(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2025년07월01일
(11) 등록번호 10-2827786
(24) 등록일자 2025년06월26일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 14/705 (2006.01) *A61K 35/14* (2015.01)
A61P 35/00 (2006.01) *C07K 16/32* (2006.01)
C12N 5/078 (2010.01)
(52) CPC특허분류
C07K 14/705 (2013.01)
A61K 35/14 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2018-7025166
(22) 출원일자(국제) 2017년02월01일
심사청구일자 2022년01월25일
(85) 번역문제출일자 2018년08월30일
(65) 공개번호 10-2018-0104146
(43) 공개일자 2018년09월19일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2017/052145
(87) 국제공개번호 WO 2017/134100
국제공개일자 2017년08월10일
(30) 우선권주장
16153966.3 2016년02월02일
유럽특허청(EPO)(EP)
(56) 선행기술조사문헌
WO2015092024 A2
JP2012504970 A

(73) 특허권자
에꼴 뽈리떼끄닉 뻬데랄 드 로잔느 (으뻬에프엘)
스위스 체하-1015 로잔느, 으뻬에프엘 이노베이션 파크 제이, 으뻬에프엘-티티오
(72) 발명자
데 팔마 미켈레
스위스, 1003 로잔느, 뤼 두 쁘띠 세인트 장 5
스쿠아드리토 마리오 레오나르도
스위스, 1020 레낭, 슈망 데 벨 뷔 14
(74) 대리인
특허법인한얼

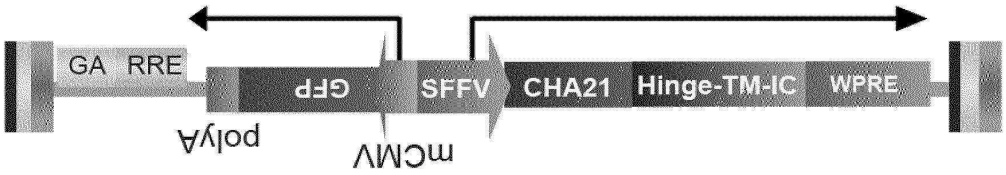
전체 청구항 수 : 총 22 항 심사관 : 강덕희

(54) 발명의 명칭 **조작된 항원 제시 세포 및 이의 용도**

(57) 요 약

본 발명은, 항원-제시 세포에 의해 종양-연관 항원의 T-세포에 대한 흡수, 프로세싱 및 제시를 증강시키는 능력을 갖는 조작된 세포외 소포 내재화 수용체에 관한 것이다. 추가로, 본 발명은, 상기 수용체를 발현하는 벡터 또는 항원 제시 세포, 암의 예방 및/또는 치료를 위한 조성물 및 이의 용도에 관한 것이다.

대 표 도 - 도1



(52) CPC특허분류
A61P 35/00 (2018.01)
C07K 16/32 (2013.01)
C12N 5/0634 (2025.01)
C07K 2317/622 (2013.01)
C07K 2319/02 (2013.01)
C07K 2319/03 (2013.01)
C07K 2319/70 (2013.01)
C12N 2510/00 (2013.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

재조합 세포외 소포 내재화 수용체(EVIR)로서,

(i) 암 세포의 막 분자에 특이적인 세포외 항체 도메인으로서, 상기 막 분자는 종양-연관 항원(TAA)인 세포외 항체 도메인;

(ii) 항원-제시 세포에서 발현되는 경우, 항원-제시 세포의 막에 EVIR을 고정시키는 단백질(proteinic) 도메인으로서, 상기 단백질 도메인이 서열번호 31, 서열번호 35, 서열번호 39 및 서열번호 41로 이루어지는 그룹으로부터 선택되는 아미노산 서열, 또는 이들의 상동성 변이체를 포함하고, 상기 변이체는 본래(original) 아미노산 서열과 적어도 95% 동일한 아미노산 서열을 갖는, 단백질 도메인; 및

(iii) 임의로, 세포 막 외수송 도메인으로서, IgK 도메인을 포함하고, 항원-제시 세포에서 발현되는 경우, 항원-제시 세포의 세포 막으로 EVIR의 외수송(export)을 증가시키는, 세포 막 외수송 도메인을 포함하는, EVIR.

청구항 2

제1항에 있어서, 세포외 항체 도메인이 scFv인, EVIR.

청구항 3

제1항에 있어서, 세포외 항체 도메인이, 인간 상피 성장 인자 수용체 2(HER2)에 특이적인 항체 또는 이의 단편의 서열을 포함하는, EVIR.

청구항 4

제1항에 있어서, 세포외 항체 도메인이, 티로시나제-관련 단백질-1(TYRP1), 암태아성 항원(CEA), 메소텔린, PMEL(gp100), 강글리오사이드(GD2, GD3) 또는 뮤신(mucin)에 특이적인 항체 또는 이의 단편의 서열을 포함하는, EVIR.

청구항 5

제1항에 있어서, 세포외 항체 도메인이 서열번호 27, 서열번호 28, 서열번호 29 및 서열번호 30으로부터 선택된 서열 또는 이들의 변이체를 포함하고, 상기 변이체가 본래의 아미노산 서열과 적어도 95% 동일한 아미노산 서열을 갖는, EVIR.

청구항 6

제4항에 있어서, 세포외 항체 도메인이, 티로시나제-관련 단백질-1(TYRP1) 또는 강글리오사이드(GD2)에 특이적인 항체 또는 이의 단편의 서열을 포함하는, EVIR.

청구항 7

제6항에 있어서, 세포외 항체 도메인이 서열번호 113 및 서열번호 114로부터 선택된 서열을 포함하는, EVIR.

청구항 8

삭제

청구항 9

삭제

청구항 10

제1항에 있어서, 서열번호 42의 IgK 도메인 또는 이의 상동성 유도체를 포함하는 세포 막 외수송 도메인을 포함

하고, 상기 유도체가 본래 아미노산 서열과 적어도 95% 동일한 아미노산 서열을 갖는, EVIR.

청구항 11

제1항에 있어서, 서열번호 54, 서열번호 58, 서열번호 62 및 서열번호 64로부터 선택된 아미노산 서열 또는 이들의 상동성 변이체를 포함하고, 상기 변이체가 본래 아미노산 서열과 적어도 95% 동일한 아미노산 서열을 갖는, EVIR.

청구항 12

제1항에 있어서, 서열번호 132 및 서열번호 133으로부터 선택된 아미노산 서열 또는 이들의 상동성 변이체를 포함하고, 상기 변이체가 본래 아미노산 서열과 적어도 95% 동일한 아미노산 서열을 갖는, EVIR.

청구항 13

제1항에 따른 EVIR을 코딩하는 단리된 핵산.

청구항 14

제13항에 있어서, 서열번호 65, 서열번호 69, 서열번호 73 및 서열번호 75로부터 선택된 서열을 포함하는, 단리된 핵산.

청구항 15

제13항에 있어서, 서열번호 130 및 서열번호 131로부터 선택된 서열을 포함하는, 단리된 핵산.

청구항 16

제13항의 적어도 하나의 핵산을 포함하는 벡터.

청구항 17

제16항에 있어서, 단구, 마크로파지 및/또는 수지상 세포에서 생존, 분화, 증식, 활성화, 성숙, 식작용, 엔도사이토시스(endocytosis), 항원-프로세싱 및 제시, T-세포 보충(recruitment)을 촉진시키는 기능성 단백질, 또는 항원 제시 세포(APC) 분화, 생존, 활성화 및/또는 교차-제시를 유도하거나 T 세포를 유인 및/또는 활성화시킬 수 있는 단백질을 코딩하는 적어도 하나의 핵산을 추가로 포함하는, 벡터.

