga ggctggcttg tcccctcctc 2221 actcccttcc cataagctat agacccgagg aaactcagag tcggaacgga gaaaggtgga 2281 ctggaagggg cccgtgggag tcatctcaac catcccctcc gtggcatcac cttaggcagg 2341 gaagtgtaag aaacacactg aggcagggaa gtccccaggc cccaggaagc cgtgccctgc 2401 ccccgtgagg atgtcactca gatggaaccg caggaagctg ctccgtgctt gtttgctcac 2461 ctggggtgtg ggaggcccgt ccggcagttc tgggtgctcc ctaccacctc cccagccttt 2521 gatcaggtgg ggagtcaggg acccctgccc ttgtcccact caagccaagc agccaagctc 2581 cttgggaggc cccactgggg aaataacagc tgtggctcac gtgagagtgt cttcacggca 2641 ggacaacgag gaagccctaa gacgtccctt ttttctctga gtatctcctc gcaagctggg 2701 taatcgatgg gggagtctga agcagatgca aagaggcaag aggctggatt ttgaattttc 2761 tttttaataa aaaggcacct ataaaacagg tcaatacagt acaggcagca cagagacccc 2821 cggaacaagc ctaaaaattg tttcaaaata aaaaccaaga agatgtcttc acatattgta 2881 aaaaaaaaaa aaaaaa
3	NP_116743.1 人類CXCR5前驅體之例示性胺基酸序列	1 masfkavfvp vayslifllg vignvlvlvi lerhrqtrss tetflfhlav adlllvfilp 61 favaegsvgw vlgtflcktv ialhkvnfyc ssllaciav drylaivhav hayrhrrlls 121 ihitcgtiwl vgfllalpei lfakvsqghh nnslprctfs qenqaethaw ftsrflyhva 181 gfllpmlvmg wcyvgvvhrl rqaqrrpqrq kavrvailvt sifflcwspy hivifldtla 241 rlkavdntck lngslpvait mceflglahc clnpmlytfa gvkfrsdlsr lltklgctgp 301 aslcqlfpsw rrsslsesen atslttf
4	NP_001707.1 人類CXCR5前驅體之例示性胺基酸序列	1 mnypltlemd lenledlfwe ldrldnyndt slvenhlcpa tegplmasfk avfvpvaysl 61 ifllgvignv lvlvilerhr qtrsstetfl fhlavadlll vfilpfavae gsvgwvlgtf 121 lcktvialhk vnfycsslll aciavdryla ivhavhayrh rrllsihitc gtiwlvgfll 181 alpeilfakv sqghhnnslp rctfsqenqa ethawftsrf lyhvagfllp mlvmgwcyvg 241 vvhrlrqaqr rpqrqkavrv ailvtsiffl cwspyhivif ldtlarlkav dntcklngsl 301 pvaitmcefl glahcclnpm lytfagvkfr sdlsrlltkl gctgpaslcq lfpswrrssl 361 sesenatslt tf
5	NM_031200.2 編碼人類CCR9之例示性核酸序列	1 gcttccтttc tcgtgttgtt atcgggtagc tgcctgctca gaacccacaa agcctgcccc 61 tcatcccagg cagagagcaa cccagctctt tccccagaca ctgagagctg gtggtgcctg 121 ctgtcccagg gagagttgca tcgccctcca cagagcaggc ttgcatctga ctgacccacc 181 atgacaccca cagacttcac aagccctatt cctaacatgg ctgatgacta tggctctgaa 241 tccacatctt ccatggaaga ctacgttaac ttcaacttca ctgacttcta ctgtgagaaa 301 aacaatgtca ggcagtttgc gagccatttc ctcccaccct tgtactggct cgtgttcatc 361 gtgggtgcct tgggcaacag tcttgttatc cttgtctact ggtactgcac aagagtgaag 421 accatgaccg acatgttcct tttgaatttg gcaattgctg acctcctctt tcttgtcact 481 cttcccttct gggccattgc tgctgctgac cagtggaagt tccagacctt catgtgcaag 541 gtggtcaaca gcatgtacaa gatgaacttc tacagctgtg tgttgctgat catgtgcatc 601 agcgtggaca ggtacattgc cattgcccag gccatgagag cacatacttg gagggagaaa 661 aggcttttgt acagcaaaat ggtttgcttt accatctggg tattggcagc tgctctctgc 721 atcccagaaa tcttatacag ccaaatcaag gaggaatccg gcattgctat ctgcaccatg 781 gtttacccta gcgatgagag caccaaactg aagtcagctg tcttgaccct gaaggtcatt 841 ctggggttct tccttccctt cgtggtcatg gcttgctgct ataccatcat cattcacacc 901 ctgatacaag ccaagaagtc ttccaagcac aaagccctaa aagtgaccat cactgtcctg 961 accgtctttg tcttgtctca gtttccctac aactgcattt tgttggtgca gaccattgac

SEQ ID NO:	GenBank寄存編號及描述	序列
		1021 gcctatgcca tgttcatctc caactgtgcc gtttccacca acattgacat ctgcttccag 1081 gtcacccaga ccatcgcctt cttccacagt tgcctgaacc ctgttctcta tgtttttgtg 1141 ggtgagagat tccgccggga tctcgtgaaa accctgaaga acttgggttg catcagccag 1201 gcccagtggg tttcatttac aaggagagag ggaagcttga agctgtcgtc tatgttgctg 1261 gagacaacct caggagcact ctccctctga ggggtcttct ctgaggtgca tggttctttt 1321 ggaagaaatg agaaatacag aaacagtttc cccactgatg ggaccagaga gagtgaaaga 1381 gaaaagaaaa ctcagaaagg gatgaatctg aactatatga ttacttgtag tcagaatttg 1441 ccaaagcaaa tatttcaaaa tcaactgact agtgcaggag gctgttgatt ggctcttgac 1501 tgtgatgccc gcaattctca aaggaggact aaggaccggc actgtggagc accctggctt 1561 tgccactcgc cggagcatca atgccgctgc ctctggagga gcccttggat tttctccatg 1621 cactgtgaac ttctgtggct tcagttctca tgctgcctct tccaaaaggg gacacagaag 1681 cactggctgc tgctacagac cgcaaaagca gaaagtttcg tgaaaatgtc catctttggg 1741 aaattttcta ccctgctctt gagcctgata acccatgcca ggtcttatag attcctgatc 1801 tagaaccttt ccaggcaatc tcagacctaa tttccttctg ttctccttgt tctgttctgg 1861 gccagtgaag gtccttgttc tgattttgaa acgatctgca ggtcttgcca gtgaacccct 1921 ggacaactga ccacacccac aaggcatcca aagtctgttg gcttccaatc catttctgtg 1981 tcctgctgga ggttttaacc tagacaagga ttccgcttat tccttggtat ggtgacagtg 2041 tctctccatg gcctgagcag ggagattata acagctgggt tcgcaggagc cagccttggc 2101 cctgttgtag gcttgttctg ttgagtggca cttgctttgg gtccaccgtc tgtctgctcc 2161 ctagaaaatg ggctggttct tttggccctc ttctttctga ggcccacttt attctgagga 2221 atacagtgag cagatatggg cagcagccag gtagggcaaa ggggtgaagc gcaggccttg 2281 ctggaaggct atttacttcc atgcttctcc ttttcttact ctatagtggc aacattttaa 2341 aagcttttaa cttagagatt aggctgaaaa aaataagtaa tggaattcac ctttgcatct 2401 tttgtgtctt tcttatcatg atttggcaaa atgcatcacc tttgaaaata tttcacatat 2461 tggaaaagtg ctttttaatg tgtatatgaa gcattaatta cttgtcactt tctttaccct 2521 gtctcaatat tttaagtgtg tgcaattaaa gatcaaatag atacatt
6	NM001256369.1 編碼人類CCR9之例示性核酸序列	1 gcttccttte tcgtgttgtt atcgggtagc tgcctgctca gaacccacaa agcctgcccc 61 tcatcccagg cagagagcaa cccagctctt tccccagaca ctgagagctg gtggtgcctg 121 ctgtcccagg gagagttgca tcgccctcca cagagcaggc ttgcatctga ctgacccacc 181 atgacaccca cagacttcac atctcctcca ggccccgctc cagatcacct tccctcgctg 241 gcccaggaat ccatctcctt ccaggacctt agcccaggac taacacaagc cctattccta 301 acatggctga tgactatggc tctgaatcca catcttccat ggaagactac gttaacttca 361 acttcactga cttctactgt gagaaaaaca atgtcaggca gtttgcgagc catttcctcc 421 cacccttgta ctggctcgtg ttcatcgtgg gtgccttggg caacagtctt gttatccttg 481 tctactggta ctgcacaaga gtgaagacca tgaccgacat gttccttttg aatttggcaa 541 ttgctgacct cctctttctt gtcactcttc ccttctgggc cattgctgct gctgaccagt 601 ggaagttcca gaccttcatg tgcaaggtgg tcaacagcat gtacaagatg aacttctaca 661 gctgtgtgtt gctgatcatg tgcatcagcg tggacaggta cattgccatt gcccaggcca 721 tgagagcaca tacttggagg gagaaaaggc ttttgtacag caaaatggtt tgctttacca 781 tctgggtatt ggcagctgct ctctgcatcc cagaaatctt atacagccaa atcaaggagg 841 aatccggcat tgctatctgc accatggttt accctagcga tgagagcacc aaactgaagt 901 cagctgtctt gaccctgaag gtcattctgg ggttcttcct tcccttcgtg gtcatggctt 961 gctgctatac catcatcatt cacaccctga tacaagccaa gaagtcttcc aagcacaaag 1021 ccctaaaagt gaccatcact gtcctgaccg tctttgtctt gtctcagttt ccctacaact 1081 gcattttgtt ggtgcagacc attgacgcct atgccatgtt catctccaac tgtgccgttt 1141 ccaccaacat tgacatctgc ttccaggtca cccagaccat cgccttcttc cacagttgcc 1201 tgaaccctgt tctctatgtt tttgtgggtg agagattccg ccgggatctc gtgaaaaccc 1261 tgaagaactt gggttgcatc agccaggccc agtgggtttc atttacaagg agagagggaa 1321 gcttgaagct gtcgtctatg ttgctggaga caacctcagg agcactctcc ctctgagggg 1381 tcttctctga ggtgcatggt tcttttggaa gaaatgagaa atacagaaac agtttcccca 1441 ctgatgggac cagagagagt gaaagagaaa agaaaactca gaaagggatg aatctgaact 1501 atatgattac ttgtagtcag aatttgccaa agcaaatatt tcaaaatcaa ctgactagtg 1561 caggaggctg ttgattggct cttgactgtg atgcccgcaa ttctcaaagg aggactaagg 1621 accggcactg tggagcaccc tggctttgcc actcgccgga gcatcaatgc cgctgcctct 1681 ggaggagccc ttggattttc tccatgcact gtgaacttct gtggcttcag ttctcatgct 1741 gcctcttcca aaaggggaca cagaagcact ggctgctgct acagaccgca aaagcagaaa 1801 gtttcgtgaa aatgtccatc tttgggaaat tttctaccct gctcttgagc ctgataaccc 1861 atgccaggtc ttatagattc ctgatctaga acctttccag gcaatctcag acctaatttc 1921 cttctgttct ccttgttctg ttctgggcca gtgaaggtcc ttgttctgat tttgaaacga 1981 tctgcaggtc ttgccagtga acccctggac aactgaccac acccacaagg catccaaagt 2041 ctgttggctt ccaatccatt tctgtgtcct gctggaggtt ttaacctaga caaggattcc 2101 gcttattcct tggtatggtg acagtgtctc tccatggcct gagcagggag attataacag 2161 ctgggttcgc aggagccagc cttggccctg ttgtaggctt gttctgttga gtggcacttg 2221 ctttgggtcc accgtctgtc tgctccctag aaaatgggct ggttcttttg gccctcttct 2281 ttctgaggcc cactttattc tgaggaatac agtgagcaga tatgggcagc agccaggtag 2341 ggcaaagggg tgaagcgcag gccttgctgg aaggctattt acttccatgc ttctccttttt 2401 cttactctat agtggcaaca ttttaaaagc ttttaactta gagattaggc tgaaaaaaat 2461 aagtaatgga attcaccttt gcatcttttg tgtctttctt atcatgattt ggcaaaatgc 2521 atcacctttg aaaatatttc acatattgga aaagtgcttt ttaatgtgta tatgaagcat 2581 taattacttg tcactttctt taccctgtct caatatttta agtgtgtgca attaaagatc 2641 aaatagatac att

SEQ ID NO:	GenBank寄存編號及描述	序列
7	NP_112477.1 人類CCR9前驅體之例示性胺基酸序列	1 mtptdftspi pnmaddygse stssmedyvn fnftdfycek nnvrqfashf lpplywlvfi 61 vgalgnslvi lvywyctrvk tmtdmfllnl aiadllflvt lpfwaiaaad qwkfqtfmck 121 vvnsmykmnf yscvllimci svdryiaiaq amrahtwrek rllyskmvcf tiwvlaaalc 181 ipeilysqik eesgiaictm vypsdestkl ksavltlkvi lgfflpfvvm accytiiiht 241 liqakksskh kalkvtitvl tvfvlsqfpy ncillvqtid ayamfisnca vstnidicfq 301 vtqtiaffhs clnpvlyvfv gerfrrdlvk tlknlgcisq aqwvsftrre gslklssmll 361 ettsgalsl
8	NP_001243298.1 人類CCR9前驅體之例示性胺基酸序列	1 maddygsest ssmedyvnfn ftdfyceknn vrqfashflp plywlvfivg algnslvilv 61 ywyctrvktm tdmfllnlai adllflvtlp fwaiaaadqw kfqtfmckvv nsmykmnfys 121 cvllimcisv dryiaiaqam rahtwrekrl lyskmvcfti wvlaaalcip eilysqikee 181 sgiaictmvy psdestklks avltlkvilg fflpfvvmac cytiiihtli qakksskhka 241 lkvtitvltv fvlsqfpync illvqtiday amfisncavs tnidicfqvt qtiaffhscl 301 npvlyvfvge rfrrdlvktl knlgcisqaq wvsftrregs lklssmllet tsgalsl
9	NM_000885.4 編碼人類α4之例示性核酸序列	1 ataacgtctt tgtcactaaa atgttcccca ggggccttcg gcgagtcttt ttgtttggtt 61 ttttgttttt aatctgtggc tcttgataat ttatctagtg gttgcctaca cctgaaaaac 121 aagacacagt gtttaactat caacgaaaga actggacggc tccccgccgc agtcccactc 181 cccgagtttg tggctggcat ttgggccacg ccgggctggg cggtcacagc gaggggcgcg 241 cagtttgggg tcacacagct ccgcttctag gccccaacca ccgttaaaag gggaagcccg 301 tgccccatca ggtccgctct tgctgagccc agagccatcc cgcgctctgc gggctgggag 361 gcccgggcca ggacgcgagt cctgcgcagc cgaggttccc cagcgccccc tgcagccgcg 421 cgtaggcaga gacggagccc ggccctgcgc ctccgcacca cgcccgggac cccacccagc 481 ggcccgtacc cggagaagca gcgcgagcac ccgaagctcc cggctggcgg cagaaaccgg 541 gagtggggcc gggcgagtgc gcggcatccc aggccggccc gaacgctccg cccgcggtgg 601 gccgacttcc cctcctcttc cctctctcct tcctttagcc cgctggcgcc ggacacgctg 661 cgcctcatct cttggggcgt tcttccccgt tggccaaccg tcgcatcccg tgcaactttg 721 gggtagtggc cgtttagtgt tgaatgttcc ccaccgagag cgcatggctt gggaagcgag 781 gcgcgaaccc ggccccccgaa gggccgccgt ccgggagacg gtgatgctgt tgctgtgcct 841 gggggtcccg accggccgcc cctacaacgt ggacactgag agcgcgctgc tttaccaggg 901 cccccacaac acgctgttcg gctactcggt cgtgctgcac agccacgggg cgaaccgatg 961 gctcctagtg ggtgcgccca ctgccaactg gctcgccaac gcttcagtga tcaatcccgg 1021 ggcgatttac agatgcagga tcggaaagaa tcccggccag acgtgcgaac agctccagct 1081 gggtagccct aatggagaac cttgtggaaa gacttgtttg gaagagagag acaatcagtg 1141 gttgggggtc acactttcca gacagccagg agaaaatgga tccatcgtga cttgtgggca 1201 tagatggaaa aatatatttt acataaagaa tgaaaataag ctccccactg gtggttgcta 1261 tggagtgccc cctgatttac gaacagaact gagtaaaaga atagctccgt gttatcaaga 1321 ttatgtgaaa aaatttggag aaaattttgc atcatgtcaa gctggaatat ccagttttta 1381 cacaaaggat ttaattgtga tgggggcccc aggatcatct tactggactg gctctctttt 1441 tgtctacaat ataactacaa ataaatacaa ggctttttta gacaaacaaa atcaagtaaa 1501 atttggaagt tatttaggat attcagtcgg agctggtcat tttcggagcc agcatactac 1561 cgaagtagtc ggaggagctc ctcaacatga gcagattggt aaggcatata tattcagcat 1621 tgatgaaaaa gaactaaata tcttacatga aatgaaaggt aaaaagcttg gatcgtactt 1681 tggagcttct gtctgtgctg tggacctcaa tgcagatggc ttctcagatc tgctcgtggg 1741 agcacccatg cagagcacca tcagagagga aggaagagtg tttgtgtaca tcaactctgg 1801 ctcgggagca gtaatgaatg caatggaaac aaacctcgtt ggaagtgaca aatatgctgc 1861 aagatttggg gaatctatag ttaatcttgg cgacattgac aatgatggct ttgaagatgt 1921 tgctatcgga gctccacaag aagatgactt gcaaggtgct atttatattt acaatggccg 1981 tgcagatggg atctcgtcaa ccttctcaca gagaattgaa ggacttcaga tcagcaaatc 2041 gttaagtatg tttggacagt ctatatcagg acaaattgat gcagataata atggctatgt 2101 agatgtagca gttggtgctt ttcggtctga ttctgctgtc ttgctaagga caagacctgt 2161 agtaattgtt gacgcttctt taagccaccc tgagtcagta aatagaacga aatttgactg 2221 tgttgaaaat ggatggcctt ctgtgtgcat agatctaaca ctttgtttct catataaggg 2281 caaggaagtt ccaggttaca ttgttttgtt ttataacatg agtttggatg tgaacagaaa 2341 ggcagagtct ccaccaagat tctatttctc ttctaatgga acttctgacg tgattacagg 2401 aagcatacag gtgtccagca gagaagctaa ctgtagaaca catcaagcat ttatgcggaa 2461 agatgtgcgg gacatcctca ccccaattca gattgaagct gcttaccacc ttggtcctca 2521 tgtcatcagt aaacgaagta cagaggaatt cccaccactt cagccaattc ttcagcagaa 2581 gaaagaaaaa gacataatga aaaaaacaat aaactttgca aggttttgtg cccatgaaaa 2641 ttgttctgct gatttacagg tttctgcaaa gattgggttt ttgaagcccc atgaaaataa 2701 aacatatctt gctgttggga gtatgaagac attgatgttg aatgtgtcct tgtttaatgc 2761 tggagatgat gcatatgaaa cgactctaca tgtcaaacta cccgtgggtc tttatttcat 2821 taagatttta gagctggaag agaagcaaat aaactgtgaa gtcacagata actctggcgt 2881 ggtacaactt gactgcagta ttggctatat atatgtagat catctctcaa ggatagatat 2941 tagctttctc ctggatgtga gctcactcag cagagcggaa gaggacctca gtatcacagt 3001 gcatgctacc tgtgaaaatg aagaggaaat ggacaatcta aagcacagca gagtgactgt 3061 agcaatacct ttaaaatatg aggttaagct gactgttcat gggtttgtaa acccaacttc 3121 atttgtgtat ggatcaaatg atgaaaatga gcctgaaacg tgcatggtgg agaaaatgaa 3181 cttaactttc catgttatca acactggcaa tagtatggct cccaatgtta gtgtggaaat 3241 aatggtacca aattctttta gcccccaaac tgataagctg ttcaacattt tggatgtcca

SEQ ID NO:	GenBank寄存編號及描述	序列
		3301 gactactact ggagaatgcc actttgaaaa ttatcaaaga gtgtgtgcat tagagcagca 3361 aaagagtgca atgcagacct tgaaaggcat agtccggttc ttgtccaaga ctgataagag 3421 gctattgtac tgcataaaag ctgatccaca ttgtttaaat ttcttgtgta attttgggaa 3481 aatggaaagt ggaaaagaag ccagtgttca tatccaactg gaaggccggc catccatttt 3541 agaaatggat gagacttcag cactcaagtt tgaaataaga gcaacaggtt ttccagagcc 3601 aaatccaaga gtaattgaac taaacaagga tgagaatgtt gcgcatgttc tactggaagg 3661 actacatcat caaagaccca aacgttattt caccatagtg attatttcaa gtagcttgct 3721 acttggactt attgtacttc tgttgatctc atatgttatg tggaaggctg gcttctttaa 3781 aagacaatac aaatctatcc tacaagaaga aaacagaaga gacagttgga gttatatcaa 3841 cagtaaaagc aatgatgatt aaggacttct ttcaaattga gagaatggaa aacagactca 3901 ggttgtagta aagaaattta aaagacactg tttacaagaa aaaatgaatt ttgtttggac 3961 ttcttttact catgatcttg tgacatatta tgtcttcatg caaggggaaa atctcagcaa 4021 tgattactct ttgagataga agaactgcaa aggtaataat acagccaaag ataatctctc 4081 agcttttaaa tgggtagaga aacactaaag cattcaattt attcaagaaa agtaagccct 4141 tgaagatatc ttgaaatgaa agtataactg agttaaatta tactggagaa gtcttagact 4201 tgaaatacta cttaccatat gtgcttgcct cagtaaaatg aaccccactg ggtgggcaga 4261 ggttcatttc aaatacatct ttgatacttg ttcaaaatat gttctttaaa aatataattt 4321 tttagagagc tgttcccaaa ttttctaacg agtggaccat tatcacttta aagcccttta 4381 tttataatac atttcctacg ggctgtgttc caacaaccat ttttttcag cagactatga 4441 atattatagt attataggcc aaactggcaa acttcagact gaacatgtac actggtttga 4501 gcttagtgaa attacttctg gataattatt tttttataat tatggatttc accatctttc 4561 tttctgtata tatacatgtg tttttatgta ggtatatatt taccattctt cctatctatt 4621 cttcctataa cacaccttta tcaagcatac ccaggagtaa tcttcaaatc ttttgttata 4681 ttctgaaaca aaagattgtg agtgttgcac tttacctgat acacgctgat ttagaaaata 4741 cagaaaccat acctcactaa taactttaaa atcaaagctg tgcaaagact agggggccta 4801 tacttcatat gtattatgta ctatgtaaaa tattgactat cacacaacta tttccttgga 4861 tgtaattctt tgttaccctt tacaagtata agtgttacct tacatggaaa cgaagaaaca 4921 aaattcataa atttaaattc ataaatttag ctgaaagata ctgattcaat ttgtatacag 4981 tgaatataaa tgagacgaca gcaaaatttt catgaaatgt aaaatatttt tatagtttgt 5041 tcatactata tgaggttcta ttttaaatga ctttctggat tttaaaaaat ttctttaaat 5101 acaatcattt ttgtaatatt tattttatgc ttatgatcta gataattgca gaatatcatt 5161 ttatctgact ctgccttcat aagagagctg tggccgaatt ttgaacatct gttataggga 5221 gtgatcaaat tagaaggcaa tgtggaaaaa caattctggg aaagatttct ttatatgaag 5281 tccctgccac tagccagcca tcctaattga tgaaagttat ctgttcacag gcctgcagtg 5341 atggtgagga atgttctgag atttgcgaag gcatttgagt agtgaaatgt aagcacaaaa 5401 cctcctgaac ccagagtgtg tatacacagg aataaacttt atgacattta tgtattttta 5461 aaaaactttg tatcgttata aaaaggctag tcattctttc aggagaacat ctaggatcat 5521 agatgaaaaa tcaagccccg atttagaact gtcttctcca ggatggtctc taaggaaatt 5581 tacatttggt tctttcctac tcagaactac tcagaaacaa ctatatattt caggttatct 5641 gagcacagtg aaagcagagt actatggttg tccaacacag gcctctcaga tacaagggga 5701 acacaattac atattgggct agattttgcc cagttcaaaa tagtatttgt tatcaactta 5761 ctttgttact tgtatcatga attttaaaac cctaccactt taagaagaca gggatgggtt 5821 attctttttt ggcaggtagg ctatataact atgtgatttt gaaatttaac tgctctggat 5881 tagggagcag tgaatcaagg cagacttatg aaatctgtat tatatttgta acagaatata 5941 ggaaatttaa cataattgat gagctcaaat cctgaaaaat gaaagaatcc aaattatttc 6001 agaattatct aggttaaata ttgatgtatt atgatggttg caaagttttt ttgtgtgtcc 6061 aataaacaca ttgtaaaaaa aa
10	NM_000889.2 編碼人類β7之例示性核酸序列	1 aaatcttccc caccctgggg agtgtcactt cctcctctgc cgtctcccag atcagtacac 61 aaaggctgct gctgccgcca gaggaaggac tgctctgcac gcacctatgt ggaaactaaa 121 gcccagagag aaagtctgac ttgccccaca gccagtgagt gactgcagca gcaccagaat 181 ctggtctgtt tcctgtttgg ctcttctacc actacggctt gggatctcgg gcatggtggc 241 tttgccaatg gtccttgttt tgctgctggt cctgagcaga ggtgagagtg aattggacgc 301 caagatccca tccacagggg atgccacaga atggcggaat cctcacctgt ccatgctggg 361 gtcctgccag ccagcccccc cctgccagaa gtgcatcctc tcacacccca gctgtgcatg 421 gtgcaagcaa ctgaacttca ccgcgtcggg agaggcggag gcgcggcgct gcgcccgacg 481 agaggagctg ctggctcgag gctgcccgct ggaggagctg gaggagcccc gcggccagca 541 ggaggtgctg caggaccagc cgctcagcca gggcgcccgc ggagagggtg ccacccagct 601 ggcgccgcag cgggtccggg tcacgctgcg gcctggggag ccccagcagc tccaggtccg 661 cttccttcgt gctgagggat acccggtgga cctgtactac cttatggacc tgagctactc 721 catgaaggac gacctggaac gcgtgcgcca gctcgggcac gctctgctgg tccggctgca 781 ggaagtcacc cattctgtgc gcattggttt tggttccttt gtggacaaaa cggtgctgcc 841 ctttgtgagc acagtaccct ccaaactgcg ccacccctgc cccacccggc tggagcgctg 901 ccagtcacca ttcagctttc accatgtgct gtccctgacg ggggacgcac aagccttcga 961 gcgggaggtg gggcgccaga gtgtgtccgg caatctggac tcgcctgaag gtggcttcga 1021 tgccattctg caggctgcac tctgccagga gcagattggc tggagaaatg tgtcccggct 1081 gctggtgttc acttcagacg acacattcca tacagctggg gacgggaagt tgggcggcat 1141 tttcatgccc agtgatgggc actgccactt ggacagcaat ggcctctaca gtcgcagcac 1201 agagtttgac tacccttctg tgggtcaggt agcccaggcc ctctctgcag caaatatcca 1261 gcccatcttt gctgtcacca gtgccgcact gcctgtctac caggagctga gtaaactgat 1321 tcctaagtct gcagttgggg agctgagtga ggactccagc aacgtggtac agctcatcat 1381 ggatgcttat aatagcctgt cttccaccgt gacccttgaa cactcttcac tccctcctgg