청구항 18

항원-제시 세포(APC) 또는 이의 줄기/전구 세포에서 제1항에 따른 적어도 하나의 EVIR의 발현을 유도하는 생체외 방법으로서,

(i) 상기 세포를, 제1항에 따른 적어도 하나의 EVIR을 코딩하는 벡터로 생체외 형질도입하는 단계; 및

(ii) 임의로, 세포 분화, 성숙 또는 활성화를 유도하는 단계를 포함하는, 생체외 방법.

청구항 19

제18항에 있어서, 벡터가 제13항에 따른 핵산을 포함하거나, 제16항 또는 제17항에 따른 벡터인, 방법.

청구항 20

제1항에 따른 적어도 하나의 EVIR을 발현하는, 단리된 항원 제시 세포(APC) 또는 이의 단리된 줄기 또는 전구 세포.

청구항 21

EVIR-발현, TAA-제시 세포를 제조하는 생체외 방법으로서,

(i) 암 대상체로부터 수득된, 적어도 하나의 암 세포 또는 적어도 하나의 암 세포-유래 세포외 소포(EV)를 제공하는 단계;

(ii) 제20항에 따른 EVIR-발현 세포를 제공하는 단계;

(iii) 단계 (ii) 하에서 제공된 EVIR-발현 세포를 단계 (i)하에서 제공된 상기 적어도 하나의 암 세포 또는 EV와 생체외 접촉시키는 단계;

(iv) 단계 (iii)으로부터 상기 EVIR-발현 세포를 수집하는 단계를 포함하고,

단계 (iv)하에서 수득된 세포가, 상기 대상체에게 투여되는 경우, EVIR을 발현하지 않고 단계 (iii)에서와 같이 처리된 세포와 비교하여,

증강된, 상기 암 대상체로부터 T-세포 종양-연관 항원(TAA)을 제시하는 능력을 갖는, 생체외 방법.

청구항 22

암의 예방 및/또는 치료에 사용하기 위한 약제학적 조성물로서, 제1항 내지 제7항 및 제10항 내지 제12항 중 어느 한 항에 따른 적어도 하나의 EVIR을 코딩하는 적어도 하나의 벡터, 또는 제20항에 따른 세포 또는 제18항 또는 제21항에 따른 방법으로부터 수득할 수 있는 세포, 및 이의 적어도 하나의 약제학적으로 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제를 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 23

제22항에 있어서, 백신 조성물용인, 약제학적 조성물.

청구항 24

삭제

청구항 25

암의 예방 및/또는 치료에 사용하기 위한 약제학적 키트(kit)로서, 제1항 내지 제7항 및 제10항 내지 제12항 중 어느 한 항에 따른 적어도 하나의 EVIR, 또는 제16항 또는 제17항에 따른 적어도 하나의 재조합 발현 벡터, 또는 제20항에 따른 적어도 하나의 EVIR-발현 세포를 포함하는, 약제학적 키트.

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은, 세포외 소포 내재화 수용체를 발현하는 세포를 포함하는 백신 및 암의 예방 및/또는 치료를 위한 면역요법에서 이들의 용도에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 면역요법은, 감염, 염증 및 변성 상태, 및 암을 포함하는 다양한 인간 질환의 치료 및 예방을 위해 점차 중요성이 증가하고 있다. 암에서, 면역요법은 암 세포 또는 종양의 기타 세포 성분을 공격하기 위해 환자 자신의 면역 시스템을 자극하는 것을 포함한다[참조: *Waldmann et al., 2003, Nat Med, 9: 269-277; Miller et al., 2015, Cancer Cell, 27(4):439-49*]. 암을 치료하기 위해 현재 사용되는 주요 타입의 면역요법은 모노클로날 항체, 면역 체크포인트 억제제 및 암 백신의 사용을 포함한다[참조: *Miller et al., 2015, supra*].

[0003] 암-관련 응용에서, 면역요법은, 암 세포가 정상 세포에 의해 발현되지 않고(또는 보다 낮은 수준으로 발현되는) 면역 시스템에 의해 검출할 수 있는 이들의 표면 분자 상에서 발현한다는 가정에 기초한다. 이들 분자는, 암 항원으로 공지되어 있고, 종종 단백질(정상 또는 돌연변이된) 또는 탄수화물 및 지질 등의 기타 거대분자이다. 과거 10년간, 종양 단백질의 프로세싱으로부터 유래된 분자 수의 증가가 동정되었고 종양-연관 항원(TAA)으로서 분류되었다. 소위 활성 면역요법은 TAA를 표적화함으로써 면역 시스템이 종양 세포를 공격하기 위해 사용된다.

TAA는 CD8+ 세포독성 T 림파구(CTL)를 포함하는 상이한 세포 타입에 의해 인식될 수 있다. CTL에 의한 암-세포 인식 후, 이들은 후속적으로 암 세포를 제거하는데 관여할 수 있다.

[0004] 면역요법 접근법에 대한 현재 연구의 주요한 목표 중의 하나는 잠재적 또는 공지된 TAA에 대해 환자를 백신접종함으로써 암-특이적 CTL을 유도 또는 증강시키는 것이다. 개발되고 임상 시험으로 이행된 접근법은, 이하 APC-TAA로서 지칭되는, 생체외 TAA-로딩된 항원 제시 세포(APC)를 사용한 양자 면역요법을 포함한다. 실제로, 강력한 및 지속적 항-종양 면역성의 생성은 CTL에 대해 수지상 세포(DC) 등의 전문 APC에 의한 TAA의 제시를 필요로 한다[참조: *Palucka et al, 2012, Nat Rev Cancer, 12(4):265-77*]. DC는, 특정 사이토킨/성장 인자 조합과 함께, 환자로부터 수득한 조혈 전구세포 또는 단구를 배양함으로써 생체외 생성된다. 일단 생성되면, DC는, 환자에서 APC-TAA의 재주입 전에, 생체외에서 전체 종양 용해물 또는 특이적 TAA에 노출된다. 과거 10년간, 마우스의 임상전 연구 및 몇몇 시험은 해당 절차의 안정성, 종양 항원에 특이적인 순환하는 $CD4^+$ T 세포 및 $CD8^+$ T 세포의 확대를 유도하는 이의 능력, 및 일부 환자에서 객관적 임상 반응을 밝혀냈다[참조: *Palucka et al., 2012, supra*]. 현재, 하나의 APC-TAA 백신, 시풀류셀-T(Sipuleucel-T)(Provenge®)만이, 호르몬에 의해 더 이상 도움을 받지 못하는 진행된 전립선 암을 치료하기 위해 미국에서 승인되어 있다[참조: *Gardner et al., 2012, Hum Vaccin Immunother, 8(4): 534-9*]. 본 실시예는 확립된 암의 치료를 위한 능동 면역화의 실현가능성을 입증한다.

[0005] 그러나, 생체외 배양된 APC-TAA의 사용은 전형적으로 노동 집약적(APC는 단리되고 생체외에서 조작된 다음, 재주입될 필요가 있다)이고, 고가이며, 일반적으로 각각의 환자에게 개별적이지 않다[참조: *Kastenmueller et al., 2014, Nat Rev Immunol., 14(10):705-11*]. 또 다른 백신접종 접근법은, 생체외 조작 없이, 생체내에서 선택된 TAA를 APC로 표적화하는 것으로 이루어진다[참조: *Palucka et al., 2012, supra; Kastenmueller et al., 2014, supra*]. 이는 몇몇 수단에 의해, 예를 들면, APC 수용체(예를 들면, CD205, CLEC9A, CD11c)에 특이적인 항체로 구성되고 또한 선택된 TAA와 융합되는 키메라 단백질을 사용하여 달성할 수 있다. 키메라 단백질은 APC를 표적화할 수 있고, APC에 의한 T 세포로의 TAA 내재화, 프로세싱 및 제시를 촉진시킬 수 있다. 그러나, 이들 접근법은 매우 효율적이지 않고, 1개의 TAA만을 전달할 수 있다. 추가로, 표적화된 APC에 의한 CTL의 유도는 또한, 이의 부재가 항원-특이적 관용을 유도할 수 있기 때문에, DC 성숙 및/또는 활성화 신호의 제공을 필요로 한다[참조: *Kastenmueller et al., 2014, supra*].

[0006] 한 가지 접근법에서, DC는 생체외에서 암 세포 용해물 또는 세포외 소포(EV)에 노출되고, 이어서 항원-특이적 T 세포를 활성화하고 항-종양 면역 반응을 유도하기 위해 대상체에게 다시 접종된다[참조: *Gu et al., 2015, Intern Journal of Cancer, 136, E74-84*]. 또 다른 접근법은 항-암태아성 항원(CEA) 키메라 항원 수용체(CAR)를 발현하도록 조작된 단구/마크로파지, 또는 암 세포를 시험관내 및 생체내에서 직접 표적화 및 용해하기 위해 항-HER2(인간 상피 성장 인자 수용체 2) CAR을 발현하도록 조작된 DC를 사용했다[참조: *Biglari et al., 2006, Gene therapy, 13: 602-610; Wei et al., 2008, Cancer research, 68: 3854-62*]. 상이한 타입의 접근법에서, CTL 또는 천연 킬러(NK) 세포는 특정의 TAA에 대해 설계된 CAR을 발현하도록 조작되었다. 이어서, CAR-조작된 T 또는 NK 세포는 특이적 항원을 발현하고 이들을 사멸시킨 암 세포를 인식했다[참조: *Ahmed et al., 2015, Journal of clinical oncology, 33, 1688-1696; Schonfeld et al., 2015, Molecular therapy, 23, 330-338*]. 그러나, 상술한 접근법의 유효성은, 재주입되면, 고형 종양으로 전달하는 조작된 세포의 능력에 의해 제한된다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0007] 따라서, 다수의 공지된 및 미공지된 TAA에 특이적인 강력한 및 광범위한 T-세포 반응을 개별화된 방식으로 유도할 수 있지만, 동시에 광범위한 환자에 적용할 수 있는 항-종양 백신을 개발할 필요성이 당연이 존재한다.

과제의 해결 수단

[0008] 본 발명은, 이들 신규 EVIR을 안정하게 발현하기 위해, 암 세포에 의해 발현된 표면 분자에 대해 지시된 신규한 세포외 소포 내재화 수용체(EVIR)의 설계, 및 단구, 마크로파지, DC 또는 B 세포 등의 APC의 유전자 조작에 기초한다. 본 발명은 추가로, 본 발명의 EVIR을 발현하도록 조작된 APC가, 세포 접촉과는 독립적인, 표면 분자-양성 암 세포로부터 유래되지만 표면 분자-음성 세포로부터 유래되지 않는, 임의의 암-세포 유래된 입자 또는 막을 포함하는 세포외 소포(EV)를 효율적으로 흡수 및/또는 내재화한다는 관찰에 기초한다. 추가로, EVIR-발현

APC에 의한 EV 흡수는, 선택된 표면 분자와 무관하지만 기원의 암 세포와 관련되는 TAA의 제시를 유리하게 증강시키고, TAA-특이적 T 세포의 증식을 촉진시키고, 이에 의해 암 치료 또는 진단을 위한 유망한 도구를 제공하는 것으로 관찰되었다.

[0009] 본 발명의 한 가지 양태는 적어도 하나의 암-세포 표면 분자에 대해 지시된 재조합 EVIR에 관한 것이다.

[0010] 본 발명의 또 다른 양태는 본 발명에 따르는 EVIR을 코딩하는 단리된 핵산 분자에 관한 것이다.

[0011] 또 다른 양태에서, 본 발명은 본 발명에 따르는 EVIR을 코딩하는 핵산 분자를 포함하는 재조합 벡터를 제공한다.

[0012] 본 발명의 또 다른 양태는 본 발명의 적어도 하나의 EVIR을 발현하는 단리된 세포, 특히 APC 및 이의 조성물에 관한 것이다.

[0013] 본 발명의 또 다른 양태는, APC 또는 이의 줄기/전구 세포에서 본 발명의 적어도 하나의 EVIR의 발현을 유도하는 생체외 방법(예를 들면, 배양중)으로서,

[0014] (i) 상기 세포를 본 발명에 따르는 벡터로 생체외 형질도입하는 단계; 및

[0015] (ii) 임의로 APC 분화, 성숙 또는 활성화를 유도하는 단계를 포함하는, 생체외 방법을 제공한다.

[0016] 본 발명의 또 다른 양태는, (i) 암 대상체로부터 수득된 적어도 하나의 암 세포 또는 적어도 하나의 암 세포-유래된 EV를 제공하는 단계;

[0017] (ii) 본 발명의 EVIR-발현 세포를 제공하는 단계;

[0018] (iii) 상기 단계 (ii)하에 제공된 EVIR-발현 세포를 상기 단계 (i)하에 제공된 상기 적어도 하나의 암 세포 또는 EV와 생체외 접촉시키는 단계;

[0019] (iv) 상기 단계 (iii)하에 수득된 세포를 수집하는 단계를 포함하는, EVIR-발현, TAA-제시 세포를 제조하는 생체외 방법으로서,

[0020] 상기 단계 (iv)하에 수득된 세포가, 대상체에게 투여되는 경우, EVIR을 발현하지 않고, 상기 단계 (iii)과 같이 처리된 세포와 비교하여, 상기 암 대상체로부터 TAA를 제시하는 증강된 능력을 갖는, 생체외 방법을 제공한다.

[0021] 본 발명의 또 다른 양태는, 본 발명에 따르는 방법에 의해 수득할 수 있는 단리된 EVIR-발현 세포 또는 EVIR-발현 TAA-제시 세포에 관한 것이다.

[0022] 본 발명의 또 다른 양태는 의약으로 사용하기 위한 본 발명에 따르는 EVIR-발현 세포, EVIR-발현 TAA-제시 세포 또는 재조합 벡터에 관한 것이다.

[0023] 본 발명의 또 다른 양태는 본 발명의 세포 또는 본 발명에 따르는 적어도 하나의 재조합 벡터 및 이의 적어도 하나의 약제학적으로 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

[0024] 본 발명의 또 다른 양태는, 암의 예방 및/또는 치료에 사용하기 위한, 본 발명에 따르는 EVIR-발현 세포, EVIR-발현 TAA-제시 세포 또는 재조합 벡터에 관한 것이다.

[0025] 본 발명의 또 다른 양태는 암의 예방 및/또는 치료를 위한 약제학적 조성물을 제조하기 위한 단리된 EVIR-발현 세포 또는 단리된 EVIR-발현 TAA-제시 세포의 용도에 관한 것이다.

[0026] 본 발명의 또 다른 양태는 본 발명에 따르는 EVIR-발현 세포 또는 EVIR-발현 TAA-제시 세포를 포함하는 백신 조성물을 제공한다.