SEQ ID NO:	GenBank寄存編號及描述	序列
		1441 ggtccacatt tcttacgaat cccagtgtga gggtcctgag aagagggagg gtaaggctga 1501 ggatcgagga cagtgcaacc acgtccgaat caaccagacg gtgactttct gggtttctct 1561 ccaagccacc cactgcctcc cagagcccca tctcctgagg ctccgggccc ttggcttctc 1621 agaggagctg attgtggagt tgcacacgct gtgtgactgt aattgcagtg acacccagcc 1681 ccaggctccc cactgcagtg atggccaggg acacctacaa tgtggtgtat gcagctgtgc 1741 ccctggccgc ctaggtcggc tctgtgagtg ctctgtggca gagctgtcct ccccagacct 1801 ggaatctggg tgccgggctc ccaatggcac agggcccctg tgcagtggaa agggtcactg 1861 tcaatgtgga cgctgcagct gcagtggaca gagctctggg catctgtgcg agtgtgacga 1921 tgccagctgt gagcgacatg agggcatcct ctgcggaggc tttggtcgct gccaatgtgg 1981 agtatgtcac tgtcatgcca accgcacggg cagagcatgc gaatgcagtg gggacatgga 2041 cagttgcatc agtcccgagg gagggctctg cagtgggcat ggacgctgca aatgcaaccg 2101 ctgccagtgc ttggacggct actatggtgc tctatgcgac caatgcccag gctgcaagac 2161 accatgcgag agacaccggg actgtgcaga gtgtggggcc ttcaggactg gcccactggc 2221 caccaactgc agtacagctt gtgcccatac caatgtgacc ctggccttgg cccctatctt 2281 ggatgatggc tggtgcaaag agcggaccct ggacaaccag ctgttcttct tcttggtgga 2341 ggatgacgcc agaggcacgg tcgtgctcag agtgagaccc caagaaaagg gagcagacca 2401 cacgcaggcc attgtgctgg gctgcgtagg gggcatcgtg gcagtggggc tggggctggt 2461 cctggcttac cggctctcgg tggaaatcta tgaccgccgg gaatacagtc gctttgagaa 2521 ggagcagcaa caactcaact ggaagcagga cagtaatcct ctctacaaaa gtgccatcac 2581 gaccaccatc aatcctcgct ttcaagaggc agacagtccc actctctgaa ggagggaggg 2641 acacttaccc aaggctcttc tccttggagg acagtgggaa ctggagggtg agaggaaggg 2701 tgggtctgta agaccttggt aggggactaa ttcactggcg aggtgcggcc accaccctac 2761 ttcattttca gagtgacacc caagagggct gcttcccatg cctgcaacct tgcatccatc 2821 tgggctaccc cacccaagta tacaataaag tcttacctca gaccacaaaa aaaaaaaa
11	NP_000876.3 人類α4前驅體之例示性胺基酸序列	1 mawearrepg prraavretv mlllclgvpt grpynvdtes allyqgphnt lfgysvvlhs 61 hganrwllvg aptanwlana svinpgaiyr crigknpgqt ceqlqlgspn gepcgktcle 121 erdnqwlgvt lsrqpgengs ivtcghrwkn ifyiknenkl ptggcygvpp dlrtelskri 181 apcyqdyvkk fgenfascqa gissfytkdl ivmgapgssy wtgslfvyni ttnkykafld 241 kqnqvkfgsy lgysvgaghf rsqhttevvg gapqheqigk ayifsideke lnilhemkgk 301 klgsyfgasv cavdlnadgf sdllvgapmq stireegrvf vyinsgsgav mnametnlvg 361 sdkyaarfge sivnlgdidn dgfedvaiga pqeddlqgai yiyngradgi sstfsqrieg 421 lqiskslsmf gqsisgqida dnngyvdvav gafrsdsavl lrtrpvvivd aslshpesvn 481 rtkfdcveng wpsvcidltl cfsykgkevp gyivlfynms ldvnrkaesp prfyfssngt 541 sdvitgsiqv ssreancrth qafmrkdvrd iltpiqieaa yhlgphvisk rsteefpplq 601 pilqqkkekd imkktinfar fcahencsad lqvsakigfl kphenktyla vgsmktlmln 661 vslfnagdda yettlhvklp vglyfikile leekqincev tdnsgvvqld csigyiyvdh 721 lsridisfll dvsslsraee dlsitvhatc eneeemdnlk hsrvtvaipl kyevkltvhg 781 fvnptsfvyg sndenepetc mvekmnltfh vintgnsmap nvsveimvpn sfspqtdklf 841 nildvqtttg echfenyqrv caleqqksam qtlkgivrfl sktdkrllyc ikadphclnf 901 lcnfgkmesg keasvhiqle grpsilemde tsalkfeira tgfpepnprv ielnkdenva 961 hvlleglhhq rpkryftivi isssllgli vlllisyvmw kagffkrqyk silqeenrrd 1021 swsyinsksn dd
12	NP_000880.1 人類β7前驅體之例示性胺基酸序列	1 mvalpmvlvl llvlsrgese ldakipstgd atewrnphls mlgscqpaps cqkcilshps 61 cawckqlnft asgeaearrc arreellarg cpleeleepr gqqevlqdqp lsqgargega 121 tqlapqrvrv tlrpgepqql qvrflraegy pvdlyylmdl sysmkddler vrqlghallv 181 rlqevthsvr igfgsfvdkt vlpfvstvps klrhpcptrl ercqspfsfh hvlsltgdaq 241 aferevgrqs vsgnldspeg gfdailqaal cqeqigwrnv srllvftsdd tfhtagdgkl 301 ggifmpsdgh chldsnglys rstefdypsv gqvaqalsaa niqpifavts aalpvyqels 361 klipksavge lsedssnvvq limdaynsls stvtlehssl ppgvhisyes qcegpekreg 421 kaedrgqcnh vrinqtvtfw vslqathclp ephllrlral gfseelivel htlcdcncsd 481 tqpqaphcsd gqghlqcgvc scapgrlgrl cecsvaelss pdlesgcrap ngtgplcsgk 541 ghcqcgrcsc sgqssghlce cddascerhe gilcggfgrc qcgvchchan rtgracecsg 601 dmdscispeg glcsghgrck cnrcqcldgy ygalcdqcpg cktpcerhrd caecgafrtg 661 platncstac ahtnvtlala pilddgwcke rtldnqlfff lveddargtv vlrvrpqekg 721 adhtqaivlg cvggivavgl glvlayrlsv eiydrreysr fekeqqqlnw kqdsnplyks 781 aitttinprf qeadsptl
13	NM_016602.2 編碼人類CCR10之例示性核酸序列	1 agagatgggg acggaggcca cagagcaggt ttcctggggc cattactctg gggatgaaga 61 ggacgcatac tcggctgagc cactgccgga gctttgctac aaggccgatg tccaggcctt 121 cagccgggcc ttccaaccca gtgtctccct gaccgtggct gcgctgggtc tggccggcaa 181 tggcctggtc ctggccaccc acctggcagc ccgacgcgca gcgcgctcgc ccacctctgc 241 ccacctgctc cagctggccc tggccgacct cttgctggcc ctgactctgc ccttcgcggc 301 agcaggggct cttcagggct ggagtctggg aagtgccacc tgccgcacca tctctggcct 361 ctactcggcc tccttccacg ccggcttcct cttcctggcc tgtatcagcg ccgaccgcta 421 cgtggccatc gcgcgagcgc tcccagccgg gccgcggccc tccactcccg gccgcgcaca 481 cttggtctcc gtcatcgtgt ggctgctgtc actgctcctg gcgctgcctg cgctgctctt 541 cagccaggat gggcagcggg aaggccaacg acgctgtcgc ctcatcttcc ccgagggcct 601 cacgcagacg gtgaaggggg cgagcgccgt ggcgcaggtg gccctgggct tcgcgctgcc 661 gctgggcgtc atggtagcct gctacgcgct tctgggccgc acgctgctgg ccgccagggg

SEQ ID NO:	GenBank寄存編號及描述	序列
		721 gcccgagcgc cggcgtgcgc tgcgcgtcgt ggtggctctg gtggcggcct tcgtggtgct 781 gcagctgccc tacagcctcg ccctgctgct ggatactgcc gatctactgg ctgcgcgcga 841 gcggagctgc cctgccagca aacgcaagga tgtcgcactg ctggtgacca gcggcttggc 901 cctcgcccgc tgtggcctca atcccgttct ctacgccttc ctgggcctgc gcttccgcca 961 ggacctgcgg aggctgctac ggggtgggag ctgcccctca gggcctcaac cccgccgcgg 1021 ctgcccccgc cggccccgcc tttcttcctg ctcagctccc acggagaccc acagtctctc 1081 ctgggacaac tagggctgcg aatctagagg agggggcagg ctgagggtcg tgggaaaggg 1141 gagtaggtgg gggaacactg agaaagaggc agggacctaa agggactacc tctgtgcctt 1201 gccacattaa attgataaca tggaaatgag atgcaaccca acaa
14	AF215981.1 編碼人類CCR10之例示性核酸序列	1 agagatgggg acggaggcca cagagcaggt ttcctggggc cattactctg gggatgaaga 61 ggacgcatac tcggctgagc cactgccgga gctttgctac aaggccgatg tccaggcctt 121 cagccgggcc ttccaaccca gtgtctccct gaccgtggct gcgctgggtc tggccggcaa 181 tggcctggtc ctggccaccc acctggcagc ccgacgcgca gcgcgctcgc ccacctctgc 241 ccacctgctc cagctggccc tggccgacct cttgctggcc ctgactctgc ccttcgcggc 301 agcaggggct cttcagggct ggagtctggg aagtgccacc tgccgcacca tctctggcct 361 ctactcggcc tccttccacg ccggcttcct cttcctggcc tgtatcagcg ccgaccgcta 421 cgtggccatc gcgcgagcgc tcccagccgg gccgcggccc tccactcccg gccgcgcaca 481 cttggtctcc gtcatcgtgt ggctgctgtc actgctcctg gcgctgcctg cgctgctctt 541 cagccaggat gggcagcggg aaggccaacg acgctgtcgc ctcatcttcc ccgagggcct 601 cacgcagacg gtgaaggggg cgagcgccgt ggcgcaggtg gccctgggct tcgcgctgcc 661 gctgggcgtc atggtagcct gctacgcgct tctgggccgc acgctgctgg ccgccagggg 721 gcccgagcgc cggcgtgcgc tgcgcgtcgt ggtggctctg gtggcggcct tcgtggtgct 781 gcagctgccc tacagcctcg ccctgctgct ggatactgcc gatctactgg ctgcgcgcga 841 gcggagctgc cctgccagca aacgcaagga tgtcgcactg ctggtgacca gcggcttggc 901 cctcgcccgc tgtggcctca atcccgttct ctacgccttc ctgggcctgc gcttccgcca 961 ggacctgcgg aggctgctac ggggtgggag ctcgccctca gggcctcaac cccgccgcgg 1021 ctgcccccgc cggccccgcc tttcttcctg ctcagctccc acggagaccc acagtctctc 1081 ctgggacaac tagggctgcg aatctagagg agggggcagg ctgagggtcg tgggaaaggg 1141 gagtaggtgg gggaacactg agaaagaggc agggacctaa agggactacc tctgtgcctt 1201 gccacattaa attgataaca tggaaatgaa aaaaaaaaaa aaaa
15	NP_057686.2 人類CCR10前驅體之例示性胺基酸序列	1 mgteateqvs wghysgdeed aysaeplpel cykadvqafs rafqpsvslt vaalglagng 61 lvlathlaar raarsptsah llqlaladll laltlpfaaa galqgwslgs atcrtisgly 121 sasfhagflf lacisadryv aiaralpagp rpstpgrahl vsvivwllsl llalpallfs 181 qdgqregqrr crlifpeglt qtvkgasava qvalgfalpl gvmvacyall grtllaargp 241 errralrvvv alvaafvvlq lpyslallld tadllaarer scpaskrkdv allvtsglal 301 arcglnpvly aflglrfrqd lrrllrggsc psgpqprrgc prrprlsscs aptethslsw 361 dn
16	P46092.3 人類CCR10前驅體之例示性胺基酸序列	1 mgteateqvs wghysgdeed aysaeplpel cykadvqafs rafqpsvslt vaalglagng 61 lvlathlaar raarsptsah llqlaladll laltlpfaaa galqgwslgs atcrtisgly 121 sasfhagflf lacisadryv aiaralpagp rpstpgrahl vsvivwllsl llalpallfs 181 qdgqregqrr crlifpeglt qtvkgasava qvalgfalpl gvmvacyall grtllaargp 241 errralrvvv alvaafvvlq lpyslallld tadllaarer scpaskrkdv allvtsglal 301 arcglnpvly aflglrfrqd lrrllrggsc psgpqprrgc prrprlsscs aptethslsw 361 dn
17	NM_005201.3 編碼人類CCR8之例示性核酸序列	1 tttgtagtgg gaggatacct ccagagaggc tgctgctcat tgagctgcac tcacatgagg 61 atacagactt tgtgaagaag gaattggcaa cactgaaacc tccagaacaa aggctgtcac 121 taaggtcccg ctgccttgat ggattataca cttgacctca gtgtgacaac agtgaccgac 181 tactactacc ctgatatctt ctcaagcccc tgtgatgcgg aacttattca gacaaatggc 241 aagttgctcc ttgctgtctt ttattgcctc ctgtttgtat tcagtcttct gggaaacagc 301 ctggtcatcc tggtccttgt ggtctgcaag aagctgagga gcatcacaga tgtatacctc 361 ttgaacctgg ccctgtctga cctgcttttt gtcttctcct tcccctttca gacctactat 421 ctgctggacc agtgggtgtt tgggactgta atgtgcaaag tggtgtctgg cttttattac 481 attggcttct acagcagcat gtttttcatc accctcatga gtgtggacag gtacctggct 541 gttgtccatg ccgtgtatgc cctaaaggtg aggacgatca ggatgggcac aacgctgtgc 601 ctggcagtat ggctaaccgc cattatggct accatcccat tgctagtgtt ttaccaagtg 661 gcctctgaag atggtgttct acagtgttat tcattttaca atcaacagac tttgaagtgg 721 aagatcttca ccaacttcaa aatgaacatt ttaggcttgt tgatcccatt caccatcttt 781 atgttctgct acattaaaat cctgcaccag ctgaagaggt gtcaaaacca caacaagacc 841 aaggccatca ggttggtgct cattgtggtc attgcatctt tacttttctg ggtcccattc 901 aacgtggttc ttttcctcac ttccttgcac agtatgcaca tcttggatgg atgtagcata 961 agccaacagc tgacttatgc cacccatgtc acagaaatca tttcctttac tcactgctgt 1021 gtgaaccctg ttatctatgc ttttgttggg gagaagttca agaaacacct ctcagaaata 1081 tttcagaaaa gttgcagcca aatcttcaac tacctaggaa gacaaatgcc tagggagagc 1141 tgtgaaaagt catcatcctg ccagcagcac tcctcccgtt cctccagcgt agactacatt 1201 ttgtgaggat caatgaagac taaatataaa aaacattttc ttgaatggca tgctagtagc 1261 agtgagcaaa ggtgtgggtg tgaaaggttt ccaaaaaaag ttcagcatga aggatgccat 1321 atatgttgtt gccaacactt ggaacacaat gactaaagac atagttgtgc atgcctggca

SEQ ID NO:	GenBank寄存編號及描述	序列
		1381 caacatcaag cctgtgattg tgtttattga tgatgttgaa caagtggtaa ctttaaagga 1441 ttctgtatgc caagtgaaaa aaaaagatgt ctgacctcct tacatat
18	BC107159.1 編碼人類CCR8之例示性核酸序列	1 ctttgtgaag aaggaattgg caacactgaa acctccagaa caaaggctgt cactaaggtc 61 ccgctgcctt gatggattat acacttgacc tcagtgtgac aacagtgacc gactactact 121 accctgatat cttctcaagc ccctgtgatg cggaacttat tcagacaaat ggcaagttgc 181 tccttgctgt cttttattgc ctcctgtttg tattcagtct tctgggaaac agcctggtca 241 tcctggtcct tgtggtctgc aagaagctga ggagcatcac agatgtatac ctcttgaacc 301 tggccctgtc tgacctgctt tttgtcttct ccttcccctt tcagacctac tatctgctgg 361 accagtgggt gtttgggact gtaatgtgca aagtggtgtc tggcttttat tacattggct 421 tctacagcag catgtttttc atcaccctca tgagtgtgga caggtacctg gctgttgtcc 481 atgccgtgta tgccctaaag gtgaggacga tcaggatggg cacaacgctg tgcctggcag 541 tatggctaac cgccattatg gctaccatcc cattgctagt gttttaccaa gtggcctctg 601 aagatggtgt tctacagtgt tattcatttt acaatcaaca gactttgaag tggaagatct 661 tcaccaactt caaaatgaac attttaggct tgttgatccc attcaccatc tttatgttct 721 gctacattaa aatcctgcac cagctgaaga ggtgtcaaaa ccacaacaag accaaggcca 781 tcaggttggt gctcattgtg gtcattgcat ctttacttct ctgggtccca ttcaacgtgg 841 ttcttttcct cacttccttg cacagtatgc acatcttgga tggatgtagc ataagccaac 901 agctgactta tgccacccat gtcacagaaa tcatttcctt tactcactgc tgtgtgaacc 961 ctgttatcta tgcttttgtt ggggagaagt tcaagaaaca cctctcagaa atatttcaga 1021 aaagttgcag ccaaatcttc aactacctag gaagacaaat gcctagggag agctgtgaaa 1081 agtcatcatc ctgccagcag cactcctccc gttcctccag cgtagactac attttgtgag 1141 gatcaatgaa gactaaatat aaaaaacatt ttcttgaatg gcatgctagt agcagtgagc 1201 aaaggtgtgg gtgtgaaagg tttccaaaaa aagttcagca tgaaggatgc cgtgtgtgtt 1261 gttgccaaca cttggaacac gatgactggg gacgtggttg tgcatgcctg gcacaacatc 1321 aagcctgtga ttgtgtttat tgatgatgtt gaacaagtgg tggctttgga ggattctgta 1381 tgccaagtga aaggggagat gtctgacctc cttcatatag
19	NP_005192.1 人類CCR8前驅體之例示性胺基酸序列	1 mdytldlsvt tvtdyyypdi fsspcdaeli qtngkl llav fycllfvfsl lgnslvilvl 61 vvckklrsit dvyllnlals dllfvfsfpf qtyylldqwv fgtvmckvvs gfyyigfyss 121 mffitlmsvd rylavvhavy alkvrtirmg ttlclavwlt aimatipllv fyqvasedgv 181 lqcysfynqq tlkwkiftnf kmnilgllip ftifmfcyik ilhqlkrcqn hnktkairlv 241 livviasllf wvpfnvvlfl tslhsmhild gcsisqqlty athvteiisf thccvnpviy 301 afvgekfkkh lseifqkscs qifnylgrqm presceksss cqqhssrsss vdyil
20	AAI07160.1 人類CCR8前驅體之例示性胺基酸序列	1 mdytldlsvt tvtdyyypdi fsspcdaeli qtngkl llav fycllfvfsl lgnslvilvl 61 vvckklrsit dvyllnlals dllfvfsfpf qtyylldqwv fgtvmckvvs gfyyigfyss 121 mffitlmsvd rylavvhavy alkvrtirmg ttlclavwlt aimatipllv fyqvasedgv 181 lqcysfynqq tlkwkiftnf kmnilgllip ftifmfcyik ilhqlkrcqn hnktkairlv 241 livviasllf wvpfnvvlfl tslhsmhild gcsisqqlty athvteiisf thccvnpviy 301 afvgekfkkh lseifqkscs qifnylgrqm presceksss cqqhssrsss vdyil
21	NM_005508.4 編碼人類CCR4之例示性核酸序列	1 gctcacagga agccacgcac ccttgaaagg caccgggtcc ttcttagcat cgtgcttcct 61 gagcaagcct ggcattgcct cacagacctt cctcagagcc gctttcagaa aagcaagctg 121 cttctggttg ggcccagacc tgccttgagg agcctgtaga gttaaaaaat gaaccccacg 181 gatatagcag acaccaccct cgatgaaagc atatacagca attactatct gtatgaaagt 241 atccccaagc cttgcaccaa agaaggcatc aaggcatttg gggagctctt cctgccccca 301 ctgtattcct tggtttttgt atttggtctg cttggaaatt ctgtggtggt tctggtcctg 361 ttcaaataca agcggctcag gtccatgact gatgtgtacc tgctcaacct tgccatctcg 421 gatctgctct tcgtgttttc cctccctttt tggggctact atgcagcaga ccagtgggtt 481 tttgggctag gtctgtgcaa gatgatttcc tggatgtact tggtgggctt ttacagtggc 541 atattctttg tcatgctcat gagcattgat agatacctgg caattgtgca cgcggtgttt 601 tccttgaggg caaggacctt gacttatggg gtcatcacca gtttggctac atggtcagtg 661 gctgtgttcg cctcccttcc tggctttctg ttcagcactt gttatactga gcgcaaccat 721 acctactgca aaaccaagta ctctctcaac tccacgacgt ggaaggttct cagctccctg 781 gaaatcaaca ttctcggatt ggtgatcccc ttagggatca tgctgttttg ctactccatg 841 atcatcagga ccttgcagca ttgtaaaaat gagaagaaga acaaggcggt gaagatgatc 901 tttgccgtgg tggtcctctt ccttgggttc tggacacctt acaacatagt gctcttccta 961 gagaccctgg tggagctaga agtccttcag gactgcacct ttgaaagata cttggactat 1021 gccatccagg ccacagaaac tctggctttt gttcactgct gccttaatcc catcatctac 1081 ttttttctgg gggagaaatt tcgcaagtac atcctacagc tcttcaaaac ctgcaggggc 1141 ctttttgtgc tctgccaata ctgtgggctc ctccaaattt actctgctga cacccccagc 1201 tcatcttaca cgcagtccac catggatcat gatctccatg atgctctgta gaaaaatgaa 1261 atggtgaaat gcagagtcaa tgaactttcc acattcagag cttacttaaa attgtatttt 1321 agtaagagat tcctgagcca gtgtcaggag gaaggcttac acccacagtg gaaagacagc 1381 ttctcatcct gcaggcagct ttttctctcc cactagacaa gtccagcctg gcaagggttc 1441 acctgggctg aggcatcctt cctcacacca ggcttgcctg caggcatgag tcagtctgat 1501 gagaactctg agcagtgctt gaatgaagtt gtaggtaata ttgcaaggca aagactattc 1561 ccttctaacc tgaactgatg ggtttctcca gagggaattg cagagtactg gctgatggag

SEQ ID NO:	GenBank寄存編號及描述	序列
		1621 taaatcgcta ccttttgctg tggcaaatgg gccctct
22	P51679.1 人類CCR4前驅體之例示性胺基酸序列	1 mnptdiadtt ldesiysnyy lyesipkpct kegikafgel flpplyslvf vfgllgnsvv 61 vlvlfkykrl rsmtdvylln laisdllfvf slpfwgyyaa dqwvfglglc kmiswmylvg 121 fysgiffvml msidrylaiv havfslrart ltygvitsla twsvavfasl pgflfstcyt 181 ernhtycktk yslnsttwkv lssleinilg lviplgimlf cysmiirtlq hcknekknka 241 vkmifavvvl flgfwtpyni vlfletlvel evlqdctfer yldyaiqate tlafvhccln 301 piiyfflgek frkyilqlfk tcrglfvlcq ycgllqiysa dtpsssytqs tmdhdlhdal
23	NM_001206609.1 編碼人類CLA之例示性核酸序列	1 aatcatccga gaaccttgga gggtggacag tgccccтttt acagatgaga aaactgaggc 61 ttgaagggga gaagcagctg cctctggcgg catggcttct ggctgcagga tgcccatgga 121 gttcgtggtg accctaggcc tgtgtctcgg cttcctttgc tgaacttgaa caggaagatg 181 gcagtggggg ccagtggtct agaaggagat aagatggctg gtgccatgcc tctgcaactc 241 ctcctgttgc tgatcctact gggccctggc aacagcttgc agctgtggga cacctgggca 301 gatgaagccg agaaagcctt gggtcccctg cttgcccggg accggagaca ggccaccgaa 361 tatgagtacc tagattatga tttcctgcca gaaacggagc ctccagaaat gctgaggaac 421 agcactgaca ccactcctct gactgggcct ggaaccccтg agtctaccac tgtggagcct 481 gctgcaaggc gttctactgg cctggatgca ggaggggcag tcacagagct gaccacggag 541 ctggccaaca tggggaacct gtccacggat tcagcagcta tggagataca gaccactcaa 601 ccagcagcca cggaggcaca gaccactcaa ccagtgccca cggaggcaca gaccactcca 661 ctggcagcca cagaggcaca gacaactcga ctgacggcca cggaggcaca gaccactcca 721 ctggcagcca cagaggcaca gaccactcca ccagcagcca cggaagcaca gaccactcaa 781 cccacaggcc tggaggcaca gaccactgca ccagcagcca tggaggcaca gaccactgca 841 ccagcagcca tggaagcaca gaccactcca ccagcagcca tggaggcaca gaccactcaa 901 accacagcca tggaggcaca gaccactgca ccagaagcca cggaggcaca gaccactcaa 961 cccacagcca cggaggcaca gaccactcca ctggcagcca tggaggccct gtccacagaa 1021 cccagtgcca cagaggccct gtccatggaa cctactacca aaagaggtct gttcataccc 1081 ttttctgtgt cctctgttac tcacaagggc attcccatgg cagccagcaa tttgtccgtc 1141 aactacccag tgggggcccc agaccacatc tctgtgaagc agtgcctgct ggccatccta 1201 atcttggcgc tggtggccac tatcttcttc gtgtgcactg tggtgctggc ggtccgcctc 1261 tcccgcaagg gccacatgta ccccgtgcgt aattactccc ccaccgagat ggtctgcatc 1321 tcatccctgt tgcctgatgg gggtgagggg ccctctgcca cagccaatgg gggcctgtcc 1381 aaggccaaga gcccgggcct gacgccagag cccagggagg accgtgaggg ggatgacctc 1441 accctgcaca gcttcctccc ttagctcact ctgccatctg ttttggcaag accccacctc 1501 cacgggctct cctgggccac ccctgagtgc ccagacccca ttccacagct ctgggcttcc 1561 tcggagaccc ctggggatgg ggatcttcag ggaaggaact ctggccaccc aaacaggaca 1621 agagcagcct ggggccaagc agacgggcaa gtggagccac ctctttcctc cctccgcgga 1681 tgaagcccag ccacatttca gccgaggtcc aaggcaggag gccatttact tgagacagat 1741 tctctccttt ttcctgtccc ccatcttctc tgggtccctc taacatctcc catggctctc 1801 cccgcttctc ctggtcactg gagtctcctc cccatgtacc caaggaagat ggagctcccc 1861 catcccacac gcactgcact gccattgtct tttggttgcc atggtcacca aacaggaagt 1921 ggacattcta agggaggagt actgaagagt gacggacttc tgaggctgtt tcctgctgct 1981 cctctgactt ggggcagctt gggtcttctt gggcacctct ctgggaaaac ccagggtgag 2041 gttcagcctg tgagggctgg gatgggtttc gtgggcccaa gggcagacct ttctttggga 2101 ctgtgtggac caaggagctt ccatctagtg acaagtgacc cccagctatc gcctcttgcc 2161 ttcccctgtg gccactttcc agggtggact ctgtcttgtt cactgcagta tcccaactgc 2221 aggtccagtg caggcaataa atatgtgatg gacaaacgat agcggaatcc ttcaaggttt 2281 caaggctgtc tccttcaggc agccttcccg gaattctcca tccctcagtg caggatgggg 2341 gctggtcctc agctgtctgc cctcagcccc tggcccccca ggaagcctct ttcatgggct 2401 gttaggttga cttcagtttt gcctcttgga caacaggggg tcttgtacat ccttgggtga 2461 ccaggaaaag ttcaggctat gggggggccaa agggagggct gcccctтccc caccagtgac 2521 cactttattc cacttcctcc attacccagt tttggcccac agagtttggt ccccccaaa 2581 cctcggacca atatccctct aaacatcaat ctatcctcct gttaaagaaa aaaaaaaa
24	NM_003006.4 編碼人類CLA之例示性核酸序列	1 acacacagcc attgggggtt gctcggatcc gggactgccg cagggggtgc cacagcagtg 61 cctggcagcg tgggctggga ccttgtcact aaagcagaga agccacttct tctgggccca 121 cgaggcagct gtcccatgct ctgctgagca cggtggtgcc atgcctctgc aactcctcct 181 gttgctgatc ctactgggcc ctggcaacag cttgcagctg tgggacacct gggcagatga 241 agccgagaaa gccttgggtc ccctgcttgc ccgggaccgg agacaggcca ccgaatatga 301 gtacctagat tatgatttcc tgccagaaac ggagcctcca gaaatgctga ggaacagcac 361 tgacaccact cctctgactg ggcctggaac ccctgagtct accactgtgg agcctgctgc 421 aaggcgttct actggcctgg atgcaggagg ggcagtcaca gagctgacca cggagctggc 481 caacatgggg aacctgtcca cggattcagc agctatggag atacagacca ctcaaccagc 541 agccacggag gcacagacca ctcaaccagt gcccacggag gcacagacca ctccactggc 601 agccacagag gcacagacaa ctcgactgac ggccacggag gcacagacca ctccactggc 661 agccacagag gcacagacca ctccaccagc agccacggaa gcacagacca ctcaacccac 721 aggcctggag gcacagacca ctgcaccagc agccatggag gcacagacca ctgcaccagc 781 agccatggaa gcacagacca ctccaccagc agccatggag gcacagacca ctcaaaccac 841 agccatggag gcacagacca ctgcacccaga agccacggag gcacagacca ctcaacccac 901 agccacggag gcacagacca ctccactggc agccatggag gccctgtcca cagaacccag