[0027] 본 발명의 또 다른 양태는, 암 대상체로부터 신규 TAA를 동정하는 생체외 방법으로서,

[0028] (i) 본 발명에 따라 대상체의 APC 또는 이의 줄기/전구 세포 또는 EVIR-발현 세포의 형질도입을 유도하기에 적합한 조건하에, 본 발명에 따르는 EVIR을 코딩하는 벡터를 투여한 상기 대상체로부터 수득한 EVIR-발현 APC를 제공하는 단계; 또는

[0029] (ii) EVIR-발현 APC가 암 대상체로부터 수득된 적어도 하나의 암 세포 또는 적어도 하나의 암 세포-유래 EV와 생체외에서 접촉되는 EVIR-발현 APC를 제공하는 단계; 및

[0030] (iii) 상기 단계 (i) 또는 (ii)하에 제공된 세포에서 MHCI 또는 MHCII 분자 상에 로딩된 펩티드(여기서, 상기

펩티드는 신규 TAA를 포함한다)를 동정하는 단계를 포함하는, 생체외 방법을 제공한다.

[0031] 본 발명의 또 다른 양태는, 암 대상체로부터 신규 T-세포 수용체(TCR)를 동정하는 생체외 방법으로서,

[0032] (i) 본 발명에 따라 대상체의 APC 또는 이의 줄기/전구 세포 또는 EVIR-발현 세포의 형질도입을 유도하기에 적합한 조건하에서, 본 발명에 따르는 EVIR을 코딩하는 벡터를 투여한 대상체의 종양으로부터 단리된 T 세포를 제공하는 단계; 또는

[0033] (ii) 본 발명의 방법에 의해 수득된 EVIR-발현, TAA 제시 APC와 생체외에서 접촉된 암 대상체로부터 단리된 T 세포를 제공하는 단계(여기서, EVIR-발현, TAA 제시 APC는 동일한 암 대상체의 TAA를 나타낸다); 및

[0034] (iii) 상기 단계 (i) 또는 (ii)에서 제공된 단리된 T 세포로부터 T 세포 수용체(TCR)를 서열분석하는 단계를 포함하는, 생체외 방법을 제공한다.

[0035] 본 발명의 또 다른 양태는 이를 필요로 하는 대상체에서 APC 또는 이의 줄기/전구 세포에서 본 발명의 적어도 하나의 EVIR의 발현을 생체내 유도하는 방법으로서,

[0036] (i) 상기 벡터를 사용한 대상체의 APC 또는 이의 줄기/전구 세포의 생체내 형질도입을 유도하기에 적합한 조건하에서, 본 발명에 따르는 EVIR을 코딩하는 벡터를 상기 대상체에게 투여하는 단계; 및

[0037] (ii) 임의로, APC 분화, 성숙 또는 활성화를 생체내에서 유도하는 단계를 포함하는, 방법을 제공한다.

[0038] 본 발명의 또 다른 양태는, 이를 필요로 하는 대상체에서 본 발명에 따르는 EVIR-발현 세포 또는 적어도 하나의 재조합 벡터의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 암을 예방 및/또는 치료하는 방법을 제공한다.

[0039] 본 발명의 또 다른 양태는, 이를 필요로 하는 대상체에서 EVIR-발현, TAA-제시 세포의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 암을 예방 및/또는 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0040] 본 발명의 또 다른 양태는, 본 발명에 따르는 적어도 하나의 EVIR, 또는 적어도 하나의 재조합 발현 벡터, 또는 적어도 하나의 EVIR-발현 세포를 포함하는 본 발명에 따르는 방법을 수행하기 위한 키트를 제공한다.

도면의 간단한 설명

[0041] 통계적 p 값은 프리즘(Prism)(GraphPad Software)에서 계산하고, 다음과 같이 도면에 제시된다. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$.

도 1. EVIR-발현 LV. 대표적 EVIR(예를 들면, 항-HER2) 및 제2 유전자, 이 경우에, 녹색 형광 단백질(GFP)을 동시에 발현시키기 위해 사용된 쌍방향 프로바이러스 LV의 모식도.

도 2. 세포 형질도입 후의 EVIR의 발현. 형질도입되지 않거나(UT: F(ab')2-양성 세포는 검출할 수 없고, P388D1 세포로부터의 신호는 노이즈를 나타낸다) 대조군 또는 EVIR-N LV(실시예 1에 기재된 설계)로 형질도입된, 293T, P388D1 및 iBMM에서 유세포 분석(항-F(ab')2 염색)에 의해 분석한 F(ab')2-양성 세포의 퍼센트(평균 ± SEM, n=5)로서 측정한 항-HER2 EVIR-N 발현.

도 3. 세포 형질도입 후 상이한 신호 도메인을 갖는 EVIR의 발현. A: P388D1 및 iBMM에서 유세포 분석(항-F(ab')2 염색)에 의해 분석한 F(ab')2-양성 세포의 퍼센트(평균 ± SEM, n=5)로서 측정한 항-HER2 EVIR 발현. **B:** 실시예 2에 기재된 바와 같이, 대조군, EVIR-N, EVIR-T 또는 EVIR-G LV로 형질도입하고 항-$F(ab')_2$ 항체로 염색한 iBMM의 면역형광 분석의 대표적 이미지.

도 4. EVIR-발현 세포의 지속성. 데이터는, 실시예 2에 기재된 바와 같이 유세포 분석에 의해 측정한, 대조군 또는 항-HER2 EVIR LV를 사용한 형질도입으로부터 36일의 기간에 걸친 GFP-양성 세포(**A**: iBMM, **B**: P388D1)의 퍼센트를 나타낸다.

도 5. 공-배양 검정. A: $HER2^+$ 또는 $HER2^-$(비형질도입, UT) mTq+ MC38 세포의 공-배양물의 유세포 분석에 의해 측정한, 전체 iBMM 내의 $mCherry^+$, GFP^+, GFP^+mTq^+ 또는 $mCherry^+mTq^+$ iBMM의 퍼센트(평균 ± SEM, n=3)(100%로서 나타냄). iBMM은 실시예 3에 기재된 바와 같이 항-HER2 EVIR-발현 LV로 형질도입(EVIR)되거나 형질도입되지 않았다(대조군). mCherry+mTq+ 및 GFP+mTq+은, MC38 세포에 결합하는 iBMM을 나타내는, mCherry 및 mTq, 또는 GFP 및 mTq에 양성인 사례를 나타낸다. **B:** 상이한 비율(10:1, 1:1 또는 1:10)에서, EVIR-N 또는 대조군-형질도입된 P388D1 세포 또는 UT mCherry+ MC38 세포 사이의 결합 사례의 퍼센트(평균 ± SEM, n=3).

도 6. 항-HER2 EVIR에 의한 EV 흡수. **A:** 실시예 4에 기재된 바와 같이, 항-HER2 항체로 염색한 $HER2^+$ MC38 세포로부터 유래한 EV의 유세포 분석의 대표적 히스토그램. **B:** $HER2^+$ 또는 $HER2^-$ (UT) mCherry+ MC38 세포로부터 단리된 EV로 처리되거나 무처리된 항-HER2 EVIR-N^+ iBMM에서 mCherry 발현의 유세포 분석(중앙 형광 강도, MFI; 평균 ± SEM, n=2). 터키 다중항 비교 시험으로 일방향 ANOVA에 의한 통계학적 분석. **C:** 양방향 ANOVA 통계학적 분석에 의해, 항-HER2 EVIR을 발현하고, $HER2^+$/$mCherry^+$ MC38-유래된 EV(1) 또는 $HER2^-$/$mCherry^+$ MC38 세포로부터 단리한 EV(2)로 처리한 iBMM에서 mCherry의 MFI의 시간 경과 분석; $p<0.001$. **D:** $HER2^+$/$mCherry^+$ MC38 세포로부터 단리한 EV로 처리한 항-HER2 EVIR-N^+ iBMM의 면역형광 이미지. **E:** 무처리되거나 HER2+/mCherry+ 또는 $HER2^-$/mCherry+(mCherry+로서 나타냄) 세포의 EV로 처리된, 대조군 EVIR($Control^+$ BMDC) 또는 항-HER2 EVIR(EVIR-N^+ BMDC)을 발현하는 BMDC의 mCherry MFI. 터키 다중 비교 시험으로 양방향 ANOVA에 의한 통계학적 분석. **F:** $HER2^+$ mCherry+ MC38 세포로부터 단리된 EV의 증가 농도로 처리한 항-HER2 EVIR-N^+ 또는 대조군 $EVIR^+$ BMDC에서 mCherry 형광의 유세포 분석(평균 ± SEM, n=3).