SEQ ID NO:	GenBank寄存編號及描述	序列
		961 tgccacagag gccctgtcca tggaacctac taccaaaaga ggtctgttca tacccttttc 1021 tgtgtcctct gttactcaca agggcattcc catggcagcc agcaatttgt ccgtcaacta 1081 cccagtgggg gccccagacc acatctctgt gaagcagtgc ctgctggcca tcctaatctt 1141 ggcgctggtg gccactatct tcttcgtgtg cactgtggtg ctggcggtcc gcctctcccg 1201 caagggccac atgtaccccg tgcgtaatta ctcccccacc gagatggtct gcatctcatc 1261 cctgttgcct gatgggggtg aggggccctc tgccacagcc aatgggggcc tgtccaaggc 1321 caagagcccg ggcctgacgc cagagcccag ggaggaccgt gaggggatg acctcaccct 1381 gcacagcttc ctcccttagc tcactctgcc atctgttttg gcaagacccc acctccacgg 1441 gctctcctgg gccacccctg agtgcccaga ccccattcca cagctctggg cttcctcgga 1501 gacccctggg gatggggatc ttcagggaag gaactctggc cacccaaaca ggacaagagc 1561 agcctggggc caagcagacg ggcaagtgga gccacctctt tcctccctcc gcggatgaag 1621 cccagccaca tttcagccga ggtccaaggc aggaggccat ttacttgaga cagattctct 1681 ccttttttcct gtcccccatc ttctctgggt ccctctaaca tctcccatgg ctctccccgc 1741 ttctcctggt cactggagtc tcctccccat gtacccaagg aagatggagc tcccccatcc 1801 cacacgcact gcactgccat tgtcttttgg ttgccatggt caccaaacag gaagtggaca 1861 ttctaaggga ggagtactga agagtgacgg acttctgagg ctgtttcctg ctgctcctct 1921 gacttggggc agcttgggtc ttcttgggca cctctctggg aaaacccagg gtgaggttca 1981 gcctgtgagg gctgggatgg gtttcgtggg cccaagggca gacctttctt tgggactgtg 2041 tggaccaagg agcttccatc tagtgacaag tgacccccag ctatcgcctc ttgccttccc 2101 ctgtggccac tttccagggt ggactctgtc ttgttcactg cagtatccca actgcaggtc 2161 cagtgcaggc aataaatatg tgatggacaa acgatagcgg aatccttcaa ggtttcaagg 2221 ctgtctcctt caggcagcct tcccggaatt ctccatccct cagtgcagga tgggggctgg 2281 tcctcagctg tctgccctca gcccctggcc ccccaggaag cctctttcat gggctgttag 2341 gttgacttca gttttgcctc ttggacaaca gggggtcttg tacatccttg ggtgaccagg 2401 aaaagttcag gctatggggg gccaaaggga gggctgcccc ttccccacca gtgaccactt 2461 tattccactt cctccattac ccagttttgg cccacagagt ttggtccccc ccaaacctcg 2521 gaccaatatc cctctaaaca tcaatctatc ctcctgttaa agaaaaaaaa aaa
25	NP_001193538.1 人類CLA前驅體之例示性胺基酸序列	1 mavgasgleg dkmagamplq lllllillgp gnslqlwdtw adeaekalgp llardrrqat 61 eyeyldydfl peteppemlr nstdttpltg pgtpesttve paarrstgld aggavteltt 121 elanmgnlst dsaameiqtt qpaateaqtt qpvpteaqtt plaateaqtt rltateaqtt 181 plaateaqtt ppaateaqtt qptgleaqtt apaameaqtt apaameaqtt ppaameaqtt 241 qttameaqtt apeateaqtt qptateaqtt plaamealst epsatealsm epttkrglfi 301 pfsvssvthk gipmaasnls vnypvgapdh isvkqcllai lilalvatif fvctvvlavr 361 lsrkghmypv rnysptemvc issllpdgge gpsatanggl skakspgltp epredregdd 421 ltlhsflp
26	NP_002997.2 人類CLA前驅體之例示性胺基酸序列	1 mplqllllli llgpgnslql wdtwadeaek algpllardr rqateyeyld ydflpetepp 61 emlrnstdtt pltgpgtpes ttvepaarrs tgldaggavt elttelanmg nlstdsaame 121 iqttqpaate aqttqpvpte aqttplaate aqttrltate aqttplaate aqttppaate 181 aqttqptgle aqttapaame aqttapaame aqttppaame aqttqttame aqttapeate 241 aqttqptate aqttplaame alstepsate alsmepttkr glfipfsvss vthkgipmaa 301 snlsvnypvg apdhisvkqc llaililalv atiffvctvv lavrlsrkgh mypvrnyspt 361 emvcissllp dggegpsata ngglskaksp gltpepredr egddltlhsf lp

4.4. 嵌合抗原受體

當本文提供之細胞為包含回歸受體之T淋巴球時，如上所述，此類T淋巴球可在某些實施例中包含嵌合抗原受體(CAR)，該等嵌合抗原受體為人造膜結合蛋白，將T淋巴球引導至抗原且刺激T淋巴球殺死呈現該抗原之細胞。參見例如Eshhar, 美國專利第7,741,465號。在最低限度下，CAR包含結合於抗原(例如細胞上之抗原)的細胞外結構域、跨膜結構域及向免疫細胞傳輸初級活化信號之細胞內(細胞質)信號傳導結構域。在所有其他條件滿足的情況下，當CAR表現於例如T

淋巴球(例如初級T淋巴球)之表面上且CAR之細胞外結構域結合於抗原時，細胞內信號傳導結構域傳輸信號至T淋巴球以活化及/或增殖及若抗原存在於細胞表面上，則殺死表現該抗原之細胞。由於T淋巴球需要兩種信號(初級活化信號及協同刺激信號)以便最大限度地活化，故CAR通常亦包含協同刺激結構域，使得抗原結合於細胞外結構域，從而傳輸初級活化信號及協同刺激信號。

4.4.1. 一般CAR結構細胞內結構域

在某些實施例中，CAR之細胞內結構域為或包含在T淋巴球表面上表現之蛋白質的細胞內結構域或基元且觸發該等T淋巴球之活化及/或增殖。此類結構域或基元能夠回應於抗原結合於CAR之細胞外部分傳輸T淋巴球活化所需之初級抗原結合信號。通常，此結構域或基元包含或為ITAM (基於免疫受體酪胺酸之活化基元)。適用於CAR之含ITAM多肽包括例如ξ CD3鏈(CD3ζ)或其含ITAM部分。在一個特定實施例中，細胞內結構域為CD3ζ細胞內信號傳導結構域。在其他特定實施例中，細胞內結構域來自淋巴球受體鏈、TCR/CD3複合蛋白質、Fc受體次單位或IL-2受體次單位。

在某些實施例中，CAR另外包含一或多個協同刺激結構域或基元，例如作為多肽之細胞內結構域之一部分。該一或多個協同刺激結構域或基元可為或包含協同刺激CD27多肽序列、協同刺激CD28多肽序列、協同刺激OX40 (CD134)多肽序列、協同刺激4-1BB (CD137)多肽序列或協同刺激誘導性T細胞協同刺激(ICOS)多肽序列或其他協同刺激結構域或基元中之一或多者。

跨膜區可為可併入至功能性CAR中之任何跨膜區，通常為CD4或

CD8分子之跨膜區。

4.4.2. CAR細胞外結構域

多肽之細胞外結構域結合於所關注之抗原。在本文所述之多肽中之任一者的某些實施例中，細胞外結構域包含結合於該抗原之受體或受體之一部分。細胞外結構域可為例如結合於該抗原之受體或受體之一部分。在某些實施例中，細胞外結構域包含或為抗體或其抗原結合部分。在特定實施例中，細胞外結構域包含或為單鏈Fv結構域。單鏈Fv結構域可包含例如藉由可撓性連接子與V_H連接之V_L，其中該V_L及V_H來自結合該抗原之抗體。

多肽之細胞外結構域結合之抗原可為所關注之任何抗原，例如可為腫瘤細胞上之抗原。腫瘤細胞可為例如實體腫瘤中之細胞或血癌之細胞。抗原可為在任何腫瘤或癌症類型之細胞上表現的任何抗原，例如以下腫瘤或癌症之細胞：淋巴瘤、肺癌、乳癌、前列腺癌、腎上腺皮質癌、甲狀腺癌、鼻咽癌、黑素瘤(例如惡性黑素瘤)、皮膚癌、結腸直腸癌、硬纖維瘤、促結締組織增生性小型圓形細胞腫瘤、內分泌腫瘤、尤文氏肉瘤(Ewing sarcoma)、外周原始神經外胚層腫瘤、實體生殖細胞腫瘤、肝母細胞瘤、神經母細胞瘤、非橫紋肌肉瘤軟組織肉瘤、骨肉瘤、視網膜母細胞瘤、橫紋肌肉瘤、威爾姆斯腫瘤(Wilms tumor)、神經膠母細胞瘤、黏液瘤、纖維瘤、脂肪瘤或其類似物。在更特定實施例中，該淋巴瘤可為慢性淋巴球性白血病(小淋巴球性淋巴瘤)、B細胞前淋巴球性白血病、淋巴漿細胞淋巴瘤、瓦爾登斯特倫巨球蛋白血症(Waldenström macroglobulinemia)、脾邊緣區淋巴瘤、漿細胞骨髓瘤、漿細胞瘤、結外邊緣區B細胞淋巴瘤、MALT淋巴

瘤、結邊緣區B細胞淋巴瘤、濾泡性淋巴瘤、套細胞淋巴瘤、彌漫性大B細胞淋巴瘤、縱隔(胸腺)大B細胞淋巴瘤、血管內大B細胞淋巴瘤、原發性滲出性淋巴瘤、伯基特氏淋巴瘤(Burkitt's lymphoma)、T淋巴球前淋巴球性白血病、T淋巴球大顆粒淋巴球性白血病、侵襲性NK細胞白血病、成人T淋巴球白血病/淋巴瘤、結外NK/T淋巴球淋巴瘤、鼻型、腸病型T淋巴球淋巴瘤、肝脾T淋巴球淋巴瘤、母細胞性NK細胞淋巴瘤、蕈樣真菌病、塞紮萊症候群(Sezary syndrome)、原發性皮膚退行性大細胞淋巴瘤、淋巴瘤樣丘疹病、血管免疫母細胞T淋巴球淋巴瘤、外周T淋巴球淋巴瘤(非特指)、退行性大細胞淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤(Hodgkin lymphoma)或非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin lymphoma)。

在某些實施例中，抗原為腫瘤相關抗原或腫瘤特異性抗原。在各種特定實施例中，腫瘤相關抗原或腫瘤特異性抗原為(但不限於)Her2、前列腺幹細胞抗原(PSCA)、α-胎蛋白(AFP)、癌胚抗原(CEA)、癌症抗原-125 (CA-125)、CA19-9、鈣網膜蛋白、MUC-1、上皮膜蛋白(EMA)、上皮腫瘤抗原(ETA)、酪胺酸酶、黑素瘤相關抗原(MAGE)、CD19、CD34、CD45、CD99、CD117、染色顆粒素、細胞角蛋白、結蛋白、膠質原纖維酸性蛋白(GFAP)、巨囊性病液狀蛋白(GCDFP-15)、HMB-45抗原、高分子量黑素瘤相關抗原(HMW-MAA)、蛋白質melan-A (由T淋巴球識別之黑素瘤抗原；MART-1)、myo-D1、肌肉特異性肌動蛋白(MSA)、神經纖毛、神經元特異性烯醇酶(NSE)、胎盤鹼性磷酸酶、突觸素、甲狀腺球蛋白、甲狀腺轉錄因子-1、M2型丙酮酸激酶同功酶之二聚體形式(腫瘤M2-PK)、異常ras蛋

白或異常p53蛋白。

在某些實施例中，TAA或TSA為癌症/睪丸(CT)抗原，例如BAGE、CAGE、CTAGE、FATE、GAGE、HCA661、HOM-TES-85、MAGEA、MAGEB、MAGEC、NA88、NY-ESO-1、NY-SAR-35、OY-TES-1、SPANXB1、SPA17、SSX、SYCP1或TPTE。

在某些其他實施例中，TAA或TSA為碳水化合物或神經節苷脂，例如fuc-GM1、GM2 (癌胚抗原-免疫原性-1；OFA-I-1)；GD2 (OFA-I-2)、GM3、GD3及其類似物。

在某些其他實施例中，TAA或TSA為α-輔肌動蛋白-4、Bage-1、BCR-ABL、Bcr-Abl融合蛋白、β-鏈蛋白、CA 125、CA 15-3 (CA 27.29\BCAA)、CA 195、CA 242、CA-50、CAM43、Casp-8、cdc27、cdk4、cdkn2a、CEA、coa-1、dek-can融合蛋白、EBNA、EF2、埃-巴二氏病毒抗原、ETV6-AML1融合蛋白、HLA-A2、HLA-A11、hsp70-2、KIAAO205、Mart2、Mum-1、2及3、neo-PAP、I類肌凝蛋白、OS-9、pml-RARα融合蛋白、PTPRK、K-ras、N-ras、丙糖磷酸異構酶、Gage 3、4、5、6、7、GnTV、Herv-K-mel、Lage-1、NA-88、NY-Eso-1/Lage-2、SP17、SSX-2、TRP2-Int2、gp100 (Pmel 17)、酪胺酸酶、TRP-1、TRP-2、MAGE-1、MAGE-3、RAGE、GAGE-1、GAGE-2、p15(58)、RAGE、SCP-1、Hom/Mel-40、PRAME、p53、H-Ras、HER-2/neu、E2A-PRL、H4-RET、IGH-IGK、MYL-RAR、人類乳頭狀瘤病毒(HPV)抗原E6及E7、TSP-180、MAGE-4、MAGE-5、MAGE-6、p185erbB2、p180erbB-3、c-met、nm-23H1、PSA、TAG-72-4、CA 19-9、CA 72-4、CAM 17.1、NuMa、K-ras、13-鏈蛋白、Mum-1、

p16、TAGE、PSMA、CT7、端粒酶、43-9F、5T4、791Tgp72、13HCG、BCA225、BTAA、CD68\KP1、CO-029、FGF-5、G250、Ga733 (EpCAM)、HTgp-175、M344、MA-50、MG7-Ag、MOV18、NB\70K、NY-CO-1、RCAS1、SDCCAG16、TA-90、TAAL6、TAG72、TLP、TPS、CD19、CD22、CD27、CD30、CD70、GD2 (神經節苷脂G2)、EGFRvIII (表皮生長因子變體III)、精子蛋白17 (Sp17)、間皮素、PAP (前列腺酸性磷酸酶)、prostein、TARP (T細胞受體γ替代閱讀框架蛋白)、Trp-p8、STEAP1 (前列腺之六次跨膜上皮抗原1)、異常ras蛋白或異常p53蛋白。在另一個特定實施例中，該腫瘤相關抗原或腫瘤特異性抗原為整合素αvβ3 (CD61)、泌乳素、K-Ras (V-Ki-ras2 Kirsten大鼠肉瘤病毒癌基因)或Ral-B。其他腫瘤相關及腫瘤特異性抗原為熟習此項技術者已知的。

結合於TSA及TAA之抗體及scFv與編碼其之核苷酸序列一樣為此項技術中已知的。

在某些特定實施例中，抗原為不視為TSA或TAA之抗原，但其仍然與腫瘤細胞相關聯或由腫瘤導致損傷。舉例而言，在某些實施例中，抗原為例如生長因子、細胞激素或介白素，例如與血管生成或血小管生成相關聯之生長因子、細胞激素或介白素。此類生長因子、細胞激素或介白素可包括例如血管內皮生長因子(VEGF)、鹼性纖維母細胞生長因子(bFGF)、血小板衍生生長因子(PDGF)、肝細胞生長因子(HGF)、胰島素樣生長因子(IGF)或介白素-8 (IL-8)。腫瘤亦可形成腫瘤局部低氧環境。因此，在其他特定實施例中，抗原為低氧相關因子，例如HIF-1α、HIF-1β、HIF-2α、HIF-2β、HIF-3α或HIF-3β。腫瘤

亦可造成正常組織局部損傷，導致稱為損傷相關分子模式分子(DAMP；亦稱為警報素)之分子釋放。因此，在某些其他特定實施例中，抗原為DAMP，例如熱衝擊蛋白、染色質相關蛋白高遷移率族匣1 (HMGB1)、S100A8 (MRP8，鈣粒蛋白A)、S100A9 (MRP14，鈣粒蛋白B)、血清澱粉樣蛋白A (SAA)，或可為脫氧核糖核酸、三磷酸腺苷、尿酸或肝素硫酸鹽。

在一個特定實施例中，其中癌症為腸胃道癌症，例如肝癌、胃癌、食道癌、膽囊癌、結腸直腸癌、肛門癌或胰臟癌，抗原為腸胃道癌症特異性或與腸胃道癌症相關聯之抗原。在一個特定實施例中，本文提供之T淋巴球表現腸胃道回歸受體，且亦表現細胞外結構域結合於與腸胃道癌症相關聯之抗原的CAR。在一個特定實施例中，CAR之細胞外結構域結合CEA。在其他特定實施例中，CAR之細胞外結構域結合Her2、CA242、MUC1、CA125或CA19-9。

在一個特定實施例中，其中癌症為皮膚癌，例如黑素瘤、鱗狀細胞癌或基底細胞癌，抗原為皮膚癌特異性或與皮膚癌相關聯之抗原。在一個特定實施例中，本文提供之T淋巴球表現皮膚回歸受體，且亦表現細胞外結構域結合於與皮膚癌相關聯之抗原的CAR。在一個特定實施例中，CAR之細胞外結構域結合HMW-MAA。在其他特定實施例中，CAR之細胞外結構域結合Her2、GD2、GD3、CEA或SPAG9。

在本文所述之多肽的某些實施例中，細胞外結構域藉由連接子、間隔子或鉸鏈多肽序列(例如來自CD28之序列)接合至該跨膜結構域。

4.5. 經分離之核酸

在一個實施例中，本文提供編碼本文提供之多肽(例如嵌合受體及回歸受體)之聚核苷酸序列。聚核苷酸可包含在適用於免疫細胞(例如T淋巴球)轉型之任何聚核苷酸載體內。舉例而言，T淋巴球可使用含有編碼第一及第二多肽(例如嵌合受體)之聚核苷酸的合成載體、慢病毒或反轉錄病毒載體、自主複製質體、病毒(例如反轉錄病毒、慢病毒、腺病毒或疱疹病毒)或其類似物轉型。適用於T淋巴球轉型之慢病毒載體包括(但不限於)例如美國專利第5,994,136號；第6,165,782號；第6,428,953號；第7,083,981號及第7,250,299號中所述之慢病毒載體，該等專利之揭示內容以全文引用的方式併入本文中。適用於T淋巴球轉型之HIV載體包括(但不限於)例如美國專利第5,665,577號中所述之載體，其揭示內容以全文引用的方式併入本文中。

適用於例如在T淋巴球內產生本文提供之多肽的核酸包括DNA、RNA或核酸類似物。核酸類似物可在鹼基部分、糖部分或磷酸主鏈處經修飾，且可包括脫氧尿苷取代脫氧胸苷、5-甲基-2'-脫氧胞苷或5-溴-2'-脫氧胞苷取代脫氧胞苷。糖部分之修飾可包括修飾核糖之2'羥基以形成2'-O-甲基或2'-O-烯丙基糖。脫氧核糖磷酸主鏈可經修飾以產生嗎啉基核酸，其中每一鹼基部分與六員嗎啉基環或肽核酸連接，其中脫氧磷酸主鏈經偽肽主鏈置換且保留四種鹼基。參見例如Summerton及Weller (1997) Antisense Nucleic Acid Drug Dev. 7:187-195；及Hyrup等人 (1996) Bioorgan. Med. Chain. 4:5-23。另外，脫氧磷酸主鏈可經例如硫代磷酸或二硫代磷酸主鏈、亞磷醯胺或烷基磷酸三酯主鏈置換。

編碼本文提供之多肽的核酸可作為載體(諸如表現載體)之一部分引入至宿主細胞中。另外，本文提供之多肽可藉由用編碼此類多肽之核酸轉染宿主細胞而產生，且此類核酸可為載體之一部分。在一個特定實施例中，載體為能夠引導編碼本文提供之多肽的核酸表現的表現載體。表現載體之非限制性實例包括(但不限於)質體及病毒載體，諸如複製缺陷反轉錄病毒、腺病毒、腺相關病毒、新城雞瘟病毒(Newcastle disease virus)、牛痘病毒及桿狀病毒。標準分子生物學技術可用於將編碼本文提供之多肽的核酸引入至表現載體中。

表現載體包含呈適用於在宿主細胞或非人類個體中表現核酸之形式的編碼本文提供之多肽的核酸。在一個特定實施例中，表現載體包括基於待用於表現之宿主細胞選擇的可操作地連接於待表現之核酸的一或多種調節序列。在表現載體內，「可操作地連接」欲意謂所關注之核酸以允許核酸表現的方式連接於調節序列(例如在活體外轉錄/轉譯系統中或當載體引入至宿主細胞中時，在宿主細胞中)。調節序列包括啟動子、強化子及其他表現控制元件(例如聚腺苷酸化信號)。調節序列包括引導核酸在許多類型宿主細胞中之組成性表現的彼等調節序列、引導核酸僅在某些宿主細胞中表現的彼等調節序列(例如組織特異性調節序列)及引導核酸在用特定藥劑刺激後表現的彼等調節序列(例如誘導性調節序列)。熟習此項技術者應瞭解，表現載體之設計可取決於諸如待轉型宿主細胞之選擇、所需蛋白質之表現水準等因素。

表現載體可經由習知轉型或轉染技術引入至宿主細胞中。此類技術包括(但不限於)磷酸鈣或氯化鈣共沈澱、DEAE-葡聚糖介導之轉

染、脂質體轉染及電穿孔。適用於轉型或轉染宿主細胞之方法可見於Sambrook等人, 1989, Molecular Cloning - A Laboratory Manual, 第2版, Cold Spring Harbor Press, New York及其他實驗室手冊。在某些實施例中，宿主細胞經含有編碼本文提供之多肽的核酸的表現載體短暫轉染。在其他實施例中，宿主細胞經含有編碼本文提供之多肽的核酸的表現載體穩定轉染。

4.6. 細胞

可使用回歸受體之細胞的非限制性實例包括(但不限於)自然殺傷(NK)細胞、樹突狀細胞(DC)、胎盤幹細胞(例如美國專利第7,468,276號；第8,057,788號及第8,202,703號中所揭示之胎盤幹細胞，該等專利之揭示內容以全文引用的方式併入本文中)、來自臍帶血、胎盤血、外周血液、骨髓、牙髓、脂肪組織、骨軟骨組織及其類似物之間葉細胞樣幹細胞；胚胎幹細胞、胚胎生殖細胞、神經脊幹細胞、神經幹細胞及分化細胞(例如纖維母細胞等)。回歸受體亦可用於腫瘤細胞株，例如用於動物模型實驗目的。

在一個特定實施例中，包含本文提供之多肽的細胞為T淋巴球。包含本文提供之多肽的T淋巴球可為初始T淋巴球或MHC限制的T淋巴球。在某些實施例中，T淋巴球為腫瘤浸潤性淋巴球(TIL)。在某些實施例中，T淋巴球已自腫瘤生物檢體分離或已由自腫瘤生物檢體分離之T淋巴球擴增。在某些其他實施例中，T淋巴球已自外周血液、臍帶血液或淋巴分離或由自外周血液、臍帶血液或淋巴擴增之T淋巴球擴增。

在某些實施例中，用於本發明方法之免疫細胞(例如T淋巴球)為

待投與T淋巴球之個體自體的。在某些實施例中，T淋巴球為待投與T淋巴球之個體同種異體的。在使用同種異體T淋巴球製備T淋巴球之情況下，較佳選擇將減小個體之移植物抗宿主病(GVHD)可能性的T淋巴球。舉例而言，在某些實施例中，選擇病毒特異性T淋巴球製備T淋巴球；此類淋巴球將預期具有極大降低的結合於任何接受者抗原且因此由任何接受者抗原活化的天然能力。在某些實施例中，接受者介導之同種異體T淋巴球的排斥反應可藉由向宿主共投與一或多種免疫抑制劑來降低，例如環孢黴素(cyclosporine)、他克莫司(tacrolimus)、西羅莫司(sirolimus)、環磷醯胺(cyclophosphamide)或其類似物。

在一個實施例中，T淋巴球自個體獲得，接著視情況擴增且接著用編碼一或多種回歸受體之聚核苷酸及視情況存在之編碼一或多種CAR之一或多種聚核苷酸轉型，隨後視情況擴增。在另一個實施例中，T淋巴球自個體獲得，接著視情況擴增且接著用編碼一或多種回歸受體之聚核苷酸及視情況存在之編碼一或多種CAR之一或多種聚核苷酸轉型，隨後視情況擴增。可使用一或多種可選標記選擇含有任何聚核苷酸的細胞。

在某些實施例中，本文提供之T淋巴球中之任一者表現或包含天然TCR蛋白，例如能夠形成天然TCR複合物之TCR-α及TCR-β。在某些其他實施例中，T淋巴球中編碼TCR-α及TCR-β之天然基因中之任一者或兩者經修飾以為非功能性的，例如部分或全部缺失、插入突變等。

在某些實施例中，本文提供之T淋巴球中之任一者自腫瘤病灶分離，例如為腫瘤浸潤性淋巴球；此類T淋巴球預期特異性針對TSA或

TAA。

T淋巴球及包含具有CD3ζ信號傳導結構域及CD28協同刺激結構域之多肽的T淋巴球可使用針對CD3及CD28之抗體，例如附著至珠粒或細胞培養盤表面之抗體擴增；參見例如美國專利第5,948,893號；第6,534,055號；第6,352,694號；第6,692,964號；第6,887,466號及第6,905,681號。

在某些實施例中，抗原及/或抗體可游離存在於培養T淋巴球之培養基中，或任一者或兩者可附著至固體支撐物，例如組織培養塑膠表面、珠粒或其類似物。

4.7. 使用包含回歸受體之細胞的方法

在一個態樣中，本文提供之包含一或多種回歸受體及視情況存在之一或多種CAR之細胞(例如T淋巴球)如本文別處所述，用於治療具有一或多種類型之需要由本文所述之細胞靶向之細胞(例如一或多種類型之待殺死細胞)的個體。在某些實施例中，待殺死細胞為癌細胞，例如腫瘤細胞。在特定實施例中，癌細胞為實體腫瘤細胞。在特定實施例中，細胞為淋巴瘤、肺癌、乳癌、前列腺癌、腎上腺皮質癌、甲狀腺癌、鼻咽癌、黑素瘤(例如惡性黑素瘤)、皮膚癌、結腸直腸癌、硬纖維瘤、促結締組織增生性小型圓形細胞腫瘤、內分泌腫瘤、尤文氏肉瘤、外周原始神經外胚層腫瘤、實體生殖細胞腫瘤、肝母細胞瘤、神經母細胞瘤、非橫紋肌肉瘤軟組織肉瘤、骨肉瘤、視網膜母細胞瘤、橫紋肌肉瘤、威爾姆斯腫瘤、神經膠母細胞瘤、黏液瘤、纖維瘤、脂肪瘤或其類似物之細胞。在更特定實施例中，該淋巴瘤可為慢性淋巴球性白血病(小淋巴球性淋巴瘤)、B細胞前淋巴球性

白血病、淋巴漿細胞淋巴瘤、瓦爾登斯特倫巨球蛋白血症、脾邊緣區淋巴瘤、漿細胞骨髓瘤、漿細胞瘤、結外邊緣區B細胞淋巴瘤、MALT淋巴瘤、結邊緣區B細胞淋巴瘤、濾泡性淋巴瘤、套細胞淋巴瘤、彌漫性大B細胞淋巴瘤、縱隔(胸腺)大B細胞淋巴瘤、血管內大B細胞淋巴瘤、原發性滲出性淋巴瘤、伯基特氏淋巴瘤、T淋巴球前淋巴球性白血病、T淋巴球大顆粒淋巴球性白血病、侵襲性NK細胞白血病、成人T淋巴球白血病/淋巴瘤、結外NK/T淋巴球淋巴瘤、鼻型、腸病型T淋巴球淋巴瘤、肝脾T淋巴球淋巴瘤、母細胞性NK細胞淋巴瘤、蕈樣真菌病、塞紮萊症候群、原發性皮膚退行性大細胞淋巴瘤、淋巴瘤樣丘疹病、血管免疫母細胞T淋巴球淋巴瘤、外周T淋巴球淋巴瘤(非特指)、退行性大細胞淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤或非霍奇金淋巴瘤。

在某些實施例中，向有需要之個體投與本文所述之經修飾之細胞(例如經修飾之T淋巴球)，使得所選回歸受體之組合與已投與該等細胞(例如T淋巴球)之患者群體(或亞群)相容。舉例而言，基於患者中存在之腫瘤或癌症的類型選擇回歸受體之組合。

在特定實施例中，向患有腸胃道腫瘤或癌症之患者投與表現腸胃道回歸受體之T淋巴球。在某些實施例中，腸胃道腫瘤或癌症為食道癌、胃癌、肝癌、膽囊癌、胰臟癌、結腸直腸癌或肛門癌。在一個特定實施例中，該等T細胞另外包含具有結合於與腸胃道腫瘤或癌症相關聯之抗原之細胞外結構域的CAR。

在其他特定實施例中，向患有皮膚腫瘤或癌症之患者投與表現皮膚回歸受體之T淋巴球。在某些實施例中，皮膚腫瘤或癌症為黑素

瘤、基底細胞癌或鱗狀細胞癌。在一個特定實施例中，該等T細胞另外包含具有結合於與皮膚腫瘤或癌症相關聯之抗原之細胞外結構域的CAR。在特定實施例中，包含回歸受體之T淋巴球亦包含具有結合於患者腫瘤或癌症細胞中表現之抗原之細胞外結構域的CAR。

細胞(例如T淋巴球)在投與患有可藉由此類細胞(例如T淋巴球)補救之疾病或病症的個體(例如患有癌症之個體)後的功效可藉由特異性針對特定疾病或病症、一般熟習此項技術者已知、指示疾病或病症進展的一或多種準則評定。一般而言，當該等準則中之一或多者可偵測地(例如顯著)自疾病狀態值或範圍移動至或朝向正常值或範圍時，向此類個體投與該等細胞為有效的。

在某些實施例中，細胞(例如T淋巴球)調配於醫藥學上可接受之溶液中。在較佳實施例中，醫藥學上可接受之溶液適用於遞送活細胞。在特定實施例中，醫藥學上可接受中溶液為例如生理鹽水溶液(諸如林格氏溶液(Ringer's solution))、明膠、碳水化合物(例如乳糖、直鏈澱粉、澱粉或其類似物)、脂肪酸酯、羥甲基纖維素或聚乙烯吡咯啶。在更特定實施例中，醫藥學上可接受之溶液在添加細胞之前滅菌。在其他更特定實施例中，醫藥學上可接受之溶液可與輔助劑混合，諸如潤滑劑、防腐劑、穩定劑、乳化劑、影響滲透壓之鹽、緩衝劑及著色劑。適用於調配細胞之醫藥載劑為此項技術中已知的且描述於例如WO 96/05309中。