도 7. 상이한 세포내 신호전달 도메인을 갖는 EVIR. 무처리되거나, 실시예 4에 기재된 바와 같이 HER2+ 또는 $HER2^-$ (UT) mCherry+ MC38 세포로부터 단리된 EV로 처리된 항-HER2 EVIR-형질도입된 iBMM의 mCherry MFI(평균 ± SEM, n=2)의 유세포 분석. 터키 다중 비교 시험으로 양방향 ANOVA에 의한 통계학적 분석.

도 8. 실시예 5에 기재된 바와 같은 T 세포 증식 검정. A_1: $HER2^+OVA^+$ MC38 세포로부터 단리된 EV의 존재하에, 대조군 EVIR($control^+$) 또는 항-HER2 EVIR-N (EVIR-N^+)을 발현하는 BMDC와 함께 배양한 후, 증식 사이클 수를 측정하기 위해 세포 트레이서로 표지한 OT-I T 세포를 증식하는 비율(A_{2-3}에서 "피크"). T 세포의 증식 비율은 도 A_{2-3}에서 각 "피크"(1-6)를 분석함으로써 수득했고, 여기서 각 피크는 하나의 세포 분열의 지표이다. B_1: $HER2^+OVA^+$ MC38 세포로부터 단리된 EV와 함께 24시간 동안 전-처리한, 세포 트레이서로 표지하고, 대조군 EVIR($control^+$) 또는 항-HER2 EVIR-N(EVIR-N^+)을 발현하는 BMDC와 함께 배양한 OT-I T 세포의 증식 비율(A_1-B_1: 다중 비교를 위한 시닥(Sidak) 후-시험 수정을 사용한 양방향 ANOVA 통계학적 분석(평균 ± SEM, n=3). A_{2-3}: EV와 함께 대조군+(A_2) 또는 항-HER2 EVIR-N+(A_3) BMDC와의 배양 후 T 세포 증식 사이클을 나타내는 대표적 히스토그램; B_{2-3}: 대조군+ (B_2), 또는 EV로 전처리된 항-HER2 EVIR-N+(B_3) BMDC과의 배양 후 T 세포 증식 사이클을 나타내는 대표적 히스토그램; 시닥(Sidak) 다중 비교 시험으로 양방향 ANOVA에 의해 A_1 및 B_1에서 통계학적 분석. C_{1-3}: $HER2^+OVA^+$ EV(C_1), EV 부재하에 Control+ BMDC(C_2) 또는 항-HER2 EVIR-N+ BMDM(C_3)에 대한 이들의 노출 후 T 세포 증식을 나타내는 대표적 히스토그램. D: 대조군 또는 항-HER2 EVIR-N을 발현하는 BMDC와 함께 배양한 후에 세포 트레이서로 표지하고 $HER2^+$ OVA^+ MC38 세포로부터 단리된 EV의 증가 농도로 처리한 $CD8^+$ OT-I T 세포의 증식. 데이터-포인트는 3개 독립적 생물학적 복제를 나타낸다.

도 9. 실시예 6에 기재된 바와 같이 **2개의 상이한 흑색종-특이적 표면 항원, DG2 및 TYRP1에 대해 지시된 EVIR.** **A:** 무처리되거나, $GD2^+$/$mCherry^+$ 또는 $GD2^-$/$mCherry^+$ MC38 세포의 EV로 처리된 $Control^+$ 또는 EVIR-$N2^+$ iBMM의 mCherry MFI(평균 ± SEM, n=3). **B:** 무처리되거나, $TYRP1^+$ 또는 $TYRP1^-$ B16 흑색종 세포로부터 단리된 EV로 처리된 $Control^+$ 또는 EVIR-N1 iBMM에서 셀트랙커(CellTracker) TM 블루의 MFI(평균 ± SEM, n=3). 터키 다중 비교 시험으로 양방향 ANOVA에 의한 통계학적 분석. **C:** 대조군 또는 EVIR-N1을 발현하는 BMDC와의 배양 후 세포 트레이서로 표지되고 $TYRP1^+$ OVA^+ B16 흑색종 세포로부터 단리된 EV로 처리된 $CD8^+$ OT-I T 세포의 증식 수(평균 ± SEM, n=3). 스튜던트 t 시험에 의한 통계학적 분석.

도 10. 실시예 7에 기재된 바와 같이, **APC 분화, 활성화 및 제시, 및/또는 T-세포 보충을 조장하는 인자와 함께 EVIR의 쌍방향 LV의 형질도입.** **A:** 대조군 EVIR 단독, EVIR-N 단독을 코딩하는 LV, 또는 EVIR-N 및 지시된 단백질(CXCL9, CSF2, IFNɣ, CD40, LIN28) 중의 하나를 코딩하는 쌍방향 LV를 사용한 세포 형질도입 후 $EVIR^+$

BMDC에 의해 $HER2^+$ 또는 $HER2^-$ $mCherry^+$ MC38 세포로부터 단리된 EV의 mCherry 흡수. 데이터는 EVIR당 3개 형질도입 복제의 평균을 나타낸다(생물학적 복제: 평균 ± SEM, n=3). 터키 다중 비교 시험으로 일방향 ANOVA에 의한 통계학적 분석. **B**: 대조군 EVIR 단독, EVIR-N 단독, 또는 지시된 단백질(CXCL9, CSF2, IFNɣ, CD40, LIN28)과 함께 EVIR-N을 코딩하는 LV를 사용한 세포의 형질도입 후 BMDC에서 $EVIR^+$ 발현. 데이터는 기술적 복제를 나타낸다(평균 ± SEM, n=3). **C-D**: 대조군 EVIR 단독, EVIR-N 단독, 또는 LIN28과 함께 EVIR-N으로 형질도입된 BMDC에서 CCR7(C) 또는 CD86(D)의 발현(평균 ± SEM, n=3). 데이터는 EVIR당 3개 형질도입 복제의 평균을 나타낸다(생물학적 복제; 평균 ± SEM, n=3). 터키 다중 비교 시험으로 일방향 ANOVA에 의한 통계학적 분석.

도 11. 실시예 11에 기재된 바와 같은 **T-세포 증식 검정**. A_{1-2}: 데이터는 B2M 유전자가 무손상(A_1)이거나 CRISPR 형질도입(A_2)에 의해 파괴된 지시된 MC38 세포의 유세포 분석을 나타낸다. **B**: 데이터는 MHCI-결핍 $B2M^-$ 마우스로부터 단리된 BMDC으로부터 단리되고 대조군 EVIR 또는 EVIR-N을 발현하는 BMDC과의 배양 후 세포 트레이서로 표지된 $CD8^+$ OT-I T 세포의 유세포 분석을 나타낸다. 배양물은 B2M-숙성($B2M^+$) 또는 결핍($B2M^-$) $HER2^+$ OVA^+ MC38 암 세포로부터 단리된 EV로 처리했다.