在某些實施例中，將細胞(例如T淋巴球)調配成個體劑量，其中該等個體劑量包含至少、至多或約1×10^4、5×10^4、1×10^5、5×10^5、1×10^6、5×10^6、1×10^7、5×10^7、1×10^8、5×10^8、1×10^9、5×10^9、

1×10^{10}、5×10^{10}或1×10^{11}個T淋巴球。在某些實施例中，將細胞(例如T淋巴球)調配成個體劑量，其中該等個體劑量包含1×10^{4}至5×10^{4}、5×10^{4}至1×10^{5}、1×10^{5}至5×10^{5}、5×10^{5}至1×10^{6}、1×10^{6}至5×10^{6}、5×10^{6}至1×10^{7}、1×10^{7}至5×10^{7}、5×10^{7}至1×10^{8}、1×10^{8}至5×10^{8}、5×10^{8}至1×10^{9}、1×10^{9}至5×10^{9}、5×10^{9}至1×10^{10}、1×10^{10}至5×10^{10}或5×10^{10}至1×10^{11}個T淋巴球之範圍。在某些實施例中，調配細胞用於靜脈內、動脈內、非經腸、肌肉內、皮下、鞘內或眼內投與，或投與特定器官或組織內。

5. 實例

5.1. 實例1：鼠類CXCR5^{+} CAR T細胞之產生及活體內研究

T淋巴球自B6 Thy 1.1小鼠的脾臟獲得。產生包含嵌合抗原受體(CAR)之慢病毒構築體，該嵌合抗原受體包含人類化小鼠抗人類CEA-scFv或抗人類HER2-scFv及小鼠共刺激細胞內結構域及CD3ζ。CAR T細胞之驗證經由表現型表徵進行且功能性評估經由小鼠CXCL13趨化性分析進行。

對於活體內分析，將鼠類CXCR5+ CAR T細胞之活性與CXCR5-CAR T細胞及非轉導T細胞之活性相比。將可自發罹患CEA+腸胃道腫瘤(或HER2+乳腺腫瘤)之人類CEA (或HER2)-轉殖基因小鼠用作受試者。細胞之授受性轉移藉由靜脈內投與一或多次劑量來實現。

為檢查引流淋巴結(CEA轉殖基因小鼠之腸系膜淋巴結或HER2轉殖基因小鼠之腋下淋巴結)中授受性轉移之CAR T細胞的位置，經由引流淋巴結免疫組織化學進行讀取分析。處死動物且鑑別引流淋巴結。淋巴結用彎曲鉗加緊且拉動擺脫附著組織。淋巴結包埋在最佳切

割溫度的化合物中且在乾冰上冷凍，接著儲存在-80℃下。切割冷凍切片，風乾且固定在丙酮中。切片在室溫下與兔(或山羊)血清一起預培育且隨後與初級抗體(大鼠抗小鼠CD3、CD8、CD4、生物素標記之小鼠抗小鼠Thy-1.1、生物素標記之山羊抗人類IgG (H+L))及生物素標記之兔(或山羊)抗大鼠IgG (小鼠吸附)，接著抗生物素蛋白-過氧化酶(或螢光染料)結合物一起培育。接著，切片與過氧化酶受質一起培育以便顯色。使用共聚焦顯微鏡獲取免疫組織化學染色結果的影像。經由抗小鼠Thy1.1鑑別供體T細胞且使用抗人類IgG鑑別CAR T細胞。

為檢查引流淋巴結中建立的抗原特異性免疫反應，經由自引流淋巴結分離之CAR T細胞之流動式細胞測量術進行讀取分析。進行表面標記Thy 1.1、抗人類IgG、CXCR5、CD69及HLA-DR之表現型表徵。CD69為活化T細胞之標記。HLA-DR為抗原呈現細胞之標記。進行功能性評估以分析CAR T細胞之增殖、Ki67表現及數值化。細胞激素產生藉由在刺激後細胞內細胞激素染色來評估。

為檢查CAR T細胞在腫瘤部位之腫瘤殺死活性，分析腫瘤體積及存活率。藉由外部測徑規活體內測定腫瘤體積。測定最大縱向直徑(長度)及最大橫向直徑(寬度)。基於測徑規量測值之腫瘤體積藉由經修改之橢圓形公式計算：腫瘤體積=½(長度×寬度^2)。

5.2. 實例2：人類CXCR5$^+$ CAR T細胞之產生

T淋巴球自人類PBMC獲得。產生包含嵌合抗原受體(CAR)之慢病毒構築體，該嵌合抗原受體由人類化小鼠抗人類CEA-scFv或抗人類HER2-scFv及人類協同刺激細胞內結構域及CD3ζ組成，且該慢病毒構築體用於轉導T細胞以形成CEA特異性CAR T細胞群體。CAR T細胞

另外用含有編碼人類CXCR5之核酸序列的慢病毒載體轉導；選擇表現CXCR5之CAR T細胞用於進一步研究。CAR T細胞之驗證經由表現型表徵進行且功能性評估經由人類CXCL13趨化性分析進行。

5.3. 實例3：鼠類腸胃道回歸CAR T細胞之產生及活體內研究

T淋巴球自小鼠的脾臟獲得。使用如上所述含有編碼CAR之核苷酸序列的慢病毒構築體產生CAR T細胞，CAR包含人類化小鼠抗人類CEA-scFv及小鼠協同刺激細胞內結構域及CD3ζ。腸胃道回歸受體經由小鼠CCR9及α4β7核酸序列之慢病毒轉導而引入。在T細胞活化期間進行視黃酸處理。CAR T細胞之驗證經由表現型表徵進行且功能性評估經由小鼠TECK (胸腺表現之趨化細胞素或CCL25)趨化性分析進行(Binger等人, 2009, *Experimental Cell Research* 315:1468-79)。在96多孔型式的趨化性培養盤中使用5 μm孔隙尺寸的聚碳酸酯膜評定對TECK之趨化性反應。含有TECK於剝奪培養基中之下部孔藉由膜與上部孔分離。將剝奪培養基中之T細胞接種於上部孔中且在37℃下培育20小時。移除保留在膜頂部上的未遷移細胞。將遷移細胞固定、染色且用顯微鏡計數或使用計數珠粒經由流動式細胞測量術計數。使用無趨化細胞素之剝奪培養基進行陰性對照且使用含有10% FBS之細胞培養基進行陽性對照。

對於活體內分析，使用可自發罹患CEA+腸胃道腫瘤之人類CEA轉殖基因小鼠作為受試者。細胞之授受性轉移藉由靜脈內投與一或多次劑量來實現。

為檢查建立的腸胃道腫瘤中授受性轉移之CAR T細胞的位置，經由腸胃道免疫組織化學進行讀取分析。處死動物且移出腸胃道。在浸

沒固定前，將小腸切片成4-5份。切片在室溫下與兔(或山羊)血清一起預培育且隨後與初級抗體(大鼠抗小鼠CD3、生物素標記之小鼠抗小鼠Thy-1.1、生物素標記之山羊抗人類IgG (H+L))及生物素標記之兔(或山羊)抗大鼠IgG (小鼠吸附)，接著抗生物素蛋白-過氧化酶(或螢光染料)結合物一起培育。接著，切片與過氧化酶受質一起培育以便顯色。使用顯微鏡獲取免疫組織化學染色結果的影像。經由抗小鼠Thy1.1鑑別供體T細胞且使用抗人類IgG鑑別CAR T細胞。亦進行腸胃道qRT-PCR或PCR以便偵測組織中遷移之CAR T細胞。

為檢查腸胃道中之抗原特異性免疫反應建立，經由自腸胃道分離之CAR T細胞的流動式細胞測量術進行讀取分析。進行表面標記Thy 1.1、抗人類IgG、CCR9、α4β7、CD69及HLA-DR之表現型表徵。進行功能性評估以分析CAR T細胞之增殖、Ki67表現及數值化。細胞激素產生藉由在刺激後細胞內細胞激素染色來評估。

為檢查CAR T細胞在腫瘤部位之腫瘤殺死活性，分析腫瘤體積及存活率。

5.4. 實例4：人類腸胃道回歸CAR T細胞之產生

T淋巴球自人類PBMC獲得。使用包含人類化小鼠抗人類CEA-scFv及小鼠協同刺激細胞內結構域及CD3ζ之CAR產生CAR T細胞。CAR T細胞另外用含有編碼人類CCR9及α4β7之核酸序列的慢病毒載體轉導；選擇表現此兩種蛋白之CAR T細胞用於進一步研究。在隨後T細胞活化期間，使CAR T細胞與視黃酸接觸，使得CCR9及α4β7之含量與表現此兩種蛋白、但未與視黃酸接觸之CAR T細胞相比增加。CAR T細胞之驗證經由表現型表徵進行且功能性評估經由人類TECK

趨化性分析進行。

5.5. 實例5：小鼠皮膚回歸CAR T細胞之產生及活體內研究

T淋巴球自小鼠脾臟獲得。使用包含人類化小鼠抗人類HMW-MAA-scFv及小鼠協同刺激細胞內結構域及CD3ζ之CAR產生CAR T細胞。CAR T細胞另外用含有編碼人類CCR10或CCR4及/或CLA之核酸序列的慢病毒載體轉導；選擇表現此兩種蛋白之CAR T細胞用於進一步研究。CAR T細胞之驗證經由表現型表徵進行且功能性評估經由小鼠CCL27趨化性分析進行。在96多孔型式的趨化性培養盤中使用5 μm孔隙尺寸的聚碳酸酯膜評定對CCL27之趨化性反應。含有CCL27於剝奪培養基中之下部孔藉由膜與上部孔分離。將剝奪培養基中之T細胞接種於上部孔中且在37℃下培育20小時。移除保留在膜頂部上的未遷移細胞。將遷移細胞固定、染色且用顯微鏡計數或使用計數珠粒經由流動式細胞測量術計數。使用無趨化細胞素之剝奪培養基進行陰性對照且使用含有10% FBS之細胞培養基進行陽性對照。

對於活體內分析，使用移植有表現HMW-MAA之人類黑素瘤細胞株的免疫缺陷型小鼠作為受試者。細胞經由多劑量靜脈內投與之授受性轉移投與。

為檢查建立的黑素瘤中授受性轉移之CAR T細胞的位置，經由免疫組織化學進行讀取分析。經由抗CD3鑑別供體T細胞且使用抗小鼠IgG鑑別CAR T細胞。亦進行qRT-PCR或PCR以偵測組織中之遷移CAR T細胞。

為檢查黑素瘤中之抗原特異性免疫反應建立，經由自黑素瘤分離之CAR T細胞的流動式細胞測量術進行讀取分析。進行表面標記

CD3、抗小鼠IgG、CCR10 (或CCR4)、CLA、CD69及HLA-DR之表現型表徵。進行功能性評估以分析CAR T細胞之增殖、Ki67表現及數值化。細胞激素產生藉由在刺激後細胞內細胞激素染色來評估。

為檢查CAR T細胞在腫瘤部位之腫瘤殺死活性，分析腫瘤體積及存活率。

5.6. 實例6：人類皮膚回歸CAR T細胞之產生

T淋巴球自人類PBMC獲得。使用由人類化小鼠抗人類HMW-MAA-scFv及人類協同刺激細胞內結構域及CD3ζ組成之CAR產生CAR T細胞。腸胃道回歸受體經由人類CCR10或CCR4及CLA核酸序列之慢病毒轉導而引入。在T細胞活化期間，用$1,25(OH)_2VD_3$及IL-12進行處理。CAR T細胞之驗證經由表現型表徵進行且功能性評估經由人類CCL27趨化性分析進行，如實例5。

5.7. 實例7：腸胃道腫瘤之治療

個體存在腸胃道腫瘤，例如腺瘤性結腸息肉病。測試個體之腫瘤細胞確定腫瘤細胞表現CEA。自個體獲得T淋巴球，用包含編碼嵌合抗原受體(CAR)之核苷酸序列的慢病毒載體轉染且用包含編碼人類CCR9及/或α4β7核酸序列之核苷酸序列的第二慢病毒載體轉染。T淋巴球在視黃酸存在下使用經CD3+CD28塗佈之珠粒擴增至足夠投與的數目。嵌合受體包含結合於CEA之細胞外抗原結合區；跨膜結構域；來自CD28之細胞內協同刺激結構域；及細胞內CD3ζ結構域。藉由靜脈內輸注經30分鐘投與個體含10^9至10^{10}個T淋巴球之200 mL生理鹽水溶液。再評定個體之腸胃道腫瘤階段且擴展至淋巴結，在投與後30、60及90天進行活檢腸胃道組織之組織學分析。

5.8. 實例8：黑素瘤之治療

個體存在黑素瘤。測試個體之腫瘤細胞確定腫瘤細胞表現HMW-MAA。自個體獲得T淋巴球，用包含編碼嵌合抗原受體(CAR)之核苷酸序列的慢病毒載體轉染且用包含編碼人類CCR10 (或CCR4)及CLA核酸序列之核苷酸序列的第二慢病毒載體轉染。T淋巴球在$1,25(OH)_2VD_3$及IL-12存在下使用經CD3+CD28塗佈之珠粒擴增至足夠投與的數目。嵌合受體包含結合於HMW-MAA之細胞外抗原結合區；跨膜結構域；來自CD28之細胞內協同刺激結構域；及細胞內CD3ζ結構域。藉由靜脈內輸注經30分鐘投與個體含10^9至10^{10}個T淋巴球之200 mL生理鹽水溶液。再評定個體之黑素瘤階段且擴展至淋巴結，在投與後30、60及90天進行活檢皮膚組織之組織學分析。

等效物

本發明之範疇不受本文所描述之特定實施例限制。實際上，本文提供之標的物的各種修改，除所述彼等修改之外，將由以上描述而變得對熟習此項技術者顯而易見。此類修飾意欲屬於隨附申請專利範圍之範疇內。

本文列舉各種公開案、專利及專利申請案，其揭示內容以全文引用的方式併入。

本發明之T淋巴球適用於本文所揭示之方法。

【序列表】

<110> 美商安瑟吉納西斯公司(ANTHROGENESIS CORPORATION)

<120> 經改造以回歸至淋巴結B細胞區、皮膚或腸胃道之CAR-T淋巴球

<150> US 62/036,447
<151> 2014-08-12

<160> 26

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
<211> 2919
<212> DNA
<213> 智人

<220>
<223> 編碼人類CXCR5之例示性核酸序列

<300>
<308> NM_001716.4
<309> 2015-03-15
<313> (1)..(2919)

<400> 1
aaaaaaaaaa agtgatgagt tgtgaggcag gtcgcggccc tactgcctca ggagacgatg 60

cgcagctcat ttgcttaaat ttgcagctga cggctgccac ctctctagag gcacctggcg 120

gggagcctct caacataaga cagtgaccag tctggtgact cacagccggc acagccatga 180

actacccgct aacgctggaa atggacctcg agaacctgga ggacctgttc tgggaactgg 240

acagattgga caactataac gacacctccc tggtggaaaa tcatctctgc cctgccacag 300

aggggcccct catggcctcc ttcaaggccg tgttcgtgcc cgtggcctac agcctcatct 360

tcctcctggg cgtgatcggc aacgtcctgg tgctggtgat cctggagcgg caccggcaga 420

cacgcagttc cacggagacc ttcctgttcc acctggccgt ggccgacctc ctgctggtct 480

tcatcttgcc ctttgccgtg gccgagggct ctgtgggctg ggtcctgggg accttcctct 540

gcaaaactgt gattgccctg cacaaagtca acttctactg cagcagcctg ctcctggcct 600

gcatcgccgt ggaccgctac ctggccattg tccacgccgt ccatgcctac cgccaccgcc 660

gcctcctctc catccacatc acctgtggga ccatctggct ggtgggcttc ctccttgcct 720

tgccagagat tctcttcgcc aaagtcagcc aaggccatca caacaactcc ctgccacgtt 780

gcaccttctc ccaagagaac caagcagaaa cgcatgcctg gttcacctcc cgattcctct 840

accatgtggc gggattcctg ctgcccatgc tggtgatggg ctggtgctac gtgggggtag 900

tgcacaggtt gcgccaggcc cagcggcgcc ctcagcggca gaaggcagtc agggtggcca 960

tcctggtgac aagcatcttc ttcctctgct ggtcacccta ccacatcgtc atcttcctgg 1020

acaccctggc gaggctgaag gccgtggaca atacctgcaa gctgaatggc tctctccccg 1080

tggccatcac catgtgtgag ttcctgggcc tggcccactg ctgcctcaac cccatgctct 1140

acactttcgc cggcgtgaag ttccgcagtg acctgtcgcg gctcctgacg aagctgggct 1200

gtaccggccc tgcctccctg tgccagctct tccctagctg gcgcaggagc agtctctctg 1260

agtcagagaa tgccacctct ctcaccacgt tctaggtccc agtgtccccc tttattgctg 1320

cttttccttg gggcaggcag tgatgctgga tgctccttcc aacaggagct gggatcctaa 1380

gggctcaccg tggctaagag tgtcctagga gtatcctcat ttggggtagc tagaggaacc 1440

aacccccatt tctagaacat ccctgccagc tcttctgccg gccctggggc taggctggag 1500

cccagggagc ggaaagcagc tcaaaggcac agtgaaggct gtccttaccc atctgcaccc 1560

ccctgggctg agagaacctc acgcacctcc catcctaatc atccaatgct caagaaacaa 1620

cttctacttc tgcccttgcc aacggagagc gcctgccccc cccagaacac actccatcag 1680

cttaggggct gctgacctcc acagcttccc ctctctcctc ctgcccacct gtcaaacaaa 1740

gccagaagct gagcaccagg ggatgagtgg aggttaaggc tgaggaaagg ccagctggca 1800

gcagagtgtg gccttcggac aactcagtcc ctaaaaacac agacattctg ccaggccccc 1860

aagcctgcag tcatcttgac caagcaggaa gctcagactg gttgagttca ggtagctgcc 1920

cctggctctg accgaaacag cgctgggtcc accccatgtc accggatcct gggtggtctg 1980

caggcagggc tgactctagg tgcccttgga ggccagccag tgacctgagg aagcgtgaag 2040

gccgagaagc aagaaagaaa cccgacagag ggaagaaaag agctttcttc ccgaacccca 2100

aggagggaga tggatcaatc aaacccggcg gtcccctccg ccaggcgaga tggggtgggg 2160

tggagaactc ctagggtggc tgggtccagg ggatgggagg ttgtgggcat tgatggggaa 2220

ggaggctggc ttgtcccctc ctcactccct tcccataagc tatagacccg aggaaactca 2280

gagtcggaac ggagaaaggt ggactggaag gggcccgtgg gagtcatctc aaccatcccc 2340

tccgtggcat caccttaggc agggaagtgt aagaaacaca ctgaggcagg gaagtcccca 2400

ggccccagga agccgtgccc tgcccccgtg aggatgtcac tcagatggaa ccgcaggaag 2460

ctgctccgtg cttgtttgct cacctggggt gtgggaggcc cgtccggcag ttctgggtgc 2520

tccctaccac ctccccagcc tttgatcagg tggggagtca gggacccctg cccttgtccc 2580

actcaagcca agcagccaag ctccttggga ggccccactg gggaaataac agctgtggct 2640

cacgtgagag tgtcttcacg gcaggacaac gaggaagccc taagacgtcc ctttttctc 2700

tgagtatctc ctcgcaagct gggtaatcga tgggggagtc tgaagcagat gcaaagaggc 2760

aagaggctgg attttgaatt ttctttttaa taaaaaggca cctataaaac aggtcaatac 2820

agtacaggca gcacagagac ccccggaaca agcctaaaaa ttgtttcaaa ataaaaacca 2880

agaagatgtc ttcacatatt gtaaaaaaaa aaaaaaaaa 2919

<210> 2
<211> 2896
<212> DNA
<213> 智人

<220>
<223> 編碼人類CXCR5之例示性核酸序列

<300>
<308> NM_032966.2
<309> 2014-05-03
<313> (1)..(2896)

<400> 2
ccactctaag gaatgcggtc cctttgacag gcgaaaaact gaagttggaa aagacaaagt 60

gatttgttca aaattgaaat ttgaaacttg acatttggtc agtgggccct atgtaggaaa 120

aaacctccaa gagagctagg gttcctctca gagaggaaag acaggtcctt aggtcctcac 180

cctcccgtct ccttgcccct gcagttctgg gaactggaca gattggacaa ctataacgac 240

acctccctgg tggaaaatca tctctgccct gccacagagg ggcccctcat ggcctccttc 300

aaggccgtgt tcgtgcccgt ggcctacagc ctcatcttcc tcctgggcgt gatcggcaac 360

gtcctggtgc tggtgatcct ggagcggcac cggcagacac gcagttccac ggagaccttc 420

ctgttccacc tggccgtggc cgacctcctg ctggtcttca tcttgccctt tgccgtggcc 480

gagggctctg tgggctgggt cctggggacc ttcctctgca aaactgtgat tgccctgcac 540

aaagtcaact tctactgcag cagcctgctc ctggcctgca tcgccgtgga ccgctacctg 600

gccattgtcc acgccgtcca tgcctaccgc caccgccgcc tcctctccat ccacatcacc 660

tgtgggacca tctggctggt gggcttcctc cttgccttgc cagagattct cttcgccaaa 720

gtcagccaag gccatcacaa caactccctg ccacgttgca ccttctccca agagaaccaa 780

gcagaaacgc atgcctggtt cacctcccga ttcctctacc atgtggcggg attcctgctg 840

cccatgctgg tgatgggctg gtgctacgtg ggggtagtgc acaggttgcg ccaggcccag 900

cggcgccctc agcggcagaa ggcagtcagg gtggccatcc tggtgacaag catcttcttc 960

ctctgctggt caccctacca catcgtcatc ttcctggaca ccctggcgag gctgaaggcc 1020

gtggacaata cctgcaagct gaatggctct ctccccgtgg ccatcaccat gtgtgagttc 1080

ctgggcctgg cccactgctg cctcaacccc atgctctaca ctttcgccgg cgtgaagttc 1140

cgcagtgacc tgtcgcggct cctgacgaag ctgggctgta ccggccctgc ctccctgtgc 1200

cagctcttcc ctagctggcg caggagcagt ctctctgagt cagagaatgc cacctctctc 1260

accacgttct aggtcccagt gtccccttt attgctgctt ttccttgggg caggcagtga 1320

tgctggatgc tccttccaac aggagctggg atcctaaggg ctcaccgtgg ctaagagtgt 1380

cctaggagta tcctcatttg gggtagctag aggaaccaac ccccatttct agaacatccc 1440

tgccagctct tctgccggcc ctggggctag gctggagccc agggagcgga aagcagctca 1500

aaggcacagt gaaggctgtc cttacccatc tgcacccccc tgggctgaga gaacctcacg 1560

cacctcccat cctaatcatc caatgctcaa gaaacaactt ctacttctgc ccttgccaac 1620

ggagagcgcc tgcccctccc agaacacact ccatcagctt aggggctgct gacctccaca 1680

gcttcccctc tctcctcctg cccacctgtc aaacaaagcc agaagctgag caccagggga 1740

tgagtggagg ttaaggctga ggaaaggcca gctggcagca gagtgtggcc ttcggacaac 1800

tcagtcccta aaaacacaga cattctgcca ggcccccaag cctgcagtca tcttgaccaa 1860

gcaggaagct cagactggtt gagttcaggt agctgccccc ggctctgacc gaaacagcgc 1920

tgggtccacc ccatgtcacc ggatcctggg tggtctgcag gcagggctga ctctaggtgc 1980

ccttggaggc cagccagtga cctgaggaag cgtgaaggcc gagaagcaag aaagaaaccc 2040

gacagaggga agaaaagagc tttcttcccg aaccccaagg agggagatgg atcaatcaaa 2100

cccggcggtc ccctccgcca ggcgagatgg ggtggggtgg agaactccta gggtggctgg 2160

gtccaggggа tgggaggttg tgggcattga tggggaagga ggctggcttg tcccctcctc 2220

actcccttcc cataagctat agacccgagg aaactcagag tcggaacgga gaaaggtgga 2280

ctggaagggg cccgtgggag tcatctcaac catcccctcc gtggcatcac cttaggcagg 2340

gaagtgtaag aaacacactg aggcagggaa gtccccaggc cccaggaagc cgtgccctgc 2400

ccccgtgagg atgtcactca gatggaaccg caggaagctg ctccgtgctt gtttgctcac 2460

ctggggtgtg ggaggcccgt ccggcagttc tgggtgctcc ctaccacctc cccagccttt 2520

gatcaggtgg ggagtcaggg acccctgccc ttgtcccact caagccaagc agccaagctc 2580

cttgggaggc cccactgggg aaataacagc tgtggctcac gtgagagtgt cttcacggca 2640

ggacaacgag gaagccctaa gacgtccctt ttttctctga gtatctcctc gcaagctggg 2700

taatcgatgg gggagtctga agcagatgca aagaggcaag aggctggatt ttgaattttc 2760

tttttaataa aaaggcacct ataaaacagg tcaatacagt acaggcagca cagagacccc 2820

cggaacaagc ctaaaaattg tttcaaaata aaaaccaaga agatgtcttc acatattgta 2880

aaaaaaaaaa aaaaaa 2896

<210> 3
<211> 327
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 人類CXCR5前驅體之例示性胺基酸序列

<300>
<308> NP_116743.1

<309> 2014-05-03
<313> (1)..(327)

<400> 3

```
Met Ala Ser Phe Lys Ala Val Phe Val Pro Val Ala Tyr Ser Leu Ile
1               5                  10                  15

Phe Leu Leu Gly Val Ile Gly Asn Val Leu Val Leu Val Ile Leu Glu
            20                  25                  30

Arg His Arg Gln Thr Arg Ser Ser Thr Glu Thr Phe Leu Phe His Leu
        35                  40                  45

Ala Val Ala Asp Leu Leu Leu Val Phe Ile Leu Pro Phe Ala Val Ala
    50                  55                  60

Glu Gly Ser Val Gly Trp Val Leu Gly Thr Phe Leu Cys Lys Thr Val
65                  70                  75                  80

Ile Ala Leu His Lys Val Asn Phe Tyr Cys Ser Ser Leu Leu Leu Ala
                85                  90                  95

Cys Ile Ala Val Asp Arg Tyr Leu Ala Ile Val His Ala Val His Ala
            100                 105                 110

Tyr Arg His Arg Arg Leu Leu Ser Ile His Ile Thr Cys Gly Thr Ile
        115                 120                 125

Trp Leu Val Gly Phe Leu Leu Ala Leu Pro Glu Ile Leu Phe Ala Lys
    130                 135                 140

Val Ser Gln Gly His His Asn Asn Ser Leu Pro Arg Cys Thr Phe Ser
145                 150                 155                 160

Gln Glu Asn Gln Ala Glu Thr His Ala Trp Phe Thr Ser Arg Phe Leu
                165                 170                 175

Tyr His Val Ala Gly Phe Leu Leu Pro Met Leu Val Met Gly Trp Cys
```

180 185 190

Tyr Val Gly Val Val His Arg Leu Arg Gln Ala Gln Arg Arg Pro Gln
195 200 205

Arg Gln Lys Ala Val Arg Val Ala Ile Leu Val Thr Ser Ile Phe Phe
210 215 220

Leu Cys Trp Ser Pro Tyr His Ile Val Ile Phe Leu Asp Thr Leu Ala
225 230 235 240

Arg Leu Lys Ala Val Asp Asn Thr Cys Lys Leu Asn Gly Ser Leu Pro
245 250 255

Val Ala Ile Thr Met Cys Glu Phe Leu Gly Leu Ala His Cys Cys Leu
260 265 270

Asn Pro Met Leu Tyr Thr Phe Ala Gly Val Lys Phe Arg Ser Asp Leu
275 280 285

Ser Arg Leu Leu Thr Lys Leu Gly Cys Thr Gly Pro Ala Ser Leu Cys
290 295 300

Gln Leu Phe Pro Ser Trp Arg Arg Ser Ser Leu Ser Glu Ser Glu Asn
305 310 315 320

Ala Thr Ser Leu Thr Thr Phe
325

<210> 4
<211> 372
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 人類CXCR5前驅體之例示性胺基酸序列

<300>
<308> NP_001707.1
<309> 2015-03-15

<313> (1)..(372)

<400> 4

```
Met Asn Tyr Pro Leu Thr Leu Glu Met Asp Leu Glu Asn Leu Glu Asp
1               5                  10                  15

Leu Phe Trp Glu Leu Asp Arg Leu Asp Asn Tyr Asn Asp Thr Ser Leu
            20                  25                  30

Val Glu Asn His Leu Cys Pro Ala Thr Glu Gly Pro Leu Met Ala Ser
        35                  40                  45

Phe Lys Ala Val Phe Val Pro Val Ala Tyr Ser Leu Ile Phe Leu Leu
    50                  55                  60

Gly Val Ile Gly Asn Val Leu Val Leu Val Ile Leu Glu Arg His Arg
65                  70                  75                  80

Gln Thr Arg Ser Ser Thr Glu Thr Phe Leu Phe His Leu Ala Val Ala
                85                  90                  95

Asp Leu Leu Leu Val Phe Ile Leu Pro Phe Ala Val Ala Glu Gly Ser
            100                 105                 110

Val Gly Trp Val Leu Gly Thr Phe Leu Cys Lys Thr Val Ile Ala Leu
        115                 120                 125

His Lys Val Asn Phe Tyr Cys Ser Ser Leu Leu Leu Ala Cys Ile Ala
    130                 135                 140

Val Asp Arg Tyr Leu Ala Ile Val His Ala Val His Ala Tyr Arg His
145                 150                 155                 160

Arg Arg Leu Leu Ser Ile His Ile Thr Cys Gly Thr Ile Trp Leu Val
                165                 170                 175

Gly Phe Leu Leu Ala Leu Pro Glu Ile Leu Phe Ala Lys Val Ser Gln
            180                 185                 190
```

Gly His His Asn Asn Ser Leu Pro Arg Cys Thr Phe Ser Gln Glu Asn
195 200 205

Gln Ala Glu Thr His Ala Trp Phe Thr Ser Arg Phe Leu Tyr His Val
210 215 220

Ala Gly Phe Leu Leu Pro Met Leu Val Met Gly Trp Cys Tyr Val Gly
225 230 235 240

Val Val His Arg Leu Arg Gln Ala Gln Arg Arg Pro Gln Arg Gln Lys
245 250 255

Ala Val Arg Val Ala Ile Leu Val Thr Ser Ile Phe Phe Leu Cys Trp
260 265 270

Ser Pro Tyr His Ile Val Ile Phe Leu Asp Thr Leu Ala Arg Leu Lys
275 280 285

Ala Val Asp Asn Thr Cys Lys Leu Asn Gly Ser Leu Pro Val Ala Ile
290 295 300

Thr Met Cys Glu Phe Leu Gly Leu Ala His Cys Cys Leu Asn Pro Met
305 310 315 320

Leu Tyr Thr Phe Ala Gly Val Lys Phe Arg Ser Asp Leu Ser Arg Leu
325 330 335

Leu Thr Lys Leu Gly Cys Thr Gly Pro Ala Ser Leu Cys Gln Leu Phe
340 345 350

Pro Ser Trp Arg Arg Ser Ser Leu Ser Glu Ser Glu Asn Ala Thr Ser
355 360 365

Leu Thr Thr Phe
370

<210> 5
<211> 2567
<212> DNA
<213> 智人

<220>
<223> 編碼人類CCR9之例示性核酸序列

<300>
<308> NM_031200.2
<309> 2015-03-15
<313> (1)..(2567)

<400> 5
gcttcctttc tcgtgttgtt atcgggtagc tgcctgctca gaacccacaa agcctgcccc 60

tcatcccagg cagagagcaa cccagctctt tccccagaca ctgagagctg gtggtgcctg 120

ctgtcccagg gagagttgca tcgccctcca cagagcaggc ttgcatctga ctgacccacc 180

atgacaccca cagacttcac aagccctatt cctaacatgg ctgatgacta tggctctgaa 240

tccacatctt ccatggaaga ctacgttaac ttcaacttca ctgacttcta ctgtgagaaa 300

aacaatgtca ggcagtttgc gagccatttc ctcccaccct tgtactggct cgtgttcatc 360

gtgggtgcct tgggcaacag tcttgttatc cttgtctact ggtactgcac aagagtgaag 420

accatgaccg acatgttcct tttgaatttg gcaattgctg acctcctctt tcttgtcact 480

cttcccttct gggccattgc tgctgctgac cagtggaagt tccagacctt catgtgcaag 540

gtggtcaaca gcatgtacaa gatgaacttc tacagctgtg tgttgctgat catgtgcatc 600

agcgtggaca ggtacattgc cattgcccag gccatgagag cacatacttg gagggagaaa 660

aggcttttgt acagcaaaat ggtttgcttt accatctggg tattggcagc tgctctctgc 720

atcccagaaa tcttatacag ccaaatcaag gaggaatccg gcattgctat ctgcaccatg 780

gtttacccta gcgatgagag caccaaactg aagtcagctg tcttgaccct gaaggtcatt 840

ctggggttct tccttccctt cgtggtcatg gcttgctgct ataccatcat cattcacacc 900

ctgatacaag ccaagaagtc ttccaagcac aaagccctaa aagtgaccat cactgtcctg 960

accgtctttg tcttgtctca gtttccctac aactgcattt tgttggtgca gaccattgac 1020

gcctatgcca tgttcatctc caactgtgcc gtttccacca acattgacat ctgcttccag 1080

gtcacccaga ccatcgcctt cttccacagt tgcctgaacc ctgttctcta tgtttttgtg 1140

ggtgagagat tccgccggga tctcgtgaaa accctgaaga acttgggttg catcagccag 1200

gcccagtggg tttcatttac aaggagagag ggaagcttga agctgtcgtc tatgttgctg 1260

gagacaacct caggagcact ctccctctga ggggtcttct ctgaggtgca tggttctttt 1320

ggaagaaatg agaaatacag aaacagtttc cccactgatg ggaccagaga gagtgaaaga 1380

gaaaagaaaa ctcagaaagg gatgaatctg aactatatga ttacttgtag tcagaatttg 1440

ccaaagcaaa tatttcaaaa tcaactgact agtgcaggag gctgttgatt ggctcttgac 1500

tgtgatgccc gcaattctca aaggaggact aaggaccggc actgtggagc accctggctt 1560

tgccactcgc cggagcatca atgccgctgc ctctggagga gcccttggat tttctccatg 1620

cactgtgaac ttctgtggct tcagttctca tgctgcctct tccaaaaggg gacacagaag 1680

cactggctgc tgctacagac cgcaaaagca gaaagtttcg tgaaaatgtc catctttggg 1740

aaattttcta ccctgctctt gagcctgata acccatgcca ggtcttatag attcctgatc 1800

tagaaccttt ccaggcaatc tcagacctaa tttccttctg ttctccttgt tctgttctgg 1860

gccagtgaag gtccttgttc tgattttgaa acgatctgca ggtcttgcca gtgaacccct 1920

ggacaactga ccacacccac aaggcatcca aagtctgttg gcttccaatc catttctgtg 1980

tcctgctgga ggttttaacc tagacaagga ttccgcttat tccttggtat ggtgacagtg 2040

tctctccatg gcctgagcag ggagattata acagctgggt tcgcaggagc cagccttggc 2100

cctgttgtag gcttgttctg ttgagtggca cttgctttgg gtccaccgtc tgtctgctcc 2160

ctagaaaatg ggctggttct tttggccctc ttctttctga ggcccacttt attctgagga 2220

atacagtgag cagatatggg cagcagccag gtagggcaaa ggggtgaagc gcaggccttg 2280

ctggaaggct atttacttcc atgcttctcc ttttcttact ctatagtggc aacattttaa 2340

aagcttttaa cttagagatt aggctgaaaa aaataagtaa tggaattcac ctttgcatct 2400

tttgtgtctt tcttatcatg atttggcaaa atgcatcacc tttgaaaata tttcacatat 2460

tggaaaagtg ctttttaatg tgtatatgaa gcattaatta cttgtcactt tctttaccct 2520

gtctcaatat tttaagtgtg tgcaattaaa gatcaaatag atacatt 2567

<210> 6
<211> 2653
<212> DNA
<213> 智人

<220>
<223> 編碼人類CCR9之例示性核酸序列

<300>
<308> NM001256369.1
<309> 2015-03-15
<313> (1)..(2653)

<400> 6
gcttcctttc tcgtgttgtt atcgggtagc tgcctgctca gaacccacaa agcctgcccc 60

tcatcccagg cagagagcaa cccagctctt tccccagaca ctgagagctg gtggtgcctg 120

ctgtcccagg gagagttgca tcgccctcca cagagcaggc ttgcatctga ctgacccacc 180

atgacaccca cagacttcac atctcctcca ggccccgctc cagatcacct tccctcgctg 240

gcccaggaat ccatctcctt ccaggacctt agcccaggac taacacaagc cctattccta 300

acatggctga tgactatggc tctgaatcca catcttccat ggaagactac gttaacttca 360

acttcactga cttctactgt gagaaaaaca atgtcaggca gtttgcgagc catttcctcc 420

caccettgta ctggctcgtg ttcatcgtgg gtgccttggg caacagtctt gttatccttg 480

tctactggta ctgcacaaga gtgaagacca tgaccgacat gttccttttg aatttggcaa 540

ttgctgacct cctctttctt gtcactcttc ccttctgggc cattgctgct gctgaccagt 600

ggaagttcca gaccttcatg tgcaaggtgg tcaacagcat gtacaagatg aacttctaca 660

gctgtgtgtt gctgatcatg tgcatcagcg tggacaggta cattgccatt gcccaggcca 720

tgagagcaca tacttggagg gagaaaaggc ttttgtacag caaaatggtt tgctttacca 780

tctgggtatt ggcagctgct ctctgcatcc cagaaatctt atacagccaa atcaaggagg 840

aatccggcat tgctatctgc accatggttt accctagcga tgagagcacc aaactgaagt 900

cagctgtctt gaccctgaag gtcattctgg ggttcttcct tcccttcgtg gtcatggctt 960

gctgctatac catcatcatt cacaccctga tacaagccaa gaagtcttcc aagcacaaag 1020

ccctaaaagt gaccatcact gtcctgaccg tctttgtctt gtctcagttt ccctacaact 1080

gcattttgtt ggtgcagacc attgacgcct atgccatgtt catctccaac tgtgccgttt 1140

ccaccaacat tgacatctgc ttccaggtca cccagaccat cgccttcttc cacagttgcc 1200

tgaaccctgt tctctatgtt tttgtgggtg agagattccg ccgggatctc gtgaaaaccc 1260

tgaagaactt gggttgcatc agccaggccc agtgggtttc atttacaagg agagagggaa 1320

gcttgaagct gtcgtctatg ttgctggaga caacctcagg agcactctcc ctctgagggg 1380

tcttctctga ggtgcatggt tcttttggaa gaaatgagaa atacagaaac agtttcccca 1440

ctgatgggac cagagagagt gaaagagaaa agaaaactca gaaagggatg aatctgaact 1500

atatgattac ttgtagtcag aatttgccaa agcaaatatt tcaaaatcaa ctgactagtg 1560

caggaggctg ttgattggct cttgactgtg atgcccgcaa ttctcaaagg aggactaagg 1620

accggcactg tggagcaccc tggctttgcc actcgccgga gcatcaatgc cgctgcctct 1680

ggaggagccc ttggattttc tccatgcact gtgaacttct gtggcttcag ttctcatgct 1740

gcctcttcca aaaggggaca cagaagcact ggctgctgct acagaccgca aaagcagaaa 1800

gtttcgtgaa aatgtccatc tttgggaaat tttctaccct gctcttgagc ctgataaccc 1860

atgccaggtc ttatagattc ctgatctaga acctttccag gcaatctcag acctaatttc 1920

cttctgttct ccttgttctg ttctgggcca gtgaaggtcc ttgttctgat tttgaaacga 1980

tctgcaggtc ttgccagtga acccctggac aactgaccac acccacaagg catccaaagt 2040

ctgttggctt ccaatccatt tctgtgtcct gctggaggtt ttaacctaga caaggattcc 2100

gcttattcct tggtatggtg acagtgtctc tccatggcct gagcagggag attataacag 2160

ctgggttcgc aggagccagc cttggccctg ttgtaggctt gttctgttga gtggcacttg 2220

ctttgggtcc accgtctgtc tgctccctag aaaatgggct ggttcttttg gccctcttct 2280

ttctgaggcc cactttattc tgaggaatac agtgagcaga tatgggcagc agccaggtag 2340

ggcaaagggg tgaagcgcag gccttgctgg aaggctattt acttccatgc ttctcctttt 2400

cttactctat agtggcaaca ttttaaaagc ttttaactta gagattaggc tgaaaaaaat 2460

aagtaatgga attcaccttt gcatcttttg tgtctttctt atcatgattt ggcaaaatgc 2520

atcacctttg aaaatatttc acatattgga aaagtgcttt ttaatgtgta tatgaagcat 2580

taattacttg tcactttctt taccctgtct caatatttta agtgtgtgca attaaagatc 2640

aaatagatac att 2653

<210> 7
<211> 369
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 人類CCR9前驅體之例示性胺基酸序列

<300>
<308> NP_112477.1
<309> 2015-03-15
<313> (1)..(369)

<400> 7

Met Thr Pro Thr Asp Phe Thr Ser Pro Ile Pro Asn Met Ala Asp Asp
1 5 10 15

Tyr Gly Ser Glu Ser Thr Ser Ser Met Glu Asp Tyr Val Asn Phe Asn
20 25 30

Phe Thr Asp Phe Tyr Cys Glu Lys Asn Asn Val Arg Gln Phe Ala Ser
35 40 45

His Phe Leu Pro Pro Leu Tyr Trp Leu Val Phe Ile Val Gly Ala Leu
50 55 60

Gly Asn Ser Leu Val Ile Leu Val Tyr Trp Tyr Cys Thr Arg Val Lys
65 70 75 80

Thr Met Thr Asp Met Phe Leu Leu Asn Leu Ala Ile Ala Asp Leu Leu
85 90 95

Phe Leu Val Thr Leu Pro Phe Trp Ala Ile Ala Ala Ala Asp Gln Trp
100 105 110

Lys Phe Gln Thr Phe Met Cys Lys Val Val Asn Ser Met Tyr Lys Met

115 120 125

Asn Phe Tyr Ser Cys Val Leu Leu Ile Met Cys Ile Ser Val Asp Arg
130 135 140

Tyr Ile Ala Ile Ala Gln Ala Met Arg Ala His Thr Trp Arg Glu Lys
145 150 155 160

Arg Leu Leu Tyr Ser Lys Met Val Cys Phe Thr Ile Trp Val Leu Ala
165 170 175

Ala Ala Leu Cys Ile Pro Glu Ile Leu Tyr Ser Gln Ile Lys Glu Glu
180 185 190

Ser Gly Ile Ala Ile Cys Thr Met Val Tyr Pro Ser Asp Glu Ser Thr
195 200 205

Lys Leu Lys Ser Ala Val Leu Thr Leu Lys Val Ile Leu Gly Phe Phe
210 215 220

Leu Pro Phe Val Val Met Ala Cys Cys Tyr Thr Ile Ile Ile His Thr
225 230 235 240

Leu Ile Gln Ala Lys Lys Ser Ser Lys His Lys Ala Leu Lys Val Thr
245 250 255

Ile Thr Val Leu Thr Val Phe Val Leu Ser Gln Phe Pro Tyr Asn Cys
260 265 270

Ile Leu Leu Val Gln Thr Ile Asp Ala Tyr Ala Met Phe Ile Ser Asn
275 280 285

Cys Ala Val Ser Thr Asn Ile Asp Ile Cys Phe Gln Val Thr Gln Thr
290 295 300

Ile Ala Phe Phe His Ser Cys Leu Asn Pro Val Leu Tyr Val Phe Val
305 310 315 320

Gly Glu Arg Phe Arg Arg Asp Leu Val Lys Thr Leu Lys Asn Leu Gly
325 330 335

Cys Ile Ser Gln Ala Gln Trp Val Ser Phe Thr Arg Arg Glu Gly Ser
340 345 350

Leu Lys Leu Ser Ser Met Leu Leu Glu Thr Thr Ser Gly Ala Leu Ser
355 360 365

Leu

<210> 8
<211> 357
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 人類CCR9前驅體之例示性胺基酸序列

<300>
<308> NP_001243298.1
<309> 2015-03-15
<313> (1)..(357)

<400> 8

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

Val Asn Phe Asn Phe Thr Asp Phe Tyr Cys Glu Lys Asn Asn Val Arg
20 25 30

Gln Phe Ala Ser His Phe Leu Pro Pro Leu Tyr Trp Leu Val Phe Ile
35 40 45

Val Gly Ala Leu Gly Asn Ser Leu Val Ile Leu Val Tyr Trp Tyr Cys
50 55 60

Thr Arg Val Lys Thr Met Thr Asp Met Phe Leu Leu Asn Leu Ala Ile
65 70 75 80

Ala Asp Leu Leu Phe Leu Val Thr Leu Pro Phe Trp Ala Ile Ala Ala
85 90 95

Ala Asp Gln Trp Lys Phe Gln Thr Phe Met Cys Lys Val Val Asn Ser
100 105 110

Met Tyr Lys Met Asn Phe Tyr Ser Cys Val Leu Leu Ile Met Cys Ile
115 120 125

Ser Val Asp Arg Tyr Ile Ala Ile Ala Gln Ala Met Arg Ala His Thr
130 135 140

Trp Arg Glu Lys Arg Leu Leu Tyr Ser Lys Met Val Cys Phe Thr Ile
145 150 155 160

Trp Val Leu Ala Ala Ala Leu Cys Ile Pro Glu Ile Leu Tyr Ser Gln
165 170 175

Ile Lys Glu Glu Ser Gly Ile Ala Ile Cys Thr Met Val Tyr Pro Ser
180 185 190

Asp Glu Ser Thr Lys Leu Lys Ser Ala Val Leu Thr Leu Lys Val Ile
195 200 205

Leu Gly Phe Phe Leu Pro Phe Val Val Met Ala Cys Cys Tyr Thr Ile
210 215 220

Ile Ile His Thr Leu Ile Gln Ala Lys Lys Ser Ser Lys His Lys Ala
225 230 235 240

Leu Lys Val Thr Ile Thr Val Leu Thr Val Phe Val Leu Ser Gln Phe
245 250 255

Pro Tyr Asn Cys Ile Leu Leu Val Gln Thr Ile Asp Ala Tyr Ala Met
260 265 270

Phe Ile Ser Asn Cys Ala Val Ser Thr Asn Ile Asp Ile Cys Phe Gln
275 280 285

Val Thr Gln Thr Ile Ala Phe Phe His Ser Cys Leu Asn Pro Val Leu
290 295 300

Tyr Val Phe Val Gly Glu Arg Phe Arg Arg Asp Leu Val Lys Thr Leu
305 310 315 320

Lys Asn Leu Gly Cys Ile Ser Gln Ala Gln Trp Val Ser Phe Thr Arg
325 330 335

Arg Glu Gly Ser Leu Lys Leu Ser Ser Met Leu Leu Glu Thr Thr Ser
340 345 350

Gly Ala Leu Ser Leu
355

<210> 9
<211> 6082
<212> DNA
<213> 智人

<220>
<223> 編碼人類α-4之例示性核酸序列

<300>
<308> NM_000885.4
<309> 2015-03-15
<313> (1)..(6082)

<400> 9
ataacgtctt tgtcactaaa atgttcccca ggggccttcg gcgagtcttt ttgtttggtt 60

ttttgttttt aatctgtggc tcttgataat ttatctagtg gttgcctaca cctgaaaaac 120

aagacacagt gtttaactat caacgaaaga actggacggc tccccgccgc agtcccactc 180

cccgagtttg tggctggcat ttgggccacg ccgggctggg cggtcacagc gaggggcgcg 240

cagtttgggg tcacacagct ccgcttctag gccccaacca ccgttaaaag gggaagcccg 300

tgccccatca ggtccgctct tgctgagccc agagccatcc cgcgctctgc gggctgggag 360

gcccgggcca ggacgcgagt cctgcgcagc cgaggttccc cagcgccccc tgcagccgcg 420

cgtaggcaga gacggagccc ggccctgcgc ctccgcacca cgcccgggac cccacccagc 480

ggcccgtacc cggagaagca gcgcgagcac ccgaagctcc cggctggcgg cagaaaccgg 540

gagtggggcc gggcgagtgc gcggcatccc aggccggccc gaacgctccg cccgcggtgg 600

gccgacttcc cctcctcttc cctctctcct tcctttagcc cgctggcgcc ggacacgctg 660

cgcctcatct cttggggcgt tcttccccgt tggccaaccg tcgcatcccg tgcaactttg 720

gggtagtggc cgtttagtgt tgaatgttcc ccaccgagag cgcatggctt gggaagcgag 780

gcgcgaaccc ggcccccgaa gggccgccgt ccgggagacg gtgatgctgt tgctgtgcct 840

gggggtcccg accggccgcc cctacaacgt ggacactgag agcgcgctgc tttaccaggg 900

cccccacaac acgctgttcg gctactcggt cgtgctgcac agccacgggg cgaaccgatg 960

gctcctagtg ggtgcgccca ctgccaactg gctcgccaac gcttcagtga tcaatcccgg 1020

ggcgatttac agatgcagga tcggaaagaa tcccggccag acgtgcgaac agctccagct 1080

gggtagccct aatggagaac cttgtggaaa gacttgtttg gaagagagag acaatcagtg 1140

gttgggggtc acactttcca gacagccagg agaaaatgga tccatcgtga cttgtgggca 1200

tagatggaaa aatatatttt acataaagaa tgaaaataag ctccccactg gtggttgcta 1260

tggagtgccc cctgatttac gaacagaact gagtaaaaga atagctccgt gttatcaaga 1320

ttatgtgaaa aaatttggag aaaatttttgc atcatgtcaa gctggaatat ccagttttta 1380

cacaaaggat ttaattgtga tgggggcccc aggatcatct tactggactg gctctctttt 1440

tgtctacaat ataactacaa ataaatacaa ggctttttta gacaaacaaa atcaagtaaa 1500

atttggaagt tatttaggat attcagtcgg agctggtcat tttcggagcc agcatactac 1560

cgaagtagtc ggaggagctc ctcaacatga gcagattggt aaggcatata tattcagcat 1620

tgatgaaaaa gaactaaata tcttacatga aatgaaaggt aaaaagcttg gatcgtactt 1680

tggagcttct gtctgtgctg tggacctcaa tgcagatggc ttctcagatc tgctcgtggg 1740

agcacccatg cagagcacca tcagagagga aggaagagtg tttgtgtaca tcaactctgg 1800

ctcgggagca gtaatgaatg caatggaaac aaacctcgtt ggaagtgaca aatatgctgc 1860

aagatttggg gaatctatag ttaatcttgg cgacattgac aatgatggct ttgaagatgt 1920

tgctatcgga gctccacaag aagatgactt gcaaggtgct atttatattt acaatggccg 1980

tgcagatggg atctcgtcaa ccttctcaca gagaattgaa ggacttcaga tcagcaaatc 2040

gttaagtatg tttggacagt ctatatcagg acaaattgat gcagataata atggctatgt 2100

agatgtagca gttggtgctt ttcggtctga ttctgctgtc ttgctaagga caagacctgt 2160

agtaattgtt gacgcttctt taagccaccc tgagtcagta aatagaacga aatttgactg 2220

tgttgaaaat ggatggcctt ctgtgtgcat agatctaaca ctttgtttct catataaggg 2280

caaggaagtt ccaggttaca ttgttttgtt ttataacatg agtttggatg tgaacagaaa 2340

ggcagagtct ccaccaagat tctatttctc ttctaatgga acttctgacg tgattacagg 2400

aagcatacag gtgtccagca gagaagctaa ctgtagaaca catcaagcat ttatgcggaa 2460

agatgtgcgg gacatcctca ccccaattca gattgaagct gcttaccacc ttggtcctca 2520

tgtcatcagt aaacgaagta cagaggaatt cccaccactt cagccaattc ttcagcagaa 2580

gaaagaaaaa gacataatga aaaaaacaat aaactttgca aggttttgtg cccatgaaaa 2640

ttgttctgct gatttacagg tttctgcaaa gattgggttt ttgaagcccc atgaaaataa 2700

aacatatctt gctgttggga gtatgaagac attgatgttg aatgtgtcct tgtttaatgc 2760

tggagatgat gcatatgaaa cgactctaca tgtcaaacta cccgtgggtc tttatttcat 2820

taagatttta gagctggaag agaagcaaat aaactgtgaa gtcacagata actctggcgt 2880

ggtacaactt gactgcagta ttggctatat atatgtagat catctctcaa ggatagatat 2940

tagctttctc ctggatgtga gctcactcag cagagcggaa gaggacctca gtatcacagt 3000

gcatgctacc tgtgaaaatg aagaggaaat ggacaatcta aagcacagca gagtgactgt 3060

agcaatacct ttaaaatatg aggttaagct gactgttcat gggtttgtaa acccaacttc 3120

atttgtgtat ggatcaaatg atgaaaatga gcctgaaacg tgcatggtgg agaaaatgaa 3180

cttaactttc catgttatca acactggcaa tagtatggct cccaatgtta gtgtggaaat 3240

aatggtacca aattctttta gcccccaaac tgataagctg ttcaacattt tggatgtcca 3300

gactactact ggagaatgcc actttgaaaa ttatcaaaga gtgtgtgcat tagagcagca 3360

aaagagtgca atgcagacct tgaaaggcat agtccggttc ttgtccaaga ctgataagag 3420

gctattgtac tgcataaaag ctgatccaca ttgtttaaat ttcttgtgta attttgggaa 3480

aatggaaagt ggaaaagaag ccagtgttca tatccaactg gaaggccggc catccatttt 3540

agaaatggat gagacttcag cactcaagtt tgaaataaga gcaacaggtt ttccagagcc 3600

aaatccaaga gtaattgaac taaacaagga tgagaatgtt gcgcatgttc tactggaagg 3660

actacatcat caaagaccca aacgttattt caccatagtg attatttcaa gtagcttgct 3720

acttggactt attgtacttc tgttgatctc atatgttatg tggaaggctg gcttctttaa 3780

aagacaatac aaatctatcc tacaagaaga aaacagaaga gacagttgga gttatatcaa 3840

cagtaaaagc aatgatgatt aaggacttct ttcaaattga gagaatggaa aacagactca 3900

ggttgtagta aagaaattta aaagacactg tttacaagaa aaaatgaatt ttgtttggac 3960

ttcttttact catgatcttg tgacatatta tgtcttcatg caaggggaaa atctcagcaa 4020

tgattactct ttgagataga agaactgcaa aggtaataat acagccaaag ataatctctc 4080

agcttttaaa tgggtagaga aacactaaag cattcaattt attcaagaaa agtaagccct 4140

tgaagatatc ttgaaatgaa agtataactg agttaaatta tactggagaa gtcttagact 4200

tgaaatacta cttaccatat gtgcttgcct cagtaaaatg aaccccactg ggtgggcaga 4260

ggttcatttc aaatacatct ttgatacttg ttcaaaatat gttctttaaa aatataattt 4320

tttagagagc tgttcccaaa ttttctaacg agtggaccat tatcacttta aagcccttta 4380

tttataatac atttcctacg ggctgtgttc caacaaccat tttttttcag cagactatga 4440

atattatagt attataggcc aaactggcaa acttcagact gaacatgtac actggtttga 4500

gcttagtgaa attacttctg gataattatt tttttataat tatggatttc accatctttc 4560

tttctgtata tatacatgtg tttttatgta ggtatatatt taccattctt cctatctatt 4620

cttcctataa cacaccttta tcaagcatac ccaggagtaa tcttcaaatc ttttgttata 4680

ttctgaaaca aaagattgtg agtgttgcac tttacctgat acacgctgat ttagaaaata 4740

cagaaaccat acctcactaa taactttaaa atcaaagctg tgcaaagact agggggccta 4800

tacttcatat gtattatgta ctatgtaaaa tattgactat cacacaacta tttccttgga 4860

tgtaattctt tgttaccctt tacaagtata agtgttacct tacatggaaa cgaagaaaca 4920

aaattcataa atttaaattc ataaatttag ctgaaagata ctgattcaat ttgtatacag 4980

tgaatataaa tgagacgaca gcaaaatttt catgaaatgt aaaatatttt tatagtttgt 5040

tcatactata tgaggttcta ttttaaatga ctttctggat tttaaaaaat ttctttaaat 5100

acaatcattt ttgtaatatt tattttatgc ttatgatcta gataattgca gaatatcatt 5160

ttatctgact ctgccttcat aagagagctg tggccgaatt ttgaacatct gttatagggа 5220

gtgatcaaat tagaaggcaa tgtggaaaaa caattctggg aaagatttct ttatatgaag 5280

tccctgccac tagccagcca tcctaattga tgaaagttat ctgttcacag gcctgcagtg 5340

atggtgagga atgttctgag atttgcgaag gcatttgagt agtgaaatgt aagcacaaaa 5400

cctcctgaac ccagagtgtg tatacacagg aataaacttt atgacattta tgtattttta 5460

aaaaactttg tatcgttata aaaaggctag tcattctttc aggagaacat ctaggatcat 5520

agatgaaaaa tcaagccccg atttagaact gtcttctcca ggatggtctc taaggaaatt 5580

tacatttggt tctttcctac tcagaactac tcagaaacaa ctatatattt caggttatct 5640

gagcacagtg aaagcagagt actatggttg tccaacacag gcctctcaga tacaagggga 5700

acacaattac atattgggct agattttgcc cagttcaaaa tagtatttgt tatcaactta 5760

ctttgttact tgtatcatga attttaaaac cctaccactt taagaagaca gggatgggtt 5820

attctttttt ggcaggtagg ctatataact atgtgatttt gaaatttaac tgctctggat 5880

tagggagcag tgaatcaagg cagacttatg aaatctgtat tatatttgta acagaatata 5940

ggaaatttaa cataattgat gagctcaaat cctgaaaaat gaaagaatcc aaattatttc 6000

agaattatct aggttaaata ttgatgtatt atgatggttg caaagttttt ttgtgtgtcc 6060

aataaacaca ttgtaaaaaa aa 6082

<210> 10
<211> 2878
<212> DNA
<213> 智人

<220>
<223> 編碼人類β-7之例示性核酸序列

<300>
<308> NM_000889.2
<309> 2015-03-15
<313> (1)..(2878)