도 12. 실시예 12에 기재된 바와 같은 **종양 백신접종 연구**. PBS로 피하 주사하거나(DC 부재; n=4), 또는 MC38 종양 주사후 7일 및 14일에 대조군 EVIR(CTRL DC; n=7) 또는 항-HER2 EVIR(EVIR-DC; n=0)을 발현하는 DC로 백신접종한 동계 마우스에서 $HER2^+$ MC38 종양 성장.

도 13. 본 도면은, scFv(11), 적어도 하나의 막관통 도메인(3) 및 적어도 하나의 세포내 도메인(4)을 포함하는 단백질 도메인(2) 등의 암 세포(1)의 막-연관 분자에 특이적인 세포외 항체 도메인을 포함하는 본 발명의 EVIR을 위한 작제물의 개략적 및 일반적 일부 예를 나타낸다. 단백질 도메인은 막관통 도메인(3)을 세포외 항체 도메인(1)에 연결하는 힌지 도메인(21)을 포함할 수 있다. 단백질 도메인(2)은 좌측 및 중간 또는 각각의 하나 이상에 나타낸 예와 같이 하나의 막관통 도메인(3) 및 하나의 세포내 도메인(4)을 포함하도록 달라질 수 있고, 여기서 막관통 도메인(3)은, 우측에 나타낸 예에서와 같이, 세포외 측에 세포외 비-힌지 도메인(32)에 의해 및 세포내 측에 하나 이상의 세포내 도메인(4)에 의해 함께 연결된다. 추가로, EVIR은 세포외 항체 도메인(1)에 연결된 세포 막 외수송 도메인(5)을 포함한다. 세포내 도메인(4)은 또한 신호전달 서열(41)을 포함할 수 있다. 본 발명의 작제물의 특정 명칭은 본 발명의 작제물이 속하는 타입을 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0042] 본원에서 지칭된 용어 "항체"는 항원에 결합하는 폴리펩티드를 나타낸다. 이는 전체 항체 및 임의의 항원 결합 단편을 포함한다. 용어 "항체"는 이의 최광의로 사용되며, 본 발명의 특징적 특징이 특히 표적 항원, 보다 구체적으로 암 세포의 막-연관 분자에 결합하는 능력을 보유하는 한, 모노클로날 항체, 폴리클로날 항체, 인간 항체, 인간화 항체, 키메라 항체 등을 포함한다. 항체 및 이의 단편의 예는 가변 도메인 단편("Fv", 항체의 단일 암의 VH 및 VL 도메인으로 이루어짐), Fab 단편(VH, VL, CH1 및 CL 도메인으로 이루어진 일가 단편), Fab2 단편(이가), Fab3 단편(삼가), Fab' 단편(힌지 영역을 갖는 Fab), F(ab')2 단편(힌지 영역에서 디설파이드 브릿지에 의해 연결된 2개의 Fab 단편을 포함하는 이가 단편), Fd 단편(VH 및 CH1 도메인으로 이루어짐), rIgG(환원 IgG 또는 반-IgG), 디아바디, 트리아바디, 테트라바디, 미니바디, 일가 항체, 하나 이상의 항체의 단편을 포함하는 이가 또는 삼가 항체, 일본쇄 가변 단편(ScFv), 비스-scFv(이중특이적), 및 항체의 유도체, 예를 들면, 디설파이드 안정화된 Fv 단편, CDR-포함 펩티드, 또한 상기 임의의 에피토프-결합 단편을 포함한다[참조: *Holliger et al., 2005, Nature Biotechnology, 23(9): 1126-1136*].

[0043] 본원에서 사용된 용어 "막-연관 분자" 또는 "표면 분자"는 액체 이층에 물리적으로 매립되거나 특정 조건하에 영구적 또는 일시적으로 세포 막에 결합 또는 고정되는 임의의 분자를 지칭한다. 분자는, 혈장 막 또는 세포내 막을 포함하는, 암 세포의 임의의 막과 연관될 수 있다. 이들 분자는 다양한 기능을 수행할 수 있고, 글리코단백질, 막 수용체 단백질, 수송 단백질, 막 효소, 세포 부착 분자 및 이들의 돌연변이 형태를 포함하지만, 이들로 한정되지 않는 상이한 관능기에 속한다. 이들 분자는 암 세포의 원형질 막 또는 세포외 소포(EV) 등의 암 세포 유래 입자와 연관된 임의의 막의 어느 하나에서 발현할 수 있다. 이 용어는 공지된 및 미공지의 암 세포 막-연관 분자를 포함한다. 막-연관 분자의 예는, 이들로 한정되지 않지만, 인간 상피 성장 인자 수용체 2(HER2), 티로시나제-관련 단백질-1(TYRP1), 암태아성 항원(CEA), 메소텔린, PMEL(gp100), 강글리오사이드

(GD2, GD3) 및 뮤신을 포함한다.

[0044] 용어 "세포외 소포 내재화 수용체" 또는 "EVIR"은 암 세포 또는 임의의 암-세포 유래 입자/소포에 의해 발현된 표면 분자에 대해 지시된 재조합 수용체를 지칭한다. 본 발명에 따르는 EVIR은, "세포외 항체 도메인", "단백질 도메인" 및 임의로 "세포 막으로 EVIR 외수송을 증가시키는 도메인"으로 지칭되는 하기 요소를 포함한다.

[0045] 용어 "세포외 항체 도메인"은 암 세포 또는 암-세포 유래 입자/소포에 의해 발현된 임의의 막-연관 분자에 대한 특이성을 갖는 임의의 항체 도메인을 지칭한다. 본 발명에 따르는 항체 도메인의 예는 그 중에서도 하기를 포함하지만, 이들로 한정되지 않는다: **(i)** 항-HER2 scFv, 예를 들면, CHA21[참조: *Zhou et al., 2011, The Journal of Biological Chemistry, 286: 31676-31683*], 트라스투주맵-계 scFv[참조: *Morgan et al., 2010, Mol Ther., 18(4):843-51*], 퍼투주맵-계 scFv[참조: *Franklin et al., 2004, Cancer Cell, 5(4):317-28*] 및 FRP5-계 scFv[참조: *Ahmed et al., 2009, Mol Ther., 17(10):1779-87*]; **(ii)** 항-GD2 scFv[참조: *Newik et al., 2016, Mol Ther Oncolytics, 68:139-152*]; 또는 **(iii)** 항-TYRP1 scFv[참조: *Saenger et al., 2008, Cancer Res, 68(23); 9884-91*].

[0046] 용어 "막관통 도메인" 및 "세포내 도메인"은, EVIR의 "세포외 항체 도메인"을 세포 표면에 고정시키고 세포의 세포질까지 신장시키는 폴리펩티드를 포함하는 본 발명의 EVIR의 단백질 단편의 부분을 지칭한다. 특정 양태에 따르면, 본 발명에 따르는 EVIR의 세포내 도메인은 신호전달 또는 비-신호전달능을 가질 수 있다.

[0047] 특히, 단백질 도메인을 형성하는 이들 "막관통 도메인" 및 "세포내 도메인"은 이들이 유래하는 천연 막 연관된 단백질의 상응하는 도메인 또는, 예를 들면, 내인성 신호 펩티드의 제거 등과 같이, 세포 막에 대한 이들의 고정 능력에 영향을 미치지 않는 일부 절단 및/또는 상동성 서열 변형을 통해 이들로부터 유래되는 도메인일 수 있다. 예를 들면, 특정 양태에 따르면, 단백질 도메인은, CCR1, -2, -4 및 -5 등의 특정 막 단백질에서 발견되는 것과 같이, 세포외 "비-힌지" 도메인(천연 막 단백질에서 2개 "막관통 도메인"을 브릿징하는 펩티드 단편)에 의해 함께 연결되는 하나 이상의 막관통 도메인을 포함할 수 있다.