<400> 10
aaatcttccc caccctgggg agtgtcactt cctcctctgc cgtctcccag atcagtacac 60

aaaggctgct gctgccgcca gaggaaggac tgctctgcac gcacctatgt ggaaactaaa 120

gcccagagag aaagtctgac ttgccccaca gccagtgagt gactgcagca gcaccagaat 180

ctggtctgtt tcctgtttgg ctcttctacc actacggctt gggatctcgg gcatggtggc 240

tttgccaatg gtccttgttt tgctgctggt cctgagcaga ggtgagagtg aattggacgc 300

caagatccca tccacagggg atgccacaga atggcggaat cctcacctgt ccatgctggg 360

gtcctgccag ccagcccccc cctgccagaa gtgcatcctc tcacacccca gctgtgcatg 420

gtgcaagcaa ctgaacttca ccgcgtcggg agaggcggag gcgcggcgct gcgcccgacg 480

agaggagctg ctggctcgag gctgcccgct ggaggagctg gaggagcccc gcggccagca 540

ggaggtgctg caggaccagc cgctcagcca gggcgcccgc ggagagggtg ccacccagct 600

ggcgccgcag cgggtccggg tcacgctgcg gcctggggag ccccagcagc tccaggtccg 660

cttccttcgt gctgagggat acccggtgga cctgtactac cttatggacc tgagctactc 720

catgaaggac gacctggaac gcgtgcgcca gctcgggcac gctctgctgg tccggctgca 780

ggaagtcacc cattctgtgc gcattggttt tggttccttt gtggacaaaa cggtgctgcc 840

ctttgtgagc acagtaccct ccaaactgcg ccacccctgc cccacccggc tggagcgctg 900

ccagtcacca ttcagctttc accatgtgct gtccctgacg ggggacgcac aagccttcga 960

gcgggaggtg gggcgccaga gtgtgtccgg caatctggac tcgcctgaag gtggcttcga 1020

tgccattctg caggctgcac tctgccagga gcagattggc tggagaaatg tgtcccggct 1080

gctggtgttc acttcagacg acacattcca tacagctggg gacgggaagt tgggcggcat 1140

tttcatgccc agtgatgggc actgccactt ggacagcaat ggcctctaca gtcgcagcac 1200

agagtttgac tacccttctg tgggtcaggt agcccaggcc ctctctgcag caaatatcca 1260

gcccatcttt gctgtcacca gtgccgcact gcctgtctac caggagctga gtaaactgat 1320

tcctaagtct gcagttgggg agctgagtga ggactccagc aacgtggtac agctcatcat 1380

ggatgcttat aatagcctgt cttccaccgt gacccttgaa cactcttcac tccctcctgg 1440

ggtccacatt tcttacgaat cccagtgtga gggtcctgag aagagggagg gtaaggctga 1500

ggatcgagga cagtgcaacc acgtccgaat caaccagacg gtgactttct gggtttctct 1560

ccaagccacc cactgcctcc cagagcccca tctcctgagg ctccgggccc ttggcttctc 1620

agaggagctg attgtggagt tgcacacgct gtgtgactgt aattgcagtg acacccagcc 1680

ccaggctccc cactgcagtg atggccaggg acacctacaa tgtggtgtat gcagctgtgc 1740

ccctggccgc ctaggtcggc tctgtgagtg ctctgtggca gagctgtcct ccccagacct 1800

ggaatctggg tgccgggctc ccaatggcac agggcccctg tgcagtggaa agggtcactg 1860

tcaatgtgga cgctgcagct gcagtggaca gagctctggg catctgtgcg agtgtgacga 1920

tgccagctgt gagcgacatg agggcatcct ctgcggaggc tttggtcgct gccaatgtgg 1980

agtatgtcac tgtcatgcca accgcacggg cagagcatgc gaatgcagtg gggacatgga 2040

cagttgcatc agtcccgagg gagggctctg cagtgggcat ggacgctgca aatgcaaccg 2100

ctgccagtgc ttggacggct actatggtgc tctatgcgac caatgcccag gctgcaagac 2160

accatgcgag agacaccggg actgtgcaga gtgtggggcc ttcaggactg gcccactggc 2220

caccaactgc agtacagctt gtgcccatac caatgtgacc ctggccttgg cccctatctt 2280

ggatgatggc tggtgcaaag agcggaccct ggacaaccag ctgttcttct tcttggtgga 2340

ggatgacgcc agaggcacgg tcgtgctcag agtgagaccc caagaaaagg gagcagacca 2400

cacgcaggcc attgtgctgg gctgcgtagg gggcatcgtg gcagtggggc tggggctggt 2460

cctggcttac cggctctcgg tggaaatcta tgaccgccgg gaatacagtc gctttgagaa 2520

ggagcagcaa caactcaact ggaagcagga cagtaatcct ctctacaaaa gtgccatcac 2580

gaccaccatc aatcctcgct ttcaagaggc agacagtccc actctctgaa ggagggaggg 2640

acacttaccc aaggctcttc tccttggagg acagtgggaa ctggagggtg agaggaaggg 2700

tgggtctgta agaccttggt aggggactaa ttcactggcg aggtgcggcc accaccctac 2760

ttcattttca gagtgacacc caagagggct gcttcccatg cctgcaacct tgcatccatc 2820

tgggctaccc cacccaagta tacaataaag tcttacctca gaccacaaaa aaaaaaaa 2878

<210> 11
<211> 1032
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 人類α-4前驅體之例示性胺基酸序列

<300>
<308> NP_000876.3
<309> 2015-03-15
<313> (1)..(1032)

<400> 11

Met Ala Trp Glu Ala Arg Arg Glu Pro Gly Pro Arg Arg Ala Ala Val
1 5 10 15

Arg Glu Thr Val Met Leu Leu Leu Cys Leu Gly Val Pro Thr Gly Arg
20 25 30

Pro Tyr Asn Val Asp Thr Glu Ser Ala Leu Leu Tyr Gln Gly Pro His
35 40 45

Asn Thr Leu Phe Gly Tyr Ser Val Val Leu His Ser His Gly Ala Asn
50 55 60

Arg Trp Leu Leu Val Gly Ala Pro Thr Ala Asn Trp Leu Ala Asn Ala
65 70 75 80

Ser Val Ile Asn Pro Gly Ala Ile Tyr Arg Cys Arg Ile Gly Lys Asn
85 90 95

Pro Gly Gln Thr Cys Glu Gln Leu Gln Leu Gly Ser Pro Asn Gly Glu
100 105 110

Pro Cys Gly Lys Thr Cys Leu Glu Glu Arg Asp Asn Gln Trp Leu Gly
115 120 125

```
Val Thr Leu Ser Arg Gln Pro Gly Glu Asn Gly Ser Ile Val Thr Cys
    130                 135                 140

Gly His Arg Trp Lys Asn Ile Phe Tyr Ile Lys Asn Glu Asn Lys Leu
145                 150                 155                 160

Pro Thr Gly Gly Cys Tyr Gly Val Pro Pro Asp Leu Arg Thr Glu Leu
                165                 170                 175

Ser Lys Arg Ile Ala Pro Cys Tyr Gln Asp Tyr Val Lys Lys Phe Gly
            180                 185                 190

Glu Asn Phe Ala Ser Cys Gln Ala Gly Ile Ser Ser Phe Tyr Thr Lys
        195                 200                 205

Asp Leu Ile Val Met Gly Ala Pro Gly Ser Ser Tyr Trp Thr Gly Ser
    210                 215                 220

Leu Phe Val Tyr Asn Ile Thr Thr Asn Lys Tyr Lys Ala Phe Leu Asp
225                 230                 235                 240

Lys Gln Asn Gln Val Lys Phe Gly Ser Tyr Leu Gly Tyr Ser Val Gly
                245                 250                 255

Ala Gly His Phe Arg Ser Gln His Thr Thr Glu Val Val Gly Gly Ala
            260                 265                 270

Pro Gln His Glu Gln Ile Gly Lys Ala Tyr Ile Phe Ser Ile Asp Glu
        275                 280                 285

Lys Glu Leu Asn Ile Leu His Glu Met Lys Gly Lys Lys Leu Gly Ser
    290                 295                 300

Tyr Phe Gly Ala Ser Val Cys Ala Val Asp Leu Asn Ala Asp Gly Phe
305                 310                 315                 320

Ser Asp Leu Leu Val Gly Ala Pro Met Gln Ser Thr Ile Arg Glu Glu
```

325 330 335

Gly Arg Val Phe Val Tyr Ile Asn Ser Gly Ser Gly Ala Val Met Asn
340 345 350

Ala Met Glu Thr Asn Leu Val Gly Ser Asp Lys Tyr Ala Ala Arg Phe
355 360 365

Gly Glu Ser Ile Val Asn Leu Gly Asp Ile Asp Asn Asp Gly Phe Glu
370 375 380

Asp Val Ala Ile Gly Ala Pro Gln Glu Asp Asp Leu Gln Gly Ala Ile
385 390 395 400

Tyr Ile Tyr Asn Gly Arg Ala Asp Gly Ile Ser Ser Thr Phe Ser Gln
405 410 415

Arg Ile Glu Gly Leu Gln Ile Ser Lys Ser Leu Ser Met Phe Gly Gln
420 425 430

Ser Ile Ser Gly Gln Ile Asp Ala Asp Asn Asn Gly Tyr Val Asp Val
435 440 445

Ala Val Gly Ala Phe Arg Ser Asp Ser Ala Val Leu Leu Arg Thr Arg
450 455 460

Pro Val Val Ile Val Asp Ala Ser Leu Ser His Pro Glu Ser Val Asn
465 470 475 480

Arg Thr Lys Phe Asp Cys Val Glu Asn Gly Trp Pro Ser Val Cys Ile
485 490 495

Asp Leu Thr Leu Cys Phe Ser Tyr Lys Gly Lys Glu Val Pro Gly Tyr
500 505 510

Ile Val Leu Phe Tyr Asn Met Ser Leu Asp Val Asn Arg Lys Ala Glu
515 520 525

Ser Pro Pro Arg Phe Tyr Phe Ser Ser Asn Gly Thr Ser Asp Val Ile
530 535 540

Thr Gly Ser Ile Gln Val Ser Ser Arg Glu Ala Asn Cys Arg Thr His
545 550 555 560

Gln Ala Phe Met Arg Lys Asp Val Arg Asp Ile Leu Thr Pro Ile Gln
565 570 575

Ile Glu Ala Ala Tyr His Leu Gly Pro His Val Ile Ser Lys Arg Ser
580 585 590

Thr Glu Glu Phe Pro Pro Leu Gln Pro Ile Leu Gln Gln Lys Lys Glu
595 600 605

Lys Asp Ile Met Lys Lys Thr Ile Asn Phe Ala Arg Phe Cys Ala His
610 615 620

Glu Asn Cys Ser Ala Asp Leu Gln Val Ser Ala Lys Ile Gly Phe Leu
625 630 635 640

Lys Pro His Glu Asn Lys Thr Tyr Leu Ala Val Gly Ser Met Lys Thr
645 650 655

Leu Met Leu Asn Val Ser Leu Phe Asn Ala Gly Asp Asp Ala Tyr Glu
660 665 670

Thr Thr Leu His Val Lys Leu Pro Val Gly Leu Tyr Phe Ile Lys Ile
675 680 685

Leu Glu Leu Glu Glu Lys Gln Ile Asn Cys Glu Val Thr Asp Asn Ser
690 695 700

Gly Val Val Gln Leu Asp Cys Ser Ile Gly Tyr Ile Tyr Val Asp His
705 710 715 720

Leu Ser Arg Ile Asp Ile Ser Phe Leu Leu Asp Val Ser Ser Leu Ser

725 730 735

Arg Ala Glu Glu Asp Leu Ser Ile Thr Val His Ala Thr Cys Glu Asn
740 745 750

Glu Glu Glu Met Asp Asn Leu Lys His Ser Arg Val Thr Val Ala Ile
755 760 765

Pro Leu Lys Tyr Glu Val Lys Leu Thr Val His Gly Phe Val Asn Pro
770 775 780

Thr Ser Phe Val Tyr Gly Ser Asn Asp Glu Asn Glu Pro Glu Thr Cys
785 790 795 800

Met Val Glu Lys Met Asn Leu Thr Phe His Val Ile Asn Thr Gly Asn
805 810 815

Ser Met Ala Pro Asn Val Ser Val Glu Ile Met Val Pro Asn Ser Phe
820 825 830

Ser Pro Gln Thr Asp Lys Leu Phe Asn Ile Leu Asp Val Gln Thr Thr
835 840 845

Thr Gly Glu Cys His Phe Glu Asn Tyr Gln Arg Val Cys Ala Leu Glu
850 855 860

Gln Gln Lys Ser Ala Met Gln Thr Leu Lys Gly Ile Val Arg Phe Leu
865 870 875 880

Ser Lys Thr Asp Lys Arg Leu Leu Tyr Cys Ile Lys Ala Asp Pro His
885 890 895

Cys Leu Asn Phe Leu Cys Asn Phe Gly Lys Met Glu Ser Gly Lys Glu
900 905 910

Ala Ser Val His Ile Gln Leu Glu Gly Arg Pro Ser Ile Leu Glu Met
915 920 925

```
Asp Glu Thr Ser Ala Leu Lys Phe Glu Ile Arg Ala Thr Gly Phe Pro
    930                 935                 940

Glu Pro Asn Pro Arg Val Ile Glu Leu Asn Lys Asp Glu Asn Val Ala
945                 950                 955                 960

His Val Leu Leu Glu Gly Leu His His Gln Arg Pro Lys Arg Tyr Phe
                965                 970                 975

Thr Ile Val Ile Ile Ser Ser Ser Leu Leu Leu Gly Leu Ile Val Leu
            980                 985                 990

Leu Leu Ile Ser Tyr Val Met Trp  Lys Ala Gly Phe Phe  Lys Arg Gln
        995                 1000                1005

Tyr Lys  Ser Ile Leu Gln Glu  Glu Asn Arg Arg Asp  Ser Trp Ser
    1010                1015                1020

Tyr Ile  Asn Ser Lys Ser Asn  Asp Asp
    1025                1030
```

<210> 12
<211> 798
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 人類β-7前驅體之例示性胺基酸序列

<300>
<308> NP_000880.1
<309> 2015-03-15
<313> (1)..(798)

<400> 12

```
Met Val Ala Leu Pro Met Val Leu Val Leu Leu Leu Val Leu Ser Arg
1               5                   10                  15

Gly Glu Ser Glu Leu Asp Ala Lys Ile Pro Ser Thr Gly Asp Ala Thr
            20                  25                  30
```

```
Glu Trp Arg Asn Pro His Leu Ser Met Leu Gly Ser Cys Gln Pro Ala
        35                  40                  45

Pro Ser Cys Gln Lys Cys Ile Leu Ser His Pro Ser Cys Ala Trp Cys
    50                  55                  60

Lys Gln Leu Asn Phe Thr Ala Ser Gly Glu Ala Glu Ala Arg Arg Cys
65                  70                  75                  80

Ala Arg Arg Glu Glu Leu Leu Ala Arg Gly Cys Pro Leu Glu Glu Leu
                85                  90                  95

Glu Glu Pro Arg Gly Gln Gln Glu Val Leu Gln Asp Gln Pro Leu Ser
            100                 105                 110

Gln Gly Ala Arg Gly Glu Gly Ala Thr Gln Leu Ala Pro Gln Arg Val
        115                 120                 125

Arg Val Thr Leu Arg Pro Gly Glu Pro Gln Gln Leu Gln Val Arg Phe
    130                 135                 140

Leu Arg Ala Glu Gly Tyr Pro Val Asp Leu Tyr Tyr Leu Met Asp Leu
145                 150                 155                 160

Ser Tyr Ser Met Lys Asp Asp Leu Glu Arg Val Arg Gln Leu Gly His
                165                 170                 175

Ala Leu Leu Val Arg Leu Gln Glu Val Thr His Ser Val Arg Ile Gly
            180                 185                 190

Phe Gly Ser Phe Val Asp Lys Thr Val Leu Pro Phe Val Ser Thr Val
        195                 200                 205

Pro Ser Lys Leu Arg His Pro Cys Pro Thr Arg Leu Glu Arg Cys Gln
    210                 215                 220
```

Ser Pro Phe Ser Phe His His Val Leu Ser Leu Thr Gly Asp Ala Gln
225 230 235 240

Ala Phe Glu Arg Glu Val Gly Arg Gln Ser Val Ser Gly Asn Leu Asp
245 250 255

Ser Pro Glu Gly Gly Phe Asp Ala Ile Leu Gln Ala Ala Leu Cys Gln
260 265 270

Glu Gln Ile Gly Trp Arg Asn Val Ser Arg Leu Leu Val Phe Thr Ser
275 280 285

Asp Asp Thr Phe His Thr Ala Gly Asp Gly Lys Leu Gly Gly Ile Phe
290 295 300

Met Pro Ser Asp Gly His Cys His Leu Asp Ser Asn Gly Leu Tyr Ser
305 310 315 320

Arg Ser Thr Glu Phe Asp Tyr Pro Ser Val Gly Gln Val Ala Gln Ala
325 330 335

Leu Ser Ala Ala Asn Ile Gln Pro Ile Phe Ala Val Thr Ser Ala Ala
340 345 350

Leu Pro Val Tyr Gln Glu Leu Ser Lys Leu Ile Pro Lys Ser Ala Val
355 360 365

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

Ala Tyr Asn Ser Leu Ser Ser Thr Val Thr Leu Glu His Ser Ser Leu
385 390 395 400

Pro Pro Gly Val His Ile Ser Tyr Glu Ser Gln Cys Glu Gly Pro Glu
405 410 415

Lys Arg Glu Gly Lys Ala Glu Asp Arg Gly Gln Cys Asn His Val Arg
420 425 430

Ile Asn Gln Thr Val Thr Phe Trp Val Ser Leu Gln Ala Thr His Cys
435 440 445

Leu Pro Glu Pro His Leu Leu Arg Leu Arg Ala Leu Gly Phe Ser Glu
450 455 460

Glu Leu Ile Val Glu Leu His Thr Leu Cys Asp Cys Asn Cys Ser Asp
465 470 475 480

Thr Gln Pro Gln Ala Pro His Cys Ser Asp Gly Gln Gly His Leu Gln
485 490 495

Cys Gly Val Cys Ser Cys Ala Pro Gly Arg Leu Gly Arg Leu Cys Glu
500 505 510

Cys Ser Val Ala Glu Leu Ser Ser Pro Asp Leu Glu Ser Gly Cys Arg
515 520 525

Ala Pro Asn Gly Thr Gly Pro Leu Cys Ser Gly Lys Gly His Cys Gln
530 535 540

Cys Gly Arg Cys Ser Cys Ser Gly Gln Ser Ser Gly His Leu Cys Glu
545 550 555 560

Cys Asp Asp Ala Ser Cys Glu Arg His Glu Gly Ile Leu Cys Gly Gly
565 570 575

Phe Gly Arg Cys Gln Cys Gly Val Cys His Cys His Ala Asn Arg Thr
580 585 590

Gly Arg Ala Cys Glu Cys Ser Gly Asp Met Asp Ser Cys Ile Ser Pro
595 600 605

Glu Gly Gly Leu Cys Ser Gly His Gly Arg Cys Lys Cys Asn Arg Cys
610 615 620

Gln Cys Leu Asp Gly Tyr Tyr Gly Ala Leu Cys Asp Gln Cys Pro Gly
625 630 635 640

Cys Lys Thr Pro Cys Glu Arg His Arg Asp Cys Ala Glu Cys Gly Ala
645 650 655

Phe Arg Thr Gly Pro Leu Ala Thr Asn Cys Ser Thr Ala Cys Ala His
660 665 670

Thr Asn Val Thr Leu Ala Leu Ala Pro Ile Leu Asp Asp Gly Trp Cys
675 680 685

Lys Glu Arg Thr Leu Asp Asn Gln Leu Phe Phe Phe Leu Val Glu Asp
690 695 700

Asp Ala Arg Gly Thr Val Val Leu Arg Val Arg Pro Gln Glu Lys Gly
705 710 715 720

Ala Asp His Thr Gln Ala Ile Val Leu Gly Cys Val Gly Gly Ile Val
725 730 735

Ala Val Gly Leu Gly Leu Val Leu Ala Tyr Arg Leu Ser Val Glu Ile
740 745 750

Tyr Asp Arg Arg Glu Tyr Ser Arg Phe Glu Lys Glu Gln Gln Gln Leu
755 760 765

Asn Trp Lys Gln Asp Ser Asn Pro Leu Tyr Lys Ser Ala Ile Thr Thr
770 775 780

Thr Ile Asn Pro Arg Phe Gln Glu Ala Asp Ser Pro Thr Leu
785 790 795

<210> 13
<211> 1244
<212> DNA
<213> 智人

<220>

<223> 編碼人類CCR10之例示性核酸序列

<300>
<308> NM_016602.2
<309> 2015-03-15
<313> (1)..(1244)

<400> 13
agagatgggg acggaggcca cagagcaggt ttcctggggc cattactctg gggatgaaga 60

ggacgcatac tcggctgagc cactgccgga gctttgctac aaggccgatg tccaggcctt 120

cagccgggcc ttccaaccca gtgtctccct gaccgtggct gcgctgggtc tggccggcaa 180

tggcctggtc ctggccaccc acctggcagc ccgacgcgca gcgcgctcgc ccacctctgc 240

ccacctgctc cagctggccc tggccgacct cttgctggcc ctgactctgc ccttcgcggc 300

agcaggggct cttcagggct ggagtctggg aagtgccacc tgccgcacca tctctggcct 360

ctactcggcc tccttccacg ccggcttcct cttcctggcc tgtatcagcg ccgaccgcta 420

cgtggccatc gcgcgagcgc tcccagccgg gccgcggccc tccactcccg gccgcgcaca 480

cttggtctcc gtcatcgtgt ggctgctgtc actgctcctg gcgctgcctg cgctgctctt 540

cagccaggat gggcagcggg aaggccaacg acgctgtcgc ctcatcttcc ccgagggcct 600

cacgcagacg gtgaaggggg cgagcgccgt ggcgcaggtg gccctgggct tcgcgctgcc 660

gctgggcgtc atggtagcct gctacgcgct tctgggccgc acgctgctgg ccgccagggg 720

gcccgagcgc cggcgtgcgc tgcgcgtcgt ggtggctctg gtggcggcct tcgtggtgct 780

gcagctgccc tacagcctcg ccctgctgct ggatactgcc gatctactgg ctgcgcgcga 840

gcggagctgc cctgccagca aacgcaagga tgtcgcactg ctggtgacca gcggcttggc 900

cctcgcccgc tgtggcctca atcccgttct ctacgccttc ctgggcctgc gcttccgcca 960

ggacctgcgg aggctgctac ggggtgggag ctgcccctca gggcctcaac cccgccgcgg 1020

ctgcccccgc cggccccgcc tttcttcctg ctcagctccc acggagaccc acagtctctc 1080

ctgggacaac tagggctgcg aatctagagg agggggcagg ctgagggtcg tgggaaaggg 1140

gagtaggtgg gggaacactg agaaagaggc agggacctaa agggactacc tctgtgcctt 1200

gccacattaa attgataaca tggaaatgag atgcaaccca acaa 1244

<210> 14
<211> 1244
<212> DNA
<213> 智人

<220>
<223> 編碼人類CCR10之例示性核酸序列

<300>
<308> AF215981.1
<309> 2000-04-13
<313> (1)..(1244)

<400> 14
agagatgggg acggaggcca cagagcaggt ttcctggggc cattactctg gggatgaaga 60

ggacgcatac tcggctgagc cactgccgga gctttgctac aaggccgatg tccaggcctt 120

cagccgggcc ttccaaccca gtgtctccct gaccgtggct gcgctgggtc tggccggcaa 180

tggcctggtc ctggccaccc acctggcagc ccgacgcgca gcgcgctcgc ccacctctgc 240

ccacctgctc cagctggccc tggccgacct cttgctggcc ctgactctgc ccttcgcggc 300

agcaggggct cttcagggct ggagtctggg aagtgccacc tgccgcacca tctctggcct 360

ctactcggcc tccttccacg ccggcttcct cttcctggcc tgtatcagcg ccgaccgcta 420

cgtggccatc gcgcgagcgc tcccagccgg gccgcggccc tccactcccg gccgcgcaca 480

cttggtctcc gtcatcgtgt ggctgctgtc actgctcctg gcgctgcctg cgctgctctt 540

cagccaggat gggcagcggg aaggccaacg acgctgtcgc ctcatcttcc ccgagggcct 600

cacgcagacg gtgaaggggg cgagcgccgt ggcgcaggtg gccctgggct tcgcgctgcc 660

gctgggcgtc atggtagcct gctacgcgct tctgggccgc acgctgctgg ccgccagggg 720

gcccgagcgc cggcgtgcgc tgcgcgtcgt ggtggctctg gtggcggcct tcgtggtgct 780

gcagctgccc tacagcctcg ccctgctgct ggatactgcc gatctactgg ctgcgcgcga 840

gcggagctgc cctgccagca aacgcaagga tgtcgcactg ctggtgacca gcggcttggc 900

cctcgcccgc tgtggcctca atcccgttct ctacgccttc ctgggcctgc gcttccgcca 960

ggacctgcgg aggctgctac ggggtgggag ctcgccctca gggcctcaac cccgccgcgg 1020

ctgcccccgc cggccccgcc tttcttcctg ctcagctccc acggagaccc acagtctctc 1080

ctgggacaac tagggctgcg aatctagagg agggggcagg ctgagggtcg tgggaaaggg 1140

gagtaggtgg gggaacactg agaaagaggc agggacctaa agggactacc tctgtgcctt 1200

gccacattaa attgataaca tggaaatgaa aaaaaaaaaa aaaa 1244

<210> 15
<211> 362
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 人類CCR10前驅體之例示性胺基酸序列

<300>
<308> NP_057686.2
<309> 2015-03-15
<313> (1)..(362)

<400> 15

Met Gly Thr Glu Ala Thr Glu Gln Val Ser Trp Gly His Tyr Ser Gly
1 5 10 15

Asp Glu Glu Asp Ala Tyr Ser Ala Glu Pro Leu Pro Glu Leu Cys Tyr
20 25 30

Lys Ala Asp Val Gln Ala Phe Ser Arg Ala Phe Gln Pro Ser Val Ser
35 40 45

Leu Thr Val Ala Ala Leu Gly Leu Ala Gly Asn Gly Leu Val Leu Ala
50 55 60

Thr His Leu Ala Ala Arg Arg Ala Ala Arg Ser Pro Thr Ser Ala His
65 70 75 80

Leu Leu Gln Leu Ala Leu Ala Asp Leu Leu Leu Ala Leu Thr Leu Pro
85 90 95

Phe Ala Ala Ala Gly Ala Leu Gln Gly Trp Ser Leu Gly Ser Ala Thr
100 105 110

```
Cys Arg Thr Ile Ser Gly Leu Tyr Ser Ala Ser Phe His Ala Gly Phe
        115                 120                 125

Leu Phe Leu Ala Cys Ile Ser Ala Asp Arg Tyr Val Ala Ile Ala Arg
    130                 135                 140

Ala Leu Pro Ala Gly Pro Arg Pro Ser Thr Pro Gly Arg Ala His Leu
145                 150                 155                 160

Val Ser Val Ile Val Trp Leu Leu Ser Leu Leu Leu Ala Leu Pro Ala
                165                 170                 175

Leu Leu Phe Ser Gln Asp Gly Gln Arg Glu Gly Gln Arg Arg Cys Arg
            180                 185                 190

Leu Ile Phe Pro Glu Gly Leu Thr Gln Thr Val Lys Gly Ala Ser Ala
        195                 200                 205

Val Ala Gln Val Ala Leu Gly Phe Ala Leu Pro Leu Gly Val Met Val
    210                 215                 220

Ala Cys Tyr Ala Leu Leu Gly Arg Thr Leu Leu Ala Ala Arg Gly Pro
225                 230                 235                 240

Glu Arg Arg Arg Ala Leu Arg Val Val Val Ala Leu Val Ala Ala Phe
                245                 250                 255

Val Val Leu Gln Leu Pro Tyr Ser Leu Ala Leu Leu Leu Asp Thr Ala
            260                 265                 270

Asp Leu Leu Ala Ala Arg Glu Arg Ser Cys Pro Ala Ser Lys Arg Lys
        275                 280                 285

Asp Val Ala Leu Leu Val Thr Ser Gly Leu Ala Leu Ala Arg Cys Gly
    290                 295                 300

Leu Asn Pro Val Leu Tyr Ala Phe Leu Gly Leu Arg Phe Arg Gln Asp
```

305 310 315 320

Leu Arg Arg Leu Leu Arg Gly Gly Ser Cys Pro Ser Gly Pro Gln Pro
325 330 335

Arg Arg Gly Cys Pro Arg Arg Pro Arg Leu Ser Ser Cys Ser Ala Pro
340 345 350

Thr Glu Thr His Ser Leu Ser Trp Asp Asn
355 360

<210> 16
<211> 362
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 人類CCR10前驅體之例示性胺基酸序列

<300>
<308> P46092.3
<309> 2015-07-22
<313> (1)..(362)

<400> 16

Met Gly Thr Glu Ala Thr Glu Gln Val Ser Trp Gly His Tyr Ser Gly
1 5 10 15

Asp Glu Glu Asp Ala Tyr Ser Ala Glu Pro Leu Pro Glu Leu Cys Tyr
20 25 30

Lys Ala Asp Val Gln Ala Phe Ser Arg Ala Phe Gln Pro Ser Val Ser
35 40 45

Leu Thr Val Ala Ala Leu Gly Leu Ala Gly Asn Gly Leu Val Leu Ala
50 55 60

Thr His Leu Ala Ala Arg Arg Ala Ala Arg Ser Pro Thr Ser Ala His
65 70 75 80

Leu Leu Gln Leu Ala Leu Ala Asp Leu Leu Leu Ala Leu Thr Leu Pro
85 90 95

Phe Ala Ala Ala Gly Ala Leu Gln Gly Trp Ser Leu Gly Ser Ala Thr
100 105 110

Cys Arg Thr Ile Ser Gly Leu Tyr Ser Ala Ser Phe His Ala Gly Phe
115 120 125

Leu Phe Leu Ala Cys Ile Ser Ala Asp Arg Tyr Val Ala Ile Ala Arg
130 135 140

Ala Leu Pro Ala Gly Pro Arg Pro Ser Thr Pro Gly Arg Ala His Leu
145 150 155 160

Val Ser Val Ile Val Trp Leu Leu Ser Leu Leu Leu Ala Leu Pro Ala
165 170 175

Leu Leu Phe Ser Gln Asp Gly Gln Arg Glu Gly Gln Arg Arg Cys Arg
180 185 190

Leu Ile Phe Pro Glu Gly Leu Thr Gln Thr Val Lys Gly Ala Ser Ala
195 200 205

Val Ala Gln Val Ala Leu Gly Phe Ala Leu Pro Leu Gly Val Met Val
210 215 220

Ala Cys Tyr Ala Leu Leu Gly Arg Thr Leu Leu Ala Ala Arg Gly Pro
225 230 235 240

Glu Arg Arg Arg Ala Leu Arg Val Val Val Ala Leu Val Ala Ala Phe
245 250 255

Val Val Leu Gln Leu Pro Tyr Ser Leu Ala Leu Leu Leu Asp Thr Ala
260 265 270

Asp Leu Leu Ala Ala Arg Glu Arg Ser Cys Pro Ala Ser Lys Arg Lys
275 280 285

Asp Val Ala Leu Leu Val Thr Ser Gly Leu Ala Leu Ala Arg Cys Gly
290 295 300

Leu Asn Pro Val Leu Tyr Ala Phe Leu Gly Leu Arg Phe Arg Gln Asp
305 310 315 320

Leu Arg Arg Leu Leu Arg Gly Gly Ser Cys Pro Ser Gly Pro Gln Pro
325 330 335

Arg Arg Gly Cys Pro Arg Arg Pro Arg Leu Ser Ser Cys Ser Ala Pro
340 345 350

Thr Glu Thr His Ser Leu Ser Trp Asp Asn
355 360

<210> 17
<211> 1487
<212> DNA
<213> 智人

<220>
<223> 編碼人類CCR8之例示性核酸序列

<300>
<308> NM_005201.3
<309> 2015-03-15
<313> (1)..(1487)

<400> 17
tttgtagtgg gaggatacct ccagagaggc tgctgctcat tgagctgcac tcacatgagg 60

atacagactt tgtgaagaag gaattggcaa cactgaaacc tccagaacaa aggctgtcac 120

taaggtcccg ctgccttgat ggattataca cttgacctca gtgtgacaac agtgaccgac 180

tactactacc ctgatatctt ctcaagcccc tgtgatgcgg aacttattca gacaaatggc 240

aagttgctcc ttgctgtctt ttattgcctc ctgtttgtat tcagtcttct gggaaacagc 300

ctggtcatcc tggtccttgt ggtctgcaag aagctgagga gcatcacaga tgtatacctc 360

ttgaacctgg ccctgtctga cctgcttttt gtcttctcct tccccttca gacctactat 420

ctgctggacc agtgggtgtt tgggactgta atgtgcaaag tggtgtctgg cttttattac 480

attggcttct acagcagcat gtttttcatc accctcatga gtgtggacag gtacctggct 540

gttgtccatg ccgtgtatgc cctaaaggtg aggacgatca ggatgggcac aacgctgtgc 600

ctggcagtat ggctaaccgc cattatggct accatcccat tgctagtgtt ttaccaagtg 660

gcctctgaag atggtgttct acagtgttat tcattttaca atcaacagac tttgaagtgg 720

aagatcttca ccaacttcaa aatgaacatt ttaggcttgt tgatcccatt caccatcttt 780

atgttctgct acattaaaat cctgcaccag ctgaagaggt gtcaaaacca caacaagacc 840

aaggccatca ggttggtgct cattgtggtc attgcatctt tacttttctg ggtcccattc 900

aacgtggttc ttttcctcac ttccttgcac agtatgcaca tcttggatgg atgtagcata 960

agccaacagc tgacttatgc cacccatgtc acagaaatca tttcctttac tcactgctgt 1020

gtgaaccctg ttatctatgc ttttgttggg gagaagttca agaaacacct ctcagaaata 1080

tttcagaaaa gttgcagcca aatcttcaac tacctaggaa gacaaatgcc tagggagagc 1140

tgtgaaaagt catcatcctg ccagcagcac tcctcccgtt cctccagcgt agactacatt 1200

ttgtgaggat caatgaagac taaatataaa aaacattttc ttgaatggca tgctagtagc 1260

agtgagcaaa ggtgtgggtg tgaaaggttt ccaaaaaaag ttcagcatga aggatgccat 1320

atatgttgtt gccaacactt ggaacacaat gactaaagac atagttgtgc atgcctggca 1380

caacatcaag cctgtgattg tgtttattga tgatgttgaa caagtggtaa ctttaaagga 1440

ttctgtatgc caagtgaaaa aaaaagatgt ctgacctcct tacatat 1487

<210> 18
<211> 1420
<212> DNA
<213> 智人

<220>
<223> 編碼人類CCR8之例示性核酸序列

<300>
<308> BC107159.1
<309> 2006-10-04
<313> (1)..(1420)

<400> 18

ctttgtgaag aaggaattgg caacactgaa acctccagaa caaaggctgt cactaaggtc 60

ccgctgcctt gatggattat acacttgacc tcagtgtgac aacagtgacc gactactact 120

accctgatat cttctcaagc ccctgtgatg cggaacttat tcagacaaat ggcaagttgc 180

tccttgctgt cttttattgc ctcctgtttg tattcagtct tctgggaaac agcctggtca 240

tcctggtcct tgtggtctgc aagaagctga ggagcatcac agatgtatac ctcttgaacc 300

tggccctgtc tgacctgctt tttgtcttct ccttcccctt tcagacctac tatctgctgg 360

accagtgggt gtttgggact gtaatgtgca aagtggtgtc tggcttttat tacattggct 420

tctacagcag catgtttttc atcaccctca tgagtgtgga caggtacctg gctgttgtcc 480

atgccgtgta tgccctaaag gtgaggacga tcaggatggg cacaacgctg tgcctggcag 540

tatggctaac cgccattatg gctaccatcc cattgctagt gttttaccaa gtggcctctg 600

aagatggtgt tctacagtgt tattcatttt acaatcaaca gactttgaag tggaagatct 660

tcaccaactt caaaatgaac attttaggct tgttgatccc attcaccatc tttatgttct 720

gctacattaa aatcctgcac cagctgaaga ggtgtcaaaa ccacaacaag accaaggcca 780

tcaggttggt gctcattgtg gtcattgcat ctttacttttctgggtccca ttcaacgtgg 840

ttcttttcct cacttccttg cacagtatgc acatcttgga tggatgtagc ataagccaac 900

agctgactta tgccacccat gtcacagaaa tcatttcctt tactcactgc tgtgtgaacc 960

ctgttatcta tgcttttgtt ggggagaagt tcaagaaaca cctctcagaa atatttcaga 1020

aaagttgcag ccaaatcttc aactacctag gaagacaaat gcctagggag agctgtgaaa 1080

agtcatcatc ctgccagcag cactcctccc gttcctccag cgtagactac attttgtgag 1140

gatcaatgaa gactaaatat aaaaaacatt ttcttgaatg gcatgctagt agcagtgagc 1200

aaaggtgtgg gtgtgaaagg tttccaaaaa aagttcagca tgaaggatgc cgtgtgtgtt 1260

gttgccaaca cttggaacac gatgactggg gacgtggttg tgcatgcctg gcacaacatc 1320

aagcctgtga ttgtgtttat tgatgatgtt gaacaagtgg tggctttgga ggattctgta 1380

tgccaagtga aaggggagat gtctgacctc cttcatatag 1420

<210> 19
<211> 355
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 人類CCR8前驅體之例示性胺基酸序列

<300>
<308> NP_005192.1
<309> 2015-03-15
<313> (1)..(355)

<400> 19

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

Tyr Pro Asp Ile Phe Ser Ser Pro Cys Asp Ala Glu Leu Ile Gln Thr
20 25 30

Asn Gly Lys Leu Leu Leu Ala Val Phe Tyr Cys Leu Leu Phe Val Phe
35 40 45

Ser Leu Leu Gly Asn Ser Leu Val Ile Leu Val Leu Val Val Cys Lys
50 55 60

Lys Leu Arg Ser Ile Thr Asp Val Tyr Leu Leu Asn Leu Ala Leu Ser
65 70 75 80

Asp Leu Leu Phe Val Phe Ser Phe Pro Phe Gln Thr Tyr Tyr Leu Leu
85 90 95

Asp Gln Trp Val Phe Gly Thr Val Met Cys Lys Val Val Ser Gly Phe
100 105 110

Tyr Tyr Ile Gly Phe Tyr Ser Ser Met Phe Phe Ile Thr Leu Met Ser
115 120 125

Val Asp Arg Tyr Leu Ala Val Val His Ala Val Tyr Ala Leu Lys Val
130 135 140

```
Arg Thr Ile Arg Met Gly Thr Thr Leu Cys Leu Ala Val Trp Leu Thr
145                 150                 155                 160

Ala Ile Met Ala Thr Ile Pro Leu Leu Val Phe Tyr Gln Val Ala Ser
                165                 170                 175

Glu Asp Gly Val Leu Gln Cys Tyr Ser Phe Tyr Asn Gln Gln Thr Leu
            180                 185                 190

Lys Trp Lys Ile Phe Thr Asn Phe Lys Met Asn Ile Leu Gly Leu Leu
        195                 200                 205

Ile Pro Phe Thr Ile Phe Met Phe Cys Tyr Ile Lys Ile Leu His Gln
    210                 215                 220

Leu Lys Arg Cys Gln Asn His Asn Lys Thr Lys Ala Ile Arg Leu Val
225                 230                 235                 240

Leu Ile Val Val Ile Ala Ser Leu Leu Phe Trp Val Pro Phe Asn Val
                245                 250                 255

Val Leu Phe Leu Thr Ser Leu His Ser Met His Ile Leu Asp Gly Cys
            260                 265                 270

Ser Ile Ser Gln Gln Leu Thr Tyr Ala Thr His Val Thr Glu Ile Ile
        275                 280                 285

Ser Phe Thr His Cys Cys Val Asn Pro Val Ile Tyr Ala Phe Val Gly
    290                 295                 300

Glu Lys Phe Lys Lys His Leu Ser Glu Ile Phe Gln Lys Ser Cys Ser
305                 310                 315                 320

Gln Ile Phe Asn Tyr Leu Gly Arg Gln Met Pro Arg Glu Ser Cys Glu
                325                 330                 335

Lys Ser Ser Ser Cys Gln Gln His Ser Ser Arg Ser Ser Ser Val Asp
```

340 345 350

Tyr Ile Leu
355

<210> 20
<211> 355
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 人類CCR8前驅體之例示性胺基酸序列

<300>
<308> AAI07160.1
<309> 2006-10-04
<313> (1)..(355)

<400> 20

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

Tyr Pro Asp Ile Phe Ser Ser Pro Cys Asp Ala Glu Leu Ile Gln Thr
20 25 30

Asn Gly Lys Leu Leu Leu Ala Val Phe Tyr Cys Leu Leu Phe Val Phe
35 40 45

Ser Leu Leu Gly Asn Ser Leu Val Ile Leu Val Leu Val Val Cys Lys
50 55 60

Lys Leu Arg Ser Ile Thr Asp Val Tyr Leu Leu Asn Leu Ala Leu Ser
65 70 75 80

Asp Leu Leu Phe Val Phe Ser Phe Pro Phe Gln Thr Tyr Tyr Leu Leu
85 90 95

Asp Gln Trp Val Phe Gly Thr Val Met Cys Lys Val Val Ser Gly Phe
100 105 110

Tyr Tyr Ile Gly Phe Tyr Ser Ser Met Phe Phe Ile Thr Leu Met Ser
115 120 125

Val Asp Arg Tyr Leu Ala Val Val His Ala Val Tyr Ala Leu Lys Val
130 135 140

Arg Thr Ile Arg Met Gly Thr Thr Leu Cys Leu Ala Val Trp Leu Thr
145 150 155 160

Ala Ile Met Ala Thr Ile Pro Leu Leu Val Phe Tyr Gln Val Ala Ser
165 170 175

Glu Asp Gly Val Leu Gln Cys Tyr Ser Phe Tyr Asn Gln Gln Thr Leu
180 185 190

Lys Trp Lys Ile Phe Thr Asn Phe Lys Met Asn Ile Leu Gly Leu Leu
195 200 205

Ile Pro Phe Thr Ile Phe Met Phe Cys Tyr Ile Lys Ile Leu His Gln
210 215 220

Leu Lys Arg Cys Gln Asn His Asn Lys Thr Lys Ala Ile Arg Leu Val
225 230 235 240

Leu Ile Val Val Ile Ala Ser Leu Leu Phe Trp Val Pro Phe Asn Val
245 250 255

Val Leu Phe Leu Thr Ser Leu His Ser Met His Ile Leu Asp Gly Cys
260 265 270

Ser Ile Ser Gln Gln Leu Thr Tyr Ala Thr His Val Thr Glu Ile Ile
275 280 285

Ser Phe Thr His Cys Cys Val Asn Pro Val Ile Tyr Ala Phe Val Gly
290 295 300

Glu Lys Phe Lys Lys His Leu Ser Glu Ile Phe Gln Lys Ser Cys Ser
305 310 315 320

Gln Ile Phe Asn Tyr Leu Gly Arg Gln Met Pro Arg Glu Ser Cys Glu
325 330 335

Lys Ser Ser Ser Cys Gln Gln His Ser Ser Arg Ser Ser Ser Val Asp
340 345 350

Tyr Ile Leu
355

<210> 21
<211> 1657
<212> DNA
<213> 智人

<220>
<223> 編碼人類CCR4之例示性核酸序列

<300>
<308> NM_005508.4
<309> 2015-07-19
<313> (1)..(1657)

<400> 21
gctcacagga agccacgcac ccttgaaagg caccgggtcc ttcttagcat cgtgcttcct 60

gagcaagcct ggcattgcct cacagacctt cctcagagcc gctttcagaa aagcaagctg 120

cttctggttg ggcccagacc tgccttgagg agcctgtaga gttaaaaaat gaaccccacg 180

gatatagcag acaccaccct cgatgaaagc atatacagca attactatct gtatgaaagt 240

atccccaagc cttgcaccaa agaaggcatc aaggcatttg gggagctctt cctgccccca 300

ctgtattcct tggtttttgt atttggtctg cttggaaatt ctgtggtggt tctggtcctg 360

ttcaaataca agcggctcag gtccatgact gatgtgtacc tgctcaacct tgccatctcg 420

gatctgctct tcgtgttttc cctccctttt tggggctact atgcagcaga ccagtgggtt 480

tttgggctag gtctgtgcaa gatgatttcc tggatgtact tggtgggctt ttacagtggc 540

atattctttg tcatgctcat gagcattgat agatacctgg caattgtgca cgcggtgttt 600

tccttgaggg caaggacctt gacttatggg gtcatcacca gtttggctac atggtcagtg 660

gctgtgttcg cctcccttcc tggctttctg ttcagcactt gttatactga gcgcaaccat 720

acctactgca aaaccaagta ctctctcaac tccacgacgt ggaaggttct cagctccctg 780

gaaatcaaca ttctcggatt ggtgatcccc ttagggatca tgctgttttg ctactccatg 840

atcatcagga ccttgcagca ttgtaaaaat gagaagaaga acaaggcggt gaagatgatc 900

tttgccgtgg tggtcctctt ccttgggttc tggacacctt acaacatagt gctcttccta 960

gagaccctgg tggagctaga agtccttcag gactgcacct ttgaaagata cttggactat 1020

gccatccagg ccacagaaac tctggctttt gttcactgct gccttaatcc catcatctac 1080

ttttttctgg gggagaaatt tcgcaagtac atcctacagc tcttcaaaac ctgcaggggc 1140

ctttttgtgc tctgccaata ctgtgggctc ctccaaattt actctgctga cacccccagc 1200

tcatcttaca cgcagtccac catggatcat gatctccatg atgctctgta gaaaaatgaa 1260

atggtgaaat gcagagtcaa tgaactttcc acattcagag cttacttaaa attgtatttt 1320

agtaagagat tcctgagcca gtgtcaggag gaaggcttac acccacagtg gaaagacagc 1380

ttctcatcct gcaggcagct ttttctctcc cactagacaa gtccagcctg gcaagggttc 1440

acctgggctg aggcatcctt cctcacacca ggcttgcctg caggcatgag tcagtctgat 1500

gagaactctg agcagtgctt gaatgaagtt gtaggtaata ttgcaaggca aagactattc 1560

ccttctaacc tgaactgatg ggtttctcca gagggaattg cagagtactg gctgatggag 1620

taaatcgcta ccttttgctg tggcaaatgg gccctct 1657

<210> 22
<211> 360
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 人類CCR4前驅體之例示性胺基酸序列

<300>
<308> P51679.1
<309> 2015-07-22
<313> (1)..(360)

<400> 22

```
Met Asn Pro Thr Asp Ile Ala Asp Thr Thr Leu Asp Glu Ser Ile Tyr
1               5                  10                  15

Ser Asn Tyr Tyr Leu Tyr Glu Ser Ile Pro Lys Pro Cys Thr Lys Glu
            20                  25                  30

Gly Ile Lys Ala Phe Gly Glu Leu Phe Leu Pro Pro Leu Tyr Ser Leu
        35                  40                  45

Val Phe Val Phe Gly Leu Leu Gly Asn Ser Val Val Val Leu Val Leu
    50                  55                  60

Phe Lys Tyr Lys Arg Leu Arg Ser Met Thr Asp Val Tyr Leu Leu Asn
65                  70                  75                  80

Leu Ala Ile Ser Asp Leu Leu Phe Val Phe Ser Leu Pro Phe Trp Gly
                85                  90                  95

Tyr Tyr Ala Ala Asp Gln Trp Val Phe Gly Leu Gly Leu Cys Lys Met
            100                 105                 110

Ile Ser Trp Met Tyr Leu Val Gly Phe Tyr Ser Gly Ile Phe Phe Val
        115                 120                 125

Met Leu Met Ser Ile Asp Arg Tyr Leu Ala Ile Val His Ala Val Phe
    130                 135                 140

Ser Leu Arg Ala Arg Thr Leu Thr Tyr Gly Val Ile Thr Ser Leu Ala
145                 150                 155                 160

Thr Trp Ser Val Ala Val Phe Ala Ser Leu Pro Gly Phe Leu Phe Ser
                165                 170                 175

Thr Cys Tyr Thr Glu Arg Asn His Thr Tyr Cys Lys Thr Lys Tyr Ser
            180                 185                 190

Leu Asn Ser Thr Thr Trp Lys Val Leu Ser Ser Leu Glu Ile Asn Ile
        195                 200                 205
```

Leu Gly Leu Val Ile Pro Leu Gly Ile Met Leu Phe Cys Tyr Ser Met
210 215 220

Ile Ile Arg Thr Leu Gln His Cys Lys Asn Glu Lys Lys Asn Lys Ala
225 230 235 240

Val Lys Met Ile Phe Ala Val Val Val Leu Phe Leu Gly Phe Trp Thr
245 250 255

Pro Tyr Asn Ile Val Leu Phe Leu Glu Thr Leu Val Glu Leu Glu Val
260 265 270

Leu Gln Asp Cys Thr Phe Glu Arg Tyr Leu Asp Tyr Ala Ile Gln Ala
275 280 285

Thr Glu Thr Leu Ala Phe Val His Cys Cys Leu Asn Pro Ile Ile Tyr
290 295 300

Phe Phe Leu Gly Glu Lys Phe Arg Lys Tyr Ile Leu Gln Leu Phe Lys
305 310 315 320

Thr Cys Arg Gly Leu Phe Val Leu Cys Gln Tyr Cys Gly Leu Leu Gln
325 330 335

Ile Tyr Ser Ala Asp Thr Pro Ser Ser Ser Tyr Thr Gln Ser Thr Met
340 345 350

Asp His Asp Leu His Asp Ala Leu
355 360

<210> 23
<211> 2638
<212> DNA
<213> 智人

<220>
<223> 編碼人類CLA之例示性核酸序列

<300>
<308> NM_001206609.1
<309> 2015-03-15
<313> (1)..(2638)

<400> 23

aatcatccga gaaccttgga gggtggacag tgccccttt acagatgaga aaactgaggc 60

ttgaagggga gaagcagctg cctctggcgg catggcttct ggctgcagga tgcccatgga 120

gttcgtggtg accctaggcc tgtgtctcgg cttcctttgc tgaacttgaa caggaagatg 180

gcagtggggg ccagtggtct agaaggagat aagatggctg gtgccatgcc tctgcaactc 240

ctcctgttgc tgatcctact gggccctggc aacagcttgc agctgtggga cacctgggca 300

gatgaagccg agaaagcctt gggtcccctg cttgcccggg accggagaca ggccaccgaa 360

tatgagtacc tagattatga tttcctgcca gaaacggagc ctccagaaat gctgaggaac 420

agcactgaca ccactcctct gactgggcct ggaacccctg agtctaccac tgtggagcct 480

gctgcaaggc gttctactgg cctggatgca ggaggggcag tcacagagct gaccacggag 540

ctggccaaca tggggaacct gtccacggat tcagcagcta tggagataca gaccactcaa 600

ccagcagcca cggaggcaca gaccactcaa ccagtgccca cggaggcaca gaccactcca 660

ctggcagcca cagaggcaca gacaactcga ctgacggcca cggaggcaca gaccactcca 720

ctggcagcca cagaggcaca gaccactcca ccagcagcca cggaagcaca gaccactcaa 780

cccacaggcc tggaggcaca gaccactgca ccagcagcca tggaggcaca gaccactgca 840

ccagcagcca tggaagcaca gaccactcca ccagcagcca tggaggcaca gaccactcaa 900

accacagcca tggaggcaca gaccactgca ccagaagcca cggaggcaca gaccactcaa 960

cccacagcca cggaggcaca gaccactcca ctggcagcca tggaggccct gtccacagaa 1020

cccagtgcca cagaggccct gtccatggaa cctactacca aaagaggtct gttcataccc 1080

ttttctgtgt cctctgttac tcacaagggc attcccatgg cagccagcaa tttgtccgtc 1140

aactacccag tgggggcccc agaccacatc tctgtgaagc agtgcctgct ggccatccta 1200

atcttggcgc tggtggccac tatcttcttc gtgtgcactg tggtgctggc ggtccgcctc 1260

tcccgcaagg gccacatgta ccccgtgcgt aattactccc ccaccgagat ggtctgcatc 1320

tcatccctgt tgcctgatgg gggtgagggg ccctctgcca cagccaatgg gggcctgtcc 1380

aaggccaaga gcccgggcct gacgccagag cccagggagg accgtgaggg ggatgacctc 1440

accctgcaca gcttcctccc ttagctcact ctgccatctg ttttggcaag accccacctc 1500

cacgggctct cctgggccac ccctgagtgc ccagacccca ttccacagct ctgggcttcc 1560

tcggagaccc ctggggatgg ggatcttcag ggaaggaact ctggccaccc aaacaggaca 1620

agagcagcct ggggccaagc agacgggcaa gtggagccac ctctttcctc cctccgcgga 1680

tgaagcccag ccacatttca gccgaggtcc aaggcaggag gccatttact tgagacagat 1740

tctctccttt ttcctgtccc ccatcttctc tgggtccctc taacatctcc catggctctc 1800

cccgcttctc ctggtcactg gagtctcctc cccatgtacc caaggaagat ggagctcccc 1860

catcccacac gcactgcact gccattgtct tttggttgcc atggtcacca aacaggaagt 1920

ggacattcta agggaggagt actgaagagt gacggacttc tgaggctgtt tcctgctgct 1980

cctctgactt ggggcagctt gggtcttctt gggcacctct ctgggaaaac ccagggtgag 2040

gttcagcctg tgagggctgg gatgggtttc gtgggcccaa gggcagacct ttctttggga 2100

ctgtgtggac caaggagctt ccatctagtg acaagtgacc cccagctatc gcctcttgcc 2160

ttcccctgtg gccactttcc agggtggact ctgtcttgtt cactgcagta tcccaactgc 2220

aggtccagtg caggcaataa atatgtgatg gacaaacgat agcggaatcc ttcaaggttt 2280

caaggctgtc tccttcaggc agccttcccg gaattctcca tccctcagtg caggatgggg 2340

gctggtcctc agctgtctgc cctcagcccc tggcccccca ggaagcctct ttcatgggct 2400

gttaggttga cttcagtttt gcctcttgga caacaggggg tcttgtacat ccttgggtga 2460

ccaggaaaag ttcaggctat ggggggccaa agggagggct gccccttccc caccagtgac 2520

cactttattc cacttcctcc attacccagt tttggcccac agagtttggt ccccccccaaa 2580

cctcggacca atatccctct aaacatcaat ctatcctcct gttaaagaaa aaaaaaaa 2638

<210> 24
<211> 2573
<212> DNA
<213> 智人

<220>
<223> 編碼人類CLA之例示性核酸序列

<300>
<308> NM_003006.4
<309> 2015-03-15
<313> (1)..(2573)

<400> 24
acacacagcc attgggggtt gctcggatcc gggactgccg cagggggtgc cacagcagtg 60

cctggcagcg tgggctggga ccttgtcact aaagcagaga agccacttct tctgggccca 120

cgaggcagct gtcccatgct ctgctgagca cggtggtgcc atgcctctgc aactcctcct 180

gttgctgatc ctactgggcc ctggcaacag cttgcagctg tgggacacct gggcagatga 240

agccgagaaa gccttgggtc ccctgcttgc ccgggaccgg agacaggcca ccgaatatga 300

gtacctagat tatgatttcc tgccagaaac ggagcctcca gaaatgctga ggaacagcac 360

tgacaccact cctctgactg ggcctggaac ccctgagtct accactgtgg agcctgctgc 420

aaggcgttct actggcctgg atgcaggagg ggcagtcaca gagctgacca cggagctggc 480

caacatgggg aacctgtcca cggattcagc agctatggag atacagacca ctcaaccagc 540

agccacggag gcacagacca ctcaaccagt gcccacggag gcacagacca ctccactggc 600

agccacagag gcacagacaa ctcgactgac ggccacggag gcacagacca ctccactggc 660

agccacagag gcacagacca ctccaccagc agccacggaa gcacagacca ctcaacccac 720

aggcctggag gcacagacca ctgcaccagc agccatggag gcacagacca ctgcaccagc 780

agccatggaa gcacagacca ctccaccagc agccatggag gcacagacca ctcaaaccac 840

agccatggag gcacagacca ctgcaccaga agccacggag gcacagacca ctcaacccac 900

agccacggag gcacagacca ctccactggc agccatggag gccctgtcca cagaacccag 960

tgccacagag gccctgtcca tggaacctac taccaaaaga ggtctgttca tacccttttc 1020

tgtgtcctct gttactcaca agggcattcc catggcagcc agcaatttgt ccgtcaacta 1080

cccagtgggg gccccagacc acatctctgt gaagcagtgc ctgctggcca tcctaatctt 1140

ggcgctggtg gccactatct tcttcgtgtg cactgtggtg ctggcggtcc gcctctcccg 1200

caagggccac atgtaccccg tgcgtaatta ctcccccacc gagatggtct gcatctcatc 1260

cctgttgcct gatgggggtg aggggccctc tgccacagcc aatgggggcc tgtccaaggc 1320

caagagcccg ggcctgacgc cagagcccag ggaggaccgt gaggggggatg acctcaccct 1380

gcacagcttc ctcccttagc tcactctgcc atctgttttg gcaagacccc acctccacgg 1440

gctctcctgg gccacccctg agtgcccaga ccccattcca cagctctggg cttcctcgga 1500

gacccctggg gatggggatc ttcagggaag gaactctggc cacccaaaca ggacaagagc 1560

agcctggggc caagcagacg ggcaagtgga gccacctctt tcctccctcc gcggatgaag 1620

cccagccaca tttcagccga ggtccaaggc aggaggccat ttacttgaga cagattctct 1680

ccttttttcct gtcccccatc ttctctgggt ccctctaaca tctcccatgg ctctccccgc 1740

ttctcctggt cactggagtc tcctccccat gtacccaagg aagatggagc tcccccatcc 1800

cacacgcact gcactgccat tgtcttttgg ttgccatggt caccaaacag gaagtggaca 1860

ttctaaggga ggagtactga agagtgacgg acttctgagg ctgtttcctg ctgctcctct 1920

gacttggggc agcttgggtc ttcttgggca cctctctggg aaaacccagg gtgaggttca 1980

gcctgtgagg gctgggatgg gtttcgtggg cccaagggca gacctttctt tgggactgtg 2040

tggaccaagg agcttccatc tagtgacaag tgacccccag ctatcgcctc ttgccttccc 2100

ctgtggccac tttccagggt ggactctgtc ttgttcactg cagtatccca actgcaggtc 2160

cagtgcaggc aataaatatg tgatggacaa acgatagcgg aatccttcaa ggtttcaagg 2220

ctgtctcctt caggcagcct tcccggaatt ctccatccct cagtgcagga tgggggctgg 2280

tcctcagctg tctgccctca gcccctggcc ccccaggaag cctctttcat gggctgttag 2340

gttgacttca gttttgcctc ttggacaaca gggggtcttg tacatccttg ggtgaccagg 2400

aaaagttcag gctatggggg gccaaaggga gggctgcccc ttccccacca gtgaccactt 2460

tattccactt cctccattac ccagttttgg cccacagagt ttggtccccc ccaaacctcg 2520

gaccaatatc cctctaaaca tcaatctatc ctcctgttaa agaaaaaaaa aaa 2573

<210> 25
<211> 428
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 人類CLA前驅體之例示性胺基酸序列