[0048] EVIR의 세포내 도메인이 신호전달 능력을 갖는 경우(예를 들면, 신호전달 펩티드 부분을 포함)에는 "신호전달" 도메인으로 지칭될 수 있고, EVIR의 세포내 도메인이 신호전달 능력을 갖지 않는 경우에는 "불활성 세포내 도메인"으로 지칭될 수 있다. 특정 양태에 따르면, 단백질 도메인은 세포내 도메인이 연결되는 하나 이상의 막관통 도메인을 포함할 수 있다.

[0049] EVIR 및 특히 다양한 타입의 단백질 도메인을 위한 작제물의 다양한 예는 도 13에 설명되어 있다. 본 발명에 따르는 EVIR의 단백질 도메인은 "막관통 도메인", "세포내 도메인" 및 임의로 동일하거나 상이한 단백질로부터 유래된 막관통 도메인을 연결하는 추가의 "세포외 비-힌지 도메인"을 포함할 수 있다. 막관통 도메인, 세포내 도메인 및 임의로 세포외 비-힌지 도메인은 기타 기능 중에서 하기 기능 중의 적어도 하나를 유도하는 임의의 단백질로부터 유래할 수 있다: 세포 생존, 증식, 활성화, 성숙, 식작용, 엔도사이토시스, 항원-프로세싱 및 제시, T-세포 보충. 바람직하게는, 이는 기타 기능 중에서 단구 및/또는 마크로파지 및/또는 DC 세포 생존, 분화, 증식, 활성화, 성숙, 식작용, 엔도사이토시스, 항원-프로세싱 및 제시, T-세포 보충을 유도하는 임의의 단백질 단편을 포함한다[참조: *Holliger et al., 2005, supra; Palucka et al., 2012, supra; Kastenmueller et al., 2014, supra*]. 단백질 도메인 또는 막관통/세포내 및 임의로 이의 세포외 비-힌지 도메인의 예는 성장 인자 수용체, Fcɣ 수용체 계열, 톨-유사 수용체, C-C 케모킨 수용체, 및 임의의 세포 표면 상에서 발현되고 기타 기능 중에서 단구 및/또는 마크로파지 및/또는 DC 세포 생존, 분화, 증식, 활성화, 성숙, 식작용, 엔도사이토시스, 항원-프로세싱 및 제시, T-세포 보충을 촉진시킬 수 있는, 천연 또는 재조합 형태의 기타 단백질 분자 등의 막 연관된 단백질로부터의 도메인을 포함한다. 이들 도메인의 특정한 예는 FcɣRIIIA 수용체(선천성 면역 시스템의 세포에 의해 발현된 Fcɣ 수용체 계열의 멤버), 수용체 티로신 키나제(FLT3, 또한 CD135로 불리움), 톨-유사 수용체 4(TLR4), C-C 케모킨 수용체 타입 2(CCR2), 인테그린 베타 쇄 베타 2 수용체(ITGB2), 콜로니-자극 인자-2 수용체 B(CSF2RB), C-C 케모킨 수용체 타입 1(CCR1), C-C 케모킨 수용체 타입 5(CCR5), 케모킨 수용체 CXCR4 및 P-셀렉틴 글리코단백질-1 리간드 수용체(SELPLG), 또는 인간 신경 성장 인자 수용체(NGFR)의 단편이다.

[0050] 단백질 도메인은, "막관통 도메인"을 본 발명의 EVIR의 "세포외 항체 도메인"에 브릿징하여 재조합 수용체에 대한 가요성을 제공하는 펩티드 단편인 "힌지 영역"을 추가로 포함할 수 있다[참조: *Sadelain et al., 2013, Cancer Discov, 3(4):388-98*]. 특정 실시형태에서, 막관통 도메인, 세포내 도메인 및 힌지 영역을 함유하는 단백질 도메인은, 본원에 예시된 바와 같이, 막관통 및 세포내 도메인이 유래하는 막 연관 단백질로부터 세포외 도메인을 단순히 제거함으로써 수득된다. 이 경우, 힌지 영역은 막 연관 단백질의 막관통 및 본래 세포외 도메

인을 자연적으로 연결하는 펩티드 영역에 상응한다.

[0051] 본 발명의 EVIR은, 세포 또는 바이러스 형태의 임의의 단백질 단편을 지칭하는 "세포 막 외수송 도메인"을 또한 함유할 수 있고, 이는 세포 막에 대한 EVIR의 선별을 증가시킨다. 비-제한적 예는, 예를 들면, EVIR의 N-말단에 삽입되는 IgK 도메인이다[참조: *von Heijne et al., 2006, Nat Rev Mol Cell Biol., 7:909-18*].

[0052] 본원에서 지칭되는 용어 "항원-제시 세포" 또는 "APC"는, 이의 표면 상에서 조직적합성 복합체(MHC)로 복합체화된 외래 항원을 나타내는 세포를 지칭하고; 이 프로세스는 항원 제시로서 공지되어 있다. 이들 세포는 또한 종종 "악세사리 세포"로서 지칭된다. T-세포는 이들의 T-세포 수용체(TCR)를 사용하여 이들 복합체를 인식할 수 있고, 따라서 APC는 항원을 처리하여 이들을 T-세포에 제시한다. APC의 예는, 이들로 한정되지 않지만, 수지상 세포(DC), 단구, 마크로파지, 특정 B-세포 및 특정 활성화 상피 세포를 포함한다.

[0053] 용어 "조혈 세포"는, 단구, 마크로파지 및 수지상 세포를 포함하는 성숙 혈액 세포로 분화하는 능력을 갖는 세포를 지칭하고, 조혈 줄기 세포(HSC) 및 조혈 전구 세포(HPC)를 포함한다.

[0054] 용어 "EVIR-발현, TAA-제시 세포"는, 본 발명에 따르는 EVIR 및, 임의로, APC 분화, 생존, 활성화 및/또는 교차-제시를 유도할 수 있거나 T 세포를 유인 및/또는 활성화시킬 수 있는 단백질(이는, EV 등의 암 세포 및/또는 암-세포 유래 입자와 접촉된 후에, 암 세포 및/또는 암-세포 유래 입자 및 처리된 TAA를 내재화하여, TAA 제시는 EVIR을 발현하는 항원 제시 세포 내에서 활성화된다)을 발현하는 세포를 지칭한다.

[0055] 용어 "세포외 소포" 또는 "EV"는 본원에서 암 세포로부터 유래된 임의의 막-함유 입자 또는 단편을 지칭한다. EV는 엑소좀, 미세소포, 미립자, 아폽토시스 소체, 세포 파편, 막 단편 및 종양 기원의 유사한 세포내 물질을 포함할 수 있고, 따라서 공지된 및 미공지의 종양 항원과 연관될 수 있다. EV와 조작된 APC와의 융합 후, EV-연관 종양 항원은 암에 대하여 면역 반응을 개시하기 위해 조작된 APC에 의해 T 세포에 제시된다. EV는 문헌[참조: *Squadrito et al., 2014, Cell Rep, 8(5):1432-46; Thery et al., 2006, Curr Protoc Cell Biol, Chapter 3; Unit 3:22*]에 기재된 바와 같이 단리할 수 있다. APC에 의한 종양 항원의 제시는 문헌[참조: *Villadangos et al., 2014, Immunity, 29(3):352-61*]에 기재된 바와 같이 프로세싱 및 APC MHCI 또는 MHCII 분자 상에 항원의 로딩(종래 및 교차-제시) 후에 발생할 수 있지만, 또한 문헌[참조: *Schϕlzel et al., 2014, J Hepatol., 61(3):600-8*]에 기재된 바와 같이 교차-드레싱을 통해 EV-유래 항원/MHC 복합체의 직접 제시에 의해 발생할 수 있다.