<300>
<308> NP_001193538.1
<309> 2015-03-15
<313> (1)..(428)

<400> 25

Met Ala Val Gly Ala Ser Gly Leu Glu Gly Asp Lys Met Ala Gly Ala
1 5 10 15

Met Pro Leu Gln Leu Leu Leu Leu Leu Ile Leu Leu Gly Pro Gly Asn
20 25 30

Ser Leu Gln Leu Trp Asp Thr Trp Ala Asp Glu Ala Glu Lys Ala Leu
35 40 45

Gly Pro Leu Leu Ala Arg Asp Arg Arg Gln Ala Thr Glu Tyr Glu Tyr
50 55 60

Leu Asp Tyr Asp Phe Leu Pro Glu Thr Glu Pro Pro Glu Met Leu Arg
65 70 75 80

Asn Ser Thr Asp Thr Thr Pro Leu Thr Gly Pro Gly Thr Pro Glu Ser
85 90 95

Thr Thr Val Glu Pro Ala Ala Arg Arg Ser Thr Gly Leu Asp Ala Gly
100 105 110

Gly Ala Val Thr Glu Leu Thr Thr Glu Leu Ala Asn Met Gly Asn Leu
115 120 125

Ser Thr Asp Ser Ala Ala Met Glu Ile Gln Thr Thr Gln Pro Ala Ala
130 135 140

Thr Glu Ala Gln Thr Thr Gln Pro Val Pro Thr Glu Ala Gln Thr Thr
145 150 155 160

Pro Leu Ala Ala Thr Glu Ala Gln Thr Thr Arg Leu Thr Ala Thr Glu
165 170 175

Ala Gln Thr Thr Pro Leu Ala Ala Thr Glu Ala Gln Thr Thr Pro Pro
180 185 190

Ala Ala Thr Glu Ala Gln Thr Thr Gln Pro Thr Gly Leu Glu Ala Gln
195 200 205

Thr Thr Ala Pro Ala Ala Met Glu Ala Gln Thr Thr Ala Pro Ala Ala
210 215 220

Met Glu Ala Gln Thr Thr Pro Pro Ala Ala Met Glu Ala Gln Thr Thr
225 230 235 240

Gln Thr Thr Ala Met Glu Ala Gln Thr Thr Ala Pro Glu Ala Thr Glu
245 250 255

Ala Gln Thr Thr Gln Pro Thr Ala Thr Glu Ala Gln Thr Thr Pro Leu
260 265 270

Ala Ala Met Glu Ala Leu Ser Thr Glu Pro Ser Ala Thr Glu Ala Leu
275 280 285

Ser Met Glu Pro Thr Thr Lys Arg Gly Leu Phe Ile Pro Phe Ser Val
290 295 300

Ser Ser Val Thr His Lys Gly Ile Pro Met Ala Ala Ser Asn Leu Ser
305 310 315 320

Val Asn Tyr Pro Val Gly Ala Pro Asp His Ile Ser Val Lys Gln Cys
325 330 335

Leu Leu Ala Ile Leu Ile Leu Ala Leu Val Ala Thr Ile Phe Phe Val
340 345 350

Cys Thr Val Val Leu Ala Val Arg Leu Ser Arg Lys Gly His Met Tyr

355 360 365

Pro Val Arg Asn Tyr Ser Pro Thr Glu Met Val Cys Ile Ser Ser Leu
370 375 380

Leu Pro Asp Gly Gly Glu Gly Pro Ser Ala Thr Ala Asn Gly Gly Leu
385 390 395 400

Ser Lys Ala Lys Ser Pro Gly Leu Thr Pro Glu Pro Arg Glu Asp Arg
405 410 415

Glu Gly Asp Asp Leu Thr Leu His Ser Phe Leu Pro
420 425

<210> 26
<211> 412
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 人類CLA前驅體之例示性胺基酸序列

<300>
<308> NP_002997.2
<309> 2015-03-15
<313> (1)..(412)

<400> 26

Met Pro Leu Gln Leu Leu Leu Leu Leu Ile Leu Leu Gly Pro Gly Asn
1 5 10 15

Ser Leu Gln Leu Trp Asp Thr Trp Ala Asp Glu Ala Glu Lys Ala Leu
20 25 30

Gly Pro Leu Leu Ala Arg Asp Arg Arg Gln Ala Thr Glu Tyr Glu Tyr
35 40 45

Leu Asp Tyr Asp Phe Leu Pro Glu Thr Glu Pro Pro Glu Met Leu Arg
50 55 60

Asn Ser Thr Asp Thr Thr Pro Leu Thr Gly Pro Gly Thr Pro Glu Ser
65 70 75 80

Thr Thr Val Glu Pro Ala Ala Arg Arg Ser Thr Gly Leu Asp Ala Gly
85 90 95

Gly Ala Val Thr Glu Leu Thr Thr Glu Leu Ala Asn Met Gly Asn Leu
100 105 110

Ser Thr Asp Ser Ala Ala Met Glu Ile Gln Thr Thr Gln Pro Ala Ala
115 120 125

Thr Glu Ala Gln Thr Thr Gln Pro Val Pro Thr Glu Ala Gln Thr Thr
130 135 140

Pro Leu Ala Ala Thr Glu Ala Gln Thr Thr Arg Leu Thr Ala Thr Glu
145 150 155 160

Ala Gln Thr Thr Pro Leu Ala Ala Thr Glu Ala Gln Thr Thr Pro Pro
165 170 175

Ala Ala Thr Glu Ala Gln Thr Thr Gln Pro Thr Gly Leu Glu Ala Gln
180 185 190

Thr Thr Ala Pro Ala Ala Met Glu Ala Gln Thr Thr Ala Pro Ala Ala
195 200 205

Met Glu Ala Gln Thr Thr Pro Pro Ala Ala Met Glu Ala Gln Thr Thr
210 215 220

Gln Thr Thr Ala Met Glu Ala Gln Thr Thr Ala Pro Glu Ala Thr Glu
225 230 235 240

Ala Gln Thr Thr Gln Pro Thr Ala Thr Glu Ala Gln Thr Thr Pro Leu
245 250 255

Ala Ala Met Glu Ala Leu Ser Thr Glu Pro Ser Ala Thr Glu Ala Leu
260 265 270

Ser Met Glu Pro Thr Thr Lys Arg Gly Leu Phe Ile Pro Phe Ser Val
275 280 285

Ser Ser Val Thr His Lys Gly Ile Pro Met Ala Ala Ser Asn Leu Ser
290 295 300

Val Asn Tyr Pro Val Gly Ala Pro Asp His Ile Ser Val Lys Gln Cys
305 310 315 320

Leu Leu Ala Ile Leu Ile Leu Ala Leu Val Ala Thr Ile Phe Phe Val
325 330 335

Cys Thr Val Val Leu Ala Val Arg Leu Ser Arg Lys Gly His Met Tyr
340 345 350

Pro Val Arg Asn Tyr Ser Pro Thr Glu Met Val Cys Ile Ser Ser Leu
355 360 365

Leu Pro Asp Gly Gly Glu Gly Pro Ser Ala Thr Ala Asn Gly Gly Leu
370 375 380

Ser Lys Ala Lys Ser Pro Gly Leu Thr Pro Glu Pro Arg Glu Asp Arg
385 390 395 400

Glu Gly Asp Asp Leu Thr Leu His Ser Phe Leu Pro
405 410

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種T淋巴球，其表現正常不由該T淋巴球表現之回歸受體及嵌合抗原受體(CAR)。

【請求項2】

如請求項1之T淋巴球，其中該回歸受體為B細胞區回歸受體。

【請求項3】

如請求項2之T淋巴球，其中該B細胞區回歸受體為CXCR5。

【請求項4】

如請求項1之T淋巴球，其中該回歸受體為腸胃道回歸受體。

【請求項5】

如請求項4之T淋巴球，其中該腸胃道回歸受體為α4β7。

【請求項6】

如請求項4之T淋巴球，其中該腸胃道回歸受體為CCR9。

【請求項7】

如請求項4之T淋巴球，其包含第二腸胃道回歸受體。

【請求項8】

如請求項4至7中任一項之T淋巴球，其中該T淋巴球在維生素A代謝物存在下活化、擴增、或活化且擴增一段足夠時間及足夠的量，使得一或多種腸胃道回歸受體的表現增加。

【請求項9】

如請求項8之T淋巴球，其中該維生素A代謝物為視黃酸。

【請求項10】

如請求項1之T淋巴球，其中該回歸受體為皮膚回歸受體。

【請求項11】

如請求項10之T淋巴球，其中該皮膚回歸受體為CLA。

【請求項12】

如請求項10之T淋巴球，其中該皮膚回歸受體為CCR4。

【請求項13】

如請求項10之T淋巴球，其中該皮膚回歸受體為CCR10。

【請求項14】

如請求項10之T淋巴球，其包含第二皮膚回歸受體。

【請求項15】

如請求項14之T淋巴球，其包含第三皮膚回歸受體。

【請求項16】

如請求項10至15中任一項之T淋巴球，其中該T淋巴球在維生素D代謝物存在下活化、擴增、或活化且擴增一段足夠時間及足夠的量，使得一或多種皮膚回歸受體的表現增加。

【請求項17】

如請求項16之T淋巴球，其中該維生素D代謝物為1,26-二羥基膽鈣化醇($1,25(OH)_2D_3$)。

【請求項18】

如請求項10至17中任一項之T淋巴球，其中該T淋巴球在IL-12存在下活化、擴增、或活化且擴增一段足夠時間及足夠的量，使得一或多種皮膚回歸受體的表現增加。

【請求項19】

如請求項4至18中任一項之T淋巴球，其另外包含B細胞區回歸受體。

【請求項20】

如請求項19之T淋巴球，其中該B細胞區回歸受體為CXCR5。

【請求項21】

一種產生T淋巴球群體之方法，其中複數種該等T淋巴球回歸至淋巴結B細胞區，該方法包含改造T淋巴球群體以表現B細胞區回歸受體。

【請求項22】

如請求項21之方法，其中該受體為CXCR5。

【請求項23】

一種產生T淋巴球群體之方法，其中複數種該等T淋巴球回歸至腸胃道，該方法包含改造T淋巴球群體以表現腸胃道回歸受體。

【請求項24】

如請求項23之方法，其中該腸胃道回歸受體為α4β7。

【請求項25】

如請求項23之方法，其中該腸胃道回歸受體為CCR9。

【請求項26】

如請求項23之方法，其中該T淋巴球群體經改造以表現第二腸胃道回歸受體。

【請求項27】

如請求項23至26中任一項之方法，該方法另外包含該T淋巴球群體在維生素A代謝物存在下活化、擴增、或活化且擴增一段足夠時間

及足夠的量，使得一或多種腸胃道回歸受體之表現增加的步驟。

【請求項28】

如請求項27之方法，其中該維生素A代謝物為視黃酸。

【請求項29】

一種產生T淋巴球群體之方法，其中複數種該等T淋巴球回歸至皮膚組織或細胞，該方法包含改造T淋巴球群體以表現回歸至皮膚組織或細胞之受體。

【請求項30】

如請求項29之方法，其中該皮膚回歸受體為CLA。

【請求項31】

如請求項29之方法，其中該皮膚回歸受體為CCR4。

【請求項32】

如請求項29之方法，其中該皮膚回歸受體為CCR10。

【請求項33】

如請求項29之方法，其中該T淋巴球群體經改造以表現第二皮膚回歸受體。

【請求項34】

如請求項33之方法，其中該T淋巴球群體經改造以表現第三皮膚回歸受體。

【請求項35】

如請求項29至34中任一項之方法，其中該方法另外包含該T淋巴球群體在維生素D代謝物存在下活化、擴增、或活化且擴增一段足夠時間及足夠的量，使得一或多種皮膚回歸受體之表現增加的步驟。

【請求項36】

如請求項35之方法，其中該維生素D代謝物為1,26-二羥基膽鈣化醇($1,25(OH)_2D_3$)。

【請求項37】

如請求項29至36中任一項之方法，其中該方法另外包含該T淋巴球群體在IL-12存在下活化、擴增、或活化且擴增一段足夠時間及足夠的量，使得一或多種皮膚回歸受體之表現增加的步驟。

【請求項38】

如請求項23至37中任一項之方法，其中該方法包含改造該T淋巴球群體以表現B細胞區回歸受體的步驟。

【請求項39】

如請求項38之方法，其中該B細胞區回歸受體為CXCR5。

【請求項40】

如請求項21至39中任一項之方法，其中該方法另外包含投與編碼嵌合抗原受體(CAR)之慢病毒載體的步驟。

【請求項41】

一種治療個體之癌症或腫瘤的方法，其包含向有需要之個體投與包含(i) B細胞區回歸受體；及(ii) CAR之T淋巴球。

【請求項42】

如請求項41之方法，其中該B細胞區回歸受體為CXCR5。

【請求項43】

一種治療個體之腸胃道癌症或腫瘤的方法，其包含向有需要之個體投與包含(i)腸胃道回歸受體；及(ii) CAR之T淋巴球。

【請求項44】

如請求項43之方法，其中該腸胃道回歸受體為α4β7。

【請求項45】

如請求項43之方法，其中該腸胃道回歸受體為CCR9。

【請求項46】

如請求項43之方法，其中該T淋巴球包含第二腸胃道回歸受體。

【請求項47】

如請求項43至46中任一項之方法，其中該CAR之細胞外結構域結合與腸胃道腫瘤或癌症相關聯之抗原。

【請求項48】

一種治療個體之皮膚癌症或皮膚腫瘤的方法，其包含向有需要之個體投與包含(i)皮膚回歸受體；及(ii) CAR之T淋巴球。

【請求項49】

如請求項48之方法，其中該皮膚回歸受體為CLA。

【請求項50】

如請求項48之方法，其中該皮膚回歸受體為CCR4。

【請求項51】

如請求項48之方法，其中該皮膚回歸受體為CCR10。

【請求項52】

如請求項48之方法，其中該T淋巴球包含第二皮膚回歸受體。

【請求項53】

如請求項52之方法，其中該T淋巴球包含第三皮膚回歸受體。

【請求項54】

如請求項48至543中任一項之方法，其中該CAR之細胞外結構域結合與皮膚腫瘤或癌症相關聯之抗原。

【請求項55】

如請求項41至46或48至53中任一項之方法，其中該CAR之細胞外結構域結合選自由以下組成之群的抗原：Her2、前列腺幹細胞抗原(PSCA)、α-胎蛋白(AFP)、癌胚抗原(CEA)、癌症抗原-125 (CA-125)、CA19-9、鈣網膜蛋白、MUC-1、上皮膜蛋白(EMA)、上皮腫瘤抗原(ETA)、酪胺酸酶、黑素瘤相關抗原(MAGE)、CD19、CD34、CD45、CD99、CD117、染色顆粒素、細胞角蛋白、結蛋白、膠質原纖維酸性蛋白(GFAP)、巨囊性病液狀蛋白(GCDFP-15)、HMB-45抗原、高分子量黑素瘤相關抗原(HMW-MAA)、蛋白質melan-A (由T淋巴球識別之黑素瘤抗原；MART-1)、myo-D1、肌肉特異性肌動蛋白(MSA)、神經纖毛、神經元特異性烯醇酶(NSE)、胎盤鹼性磷酸酶、突觸素、甲狀腺球蛋白、甲狀腺轉錄因子-1、M2型丙酮酸激酶同功酶之二聚體形式(腫瘤M2-PK)、異常ras蛋白、異常p53蛋白、fuc-GM1、GM2 (癌胚抗原-免疫原性-1；OFA-I-1)；GD2 (OFA-I-2)、GM3、GD3、α-輔肌動蛋白-4、Bage-1、BCR-ABL、Bcr-Abl融合蛋白、β-鏈蛋白、CA 15-3 (CA 27.29\BCAA)、CA 195、CA 242、CA-50、CAM43、Casp-8、cdc27、cdk4、cdkn2a、coa-1、dek-can融合蛋白、EBNA、EF2、埃-巴二氏病毒抗原(Epstein Barr virus antigen)、ETV6-AML1融合蛋白、HLA-A2、HLA-A11、hsp70-2、KIAAO205、Mart2、Mum-1、2及3、neo-PAP、I類肌凝蛋白、OS-9、pml-RARα融合蛋白、PTPRK、丙糖磷酸異構酶、Gage 3、4、5、6、7、GnTV、

Herv-K-mel、Lage-1、NA-88、NY-Eso-1/Lage-2、SP17、SSX-2、TRP2-Int2、gp100 (Pmel 17)、酪胺酸酶、TRP-1、TRP-2、MAGE-1、MAGE-3、RAGE、GAGE-1、GAGE-2、p15(58)、RAGE、SCP-1、Hom/Mel-40、PRAME、HER-2/neu、E2A-PRL、H4-RET、IGH-IGK、MYL-RAR、人類乳頭狀瘤病毒(HPV)抗原E6及E7、TSP-180、p185erbB2、p180erbB-3、c-met、nm-23H1、PSA、TAG-72-4、CA 19-9、CA 72-4、CAM 17.1、NuMa、13-鏈蛋白、Mum-1、p16、TAGE、PSMA、CT7、端粒酶、43-9F、5T4、791Tgp72、13HCG、BCA225、BTAA、CD68\KP1、CO-029、FGF-5、G250、Ga733 (EpCAM)、HTgp-175、M344、MA-50、MG7-Ag、MOV18、NB\70K、NY-CO-1、RCAS1、SDCCAG16、TA-90、TAAL6、TAG72、TLP、TPS、CD19、CD22、CD27、CD30、CD70、EGFRvIII (表皮生長因子變體III)、精子蛋白17 (Sp17)、間皮素、PAP (前列腺酸性磷酸酶)、prostein、TARP (T細胞受體γ替代閱讀框架蛋白)、Trp-p8、STEAP1 (前列腺之六次跨膜上皮抗原1)、整合素αvβ3 (CD61)、泌乳素及Ral-B。

【請求項56】

如請求項43至54中任一項之方法，其中該T淋巴球另外包含B細胞區回歸受體。

【請求項57】

如請求項56之方法，其中該B細胞區回歸受體為CXCR5。

【請求項58】

一種T淋巴球，其包含(i) B細胞區回歸受體；及(ii) CAR，適用

於治療個體之癌症或腫瘤的方法，該方法包含向有需要之個體投與該T淋巴球。

【請求項59】

如請求項58之供使用之T淋巴球，其中該B細胞區回歸受體為CXCR5。

【請求項60】

一種T淋巴球，其包含(i)腸胃道回歸受體；及(ii) CAR，適用於治療個體之腸胃道癌症或腫瘤的方法，該方法包含向有需要之個體投與該T淋巴球。

【請求項61】

如請求項60之供使用之T淋巴球，其中該腸胃道回歸受體為α4β7。

【請求項62】

如請求項60之供使用之T淋巴球，其中該腸胃道回歸受體為CCR9。

【請求項63】

如請求項60之供使用之T淋巴球，其中該T淋巴球包含第二腸胃道回歸受體。

【請求項64】

如請求項60至63中任一項之供使用之T淋巴球，其中該CAR之細胞外結構域結合與腸胃道腫瘤或癌症相關聯之抗原。

【請求項65】

一種T淋巴球，其包含(i)皮膚回歸受體；及(ii) CAR，適用於治

療個體之皮膚癌症或皮膚腫瘤的方法，該方法包含向有需要之個體投與該T淋巴球。

【請求項66】

如請求項65之供使用之T淋巴球，其中該皮膚回歸受體為CLA。

【請求項67】

如請求項65之供使用之T淋巴球，其中該皮膚回歸受體為CCR4。

【請求項68】

如請求項65之供使用之T淋巴球，其中該皮膚回歸受體為CCR10。

【請求項69】

如請求項65之供使用之T淋巴球，其中該T淋巴球包含第二皮膚回歸受體。

【請求項70】

如請求項69之供使用之T淋巴球，其中該T淋巴球包含第三皮膚回歸受體。

【請求項71】

如請求項65至70中任一項之供使用之T淋巴球，其中該CAR之細胞外結構域結合與皮膚腫瘤或癌症相關聯之抗原。

【請求項72】

如請求項58至63或65至70中任一項之供使用之T淋巴球，其中該CAR之細胞外結構域結合選自由以下組成之群的抗原：Her2、前列腺幹細胞抗原(PSCA)、α-胎蛋白(AFP)、癌胚抗原(CEA)、癌症抗原-125

(CA-125)、CA19-9、鈣網膜蛋白、MUC-1、上皮膜蛋白(EMA)、上皮腫瘤抗原(ETA)、酪胺酸酶、黑素瘤相關抗原(MAGE)、CD19、CD34、CD45、CD99、CD117、染色顆粒素、細胞角蛋白、結蛋白、膠質原纖維酸性蛋白(GFAP)、巨囊性病液狀蛋白(GCDFP-15)、HMB-45抗原、高分子量黑素瘤相關抗原(HMW-MAA)、蛋白質melan-A (由T淋巴球識別之黑素瘤抗原；MART-1)、myo-D1、肌肉特異性肌動蛋白(MSA)、神經纖毛、神經元特異性烯醇酶(NSE)、胎盤鹼性磷酸酶、突觸素、甲狀腺球蛋白、甲狀腺轉錄因子-1、M2型丙酮酸激酶同功酶之二聚體形式(腫瘤M2-PK)、異常ras蛋白、異常p53蛋白、fuc-GM1、GM2 (癌胚抗原-免疫原性-1；OFA-I-1)；GD2 (OFA-I-2)、GM3、GD3、α-輔肌動蛋白-4、Bage-1、BCR-ABL、Bcr-Abl融合蛋白、β-鏈蛋白、CA 15-3 (CA 27.29\BCAA)、CA 195、CA 242、CA-50、CAM43、Casp-8、cdc27、cdk4、cdkn2a、coa-1、dek-can融合蛋白、EBNA、EF2、埃-巴二氏病毒抗原、ETV6-AML1融合蛋白、HLA-A2、HLA-A11、hsp70-2、KIAAO205、Mart2、Mum-1、2及3、neo-PAP、I類肌凝蛋白、OS-9、pml-RARα融合蛋白、PTPRK、丙糖磷酸異構酶、Gage 3、4、5、6、7、GnTV、Herv-K-mel、Lage-1、NA-88、NY-Eso-1/Lage-2、SP17、SSX-2、TRP2-Int2、gp100 (Pmel 17)、酪胺酸酶、TRP-1、TRP-2、MAGE-1、MAGE-3、RAGE、GAGE-1、GAGE-2、p15(58)、RAGE、SCP-1、Hom/Mel-40、PRAME、HER-2/neu、E2A-PRL、H4-RET、IGH-IGK、MYL-RAR、人類乳頭狀瘤病毒(HPV)抗原E6及E7、TSP-180、p185erbB2、p180erbB-3、c-met、nm-23H1、PSA、TAG-72-4、CA 19-9、CA 72-

4、CAM 17.1、NuMa、13-鏈蛋白、Mum-1、p16、TAGE、PSMA、CT7、端粒酶、43-9F、5T4、791Tgp72、13HCG、BCA225、BTAA、CD68\KP1、CO-029、FGF-5、G250、Ga733 (EpCAM)、HTgp-175、M344、MA-50、MG7-Ag、MOV18、NB\70K、NY-CO-1、RCAS1、SDCCAG16、TA-90、TAAL6、TAG72、TLP、TPS、CD19、CD22、CD27、CD30、CD70、EGFRvIII (表皮生長因子變體III)、精子蛋白17 (Sp17)、間皮素、PAP (前列腺酸性磷酸酶)、prostein、TARP (T細胞受體γ替代閱讀框架蛋白)、Trp-p8、STEAP1 (前列腺之六次跨膜上皮抗原1)、整合素αvβ3 (CD61)、泌乳素及Ral-B。

【請求項73】

如請求項60至71中任一項之供使用之T淋巴球，其中該T淋巴球另外包含B細胞區回歸受體。

【請求項74】

如請求項73之供使用之T淋巴球，其中該B細胞區回歸受體為CXCR5。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種T淋巴球，其表現正常不由該T淋巴球表現之回歸受體及嵌合抗原受體(CAR)。

【請求項2】

如請求項1之T淋巴球，其中該回歸受體為B細胞區回歸受體。

【請求項3】

如請求項1之T淋巴球，其中該回歸受體為腸胃道回歸受體。

【請求項4】

如請求項1之T淋巴球，其中該回歸受體為皮膚回歸受體。

【請求項5】

如請求項3或4之T淋巴球，其另外包含B細胞區回歸受體。

【請求項6】

一種產生T淋巴球群體之方法，其中複數種該等T淋巴球回歸至淋巴結B細胞區，該方法包含改造T淋巴球群體以表現B細胞區回歸受體。

【請求項7】

一種產生T淋巴球群體之方法，其中複數種該等T淋巴球回歸至腸胃道，該方法包含改造T淋巴球群體以表現腸胃道回歸受體。

【請求項8】

一種產生T淋巴球群體之方法，其中複數種該等T淋巴球回歸至皮膚組織或細胞，該方法包含改造T淋巴球群體以表現回歸至皮膚組織或細胞之受體。

【請求項9】

如請求項6至8中任一項之方法，其中該方法包含改造該T淋巴球群體以表現B細胞區回歸受體的步驟。

【請求項10】

如請求項6至8中任一項之方法，其中該方法另外包含提供編碼嵌合抗原受體(CAR)之慢病毒載體的步驟。

【請求項11】

如請求項9之方法，其中該方法另外包含提供編碼CAR之慢病毒載體的步驟。

【請求項12】

一種包含(i) B細胞區回歸受體及(ii) CAR之T淋巴球之用途，其係用以製備用於治療個體之癌症或腫瘤的藥物。

【請求項13】

一種包含(i)腸胃道回歸受體及(ii) CAR之T淋巴球之用途，其係用以製備用於治療個體之腸胃道癌症或腫瘤的藥物。

【請求項14】

一種包含(i)皮膚回歸受體及(ii) CAR之T淋巴球之用途，其係用以製備用於治療個體之皮膚癌症或皮膚腫瘤的藥物。

【請求項15】

如請求項12至14中任一項之用途，其中該CAR之細胞外結構域結合選自由以下組成之群的抗原：Her2、前列腺幹細胞抗原(PSCA)、α-胎蛋白(AFP)、癌胚抗原(CEA)、癌症抗原-125 (CA-125)、CA19-9、鈣網膜蛋白、MUC-1、上皮膜蛋白(EMA)、上皮腫瘤抗原(ETA)、酪

胺酸酶、黑素瘤相關抗原(MAGE)、CD19、CD34、CD45、CD99、CD117、染色顆粒素、細胞角蛋白、結蛋白、膠質原纖維酸性蛋白(GFAP)、巨囊性病液狀蛋白(GCDFP-15)、HMB-45抗原、高分子量黑素瘤相關抗原(HMW-MAA)、蛋白質melan-A (由T淋巴球識別之黑素瘤抗原；MART-1)、myo-D1、肌肉特異性肌動蛋白(MSA)、神經纖毛、神經元特異性烯醇酶(NSE)、胎盤鹼性磷酸酶、突觸素、甲狀腺球蛋白、甲狀腺轉錄因子-1、M2型丙酮酸激酶同功酶之二聚體形式(腫瘤M2-PK)、異常ras蛋白、異常p53蛋白、fuc-GM1、GM2 (癌胚抗原-免疫原性-1；OFA-I-1)；GD2 (OFA-I-2)、GM3、GD3、α-輔肌動蛋白-4、Bage-1、BCR-ABL、Bcr-Abl融合蛋白、β-鏈蛋白、CA 15-3 (CA 27.29\BCAA)、CA 195、CA 242、CA-50、CAM43、Casp-8、cdc27、cdk4、cdkn2a、coa-1、dek-can融合蛋白、EBNA、EF2、埃-巴二氏病毒抗原、ETV6-AML1融合蛋白、HLA-A2、HLA-A11、hsp70-2、KIAAO205、Mart2、Mum-1、2及3、neo-PAP、I類肌凝蛋白、OS-9、pml-RARα融合蛋白、PTPRK、丙糖磷酸異構酶、Gage 3、4、5、6、7、GnTV、Herv-K-mel、Lage-1、NA-88、NY-Eso-1/Lage-2、SP17、SSX-2、TRP2-Int2、gp100 (Pmel 17)、酪胺酸酶、TRP-1、TRP-2、MAGE-1、MAGE-3、RAGE、GAGE-1、GAGE-2、p15(58)、RAGE、SCP-1、Hom/Mel-40、PRAME、HER-2/neu、E2A-PRL、H4-RET、IGH-IGK、MYL-RAR、人類乳頭狀瘤病毒(HPV)抗原E6及E7、TSP-180、p185erbB2、p180erbB-3、c-met、nm-23H1、PSA、TAG-72-4、CA 19-9、CA 72-4、CAM 17.1、NuMa、13-鏈蛋白、Mum-1、p16、TAGE、PSMA、CT7、端粒酶、43-9F、5T4、

791Tgp72、13HCG、BCA225、BTAA、CD68\KP1、CO-029、FGF-5、G250、Ga733 (EpCAM)、HTgp-175、M344、MA-50、MG7-Ag、MOV18、NB\70K、NY-CO-1、RCAS1、SDCCAG16、TA-90、TAAL6、TAG72、TLP、TPS、CD19、CD22、CD27、CD30、CD70、EGFRvIII (表皮生長因子變體III)、精子蛋白17 (Sp17)、間皮素、PAP (前列腺酸性磷酸酶)、prostein、TARP (T細胞受體γ替代閱讀框架蛋白)、Trp-p8、STEAP1 (前列腺之六次跨膜上皮抗原1)、整合素αvβ3 (CD61)、泌乳素及Ral-B。