[0056] 본원에서 정의된 용어 "암" 또는 "종양"은, 신체의 다른 부분으로 침윤 또는 확산할 가능성을 갖는 이상 세포 성장을 수반하는 질환이다. 용어 "암"은, 이들로 한정되지 않지만, 암종(예: 유방, 전립선, 폐, 췌장 및 결장암), 흑색종, 육종(예: 골, 연골, 신경 암), 림프종 및 백혈병(조혈기 암), 생식 세포 종양(예: 세미노마 및 배아종) 및 아종에 의해 예시된 질환을 나타낸다.

[0057] 본원에 사용된 바와 같이, "치료" 및 "치료하는" 등은 일반적으로 목적하는 약리학적 및 생리학적 효과를 수득하는 것을 의미한다. 이 효과는 질환, 증상 및 이의 상태를 예방하거나 또는 부분적으로 예방하는 것과 관련하여 예방적일 수 있고/있거나, 질환에 기인하는 질환, 상태, 증상 또는 부작용의 부분적 또는 완전한 치유와 관련하여 치료적일 수 있다. 본원에 사용된 바와 같은 용어 "치료"는, 포유동물, 특히 인간에서 암의 임의의 치료를 포함하고, 질환의 억제, 즉 이의 발달을 지연시키거나; 질환을 완화, 즉 질환 및/또는 이의 증상 또는 상태의 퇴행, 예를 들면, 손상의 개선 또는 치유를 유발하는 것을 포함한다. 특히, 본 발명에 따르는 세포, 방법, 용도, 제형 및 조성물은 암의 치료 및/또는 초기 상태 암을 갖는 환자에서 진전 또는 전이 단계로의 암의 진행의 예방에 유용하고, 이에 의해 암 스테이징 및 환자 예후를 개선시킨다. 특히, 암의 예방 및/또는 치료는 본 발명에 따르는 세포의 투여를 포함할 수 있다.

[0058] 본 발명에 따르는 치료 또는 방법의 용어 "유효성"은 본 발명에 따르는 용도 또는 방법에 응답하여 질환 또는 상태의 경과의 변화에 기초하여 측정할 수 있다. 예를 들면, 본 발명에 따르는 치료 또는 방법의 유효성은 병기의 징후 또는 증상에 대한 이의 영향에 의해 측정할 수 있다. 환자가 부분적 또는 완전한 완화를 경험하는 경우, 또는 병기의 바람직하지 않은 증상의 감소의 경우에 응답이 달성된다. 특정 실시형태에 따르면, 유효성은 종양-특이적 T 세포를 분석함으로써 또는 암 세포 사멸 및/또는 종양 성장, 진행 및 보급의 억제를 평가함으로써 암 세포에 대한 유발된 면역 반응의 측정을 통해 측정할 수 있다.

[0059] 본원에서 사용된 용어 "유효량"은 본 발명에 따르는 적어도 하나의 세포 또는 이의 약제학적 제형의 양으로서, 상기 세포가 투여되는 대상체에서 질환 증상의 검출가능한 감소를 유발하는 양을 지칭하고, 이들 증상은, 예를 들면, 고형 종양의 감소를 포함할 수 있다.

[0060] 본원에서 사용된 용어 "대상체"는 포유동물을 지칭한다. 예를 들면, 본 발명이 의도하는 포유동물은 인간, 영장류, 소, 양, 돼지, 말, 실험실 설치류, 기타 펫 등의 가축을 포함한다.

[0061] 본원에서 사용된 용어 "변이체"는, 본래 펩티드 서열과 실질적으로 상동성이지만, 하나 이상의 결실, 삽입 또는 치환 때문에 본래 서열과는 상이한 적어도 하나의 아미노산 서열을 갖는 폴리펩티드를 의미한다. 실질적으로 상동성은, 상기 개시된 바와 같이, 본래 아미노산 서열과 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98% 또는 적어도 99% 동일한 변이체 아미노산 서열을 의미한다. 2개 아미노산 서열의 퍼센트 동일성은 육안 검사 및/또는 수학적 계산에 의해 측정할 수 있거나, 클러스탈(Clustal) 팩키지 버젼 1.83 등의 서열 비교에 사용된 공지된 컴퓨터 프로그램을 사용하여 서열 정보를 비교함으로써 보다 용이하게 측정할 수 있다. 변이체는 적어도 하나의 보존적으로 치환된 아미노산을 갖는 서열을 포함할 수 있고, 이는 소정 아미노산 잔기가 유사한 물리화학적 특징을 갖는 잔기로 치환되어 있는 것을 의미한다. 일반적으로, 본래 폴리펩티드에 존재하는 하나 이상의 아미노산의 치환은 보존적으로 이루어질 수 있다. 보존적 치환의 예는 Ile, Val, Leu 또는 Ala 등의 별개의 것에 대한 1개의 지방족 잔기 서로간의 치환, 또는 Lys와 Arg; Glu와 Asp; 또는 Gln과 Asn 사이 등의 1개 극성 잔기 등의 1개의 극성 잔기 서로간의 치환을 포함한다. 기타 이러한 보존적 치환, 예를 들면, 유사한 소수성 특성을 갖는 전체 영역의 치환은 문헌[참조: *Kyte, et al, 1982, J. MoI. Biol., 157: 105- 131*]에 공지되어 있다. 예를 들면, "보존적 아미노산 치환"은 해당 위치에서 아미노산 잔기의 극성 또는 전하에 거의 또는 전혀 영향을 미치지 않도록 천연 아미노산 잔기를 비-천연 잔기로 치환하는 것을 수반할 수 있다. 목적하는 아미노산 치환(보존적이든 또는 비-보존적이든)은 이러한 치환이 바람직한 시점에서 당해 기술분야의 숙련가에 의해 결정될 수 있다.

[0062] ***본 발명에 따르는 EVIR***

[0063] 본 발명에 따르는 세포외 소포 내재화 수용체(EVIR)는:

[0064] (i) 암 세포의 막 분자에 특이적인 세포외 항체 도메인;

[0065] (ii) 적어도 하나의 막관통 및 적어도 하나의 세포내 도메인을 포함하는 단백질 도메인; 및

[0066] (iii) 임의로, 항원-제시 세포의 세포 막으로 EVIR의 외수송을 증가시키는 세포 막 외수송 도메인을 포함한다.

[0067] 본 발명의 세포외 소포 내재화 수용체는:

[0068] (i) 암 세포의 막 분자에 특이적인 세포외 항체 도메인;

[0069] (ii) 하나의 막관통 및 적어도 하나의 세포내 도메인을 포함하는 단백질 도메인; 및

[0070] (iii) 임의로, 항원-제시 세포의 세포 막으로 EVIR의 외수송을 증가시키는 세포 막 외수송 도메인을 포함한다.

[0071] 특정 실시형태에서, 단백질 도메인이 세포외 항체 도메인을 막관통 도메인에 연결하는 힌지 영역을 추가로 포함하는, 본 발명에 따르는 EVIR을 제공한다.

[0072] 특정 실시형태에서, 단백질 도메인이 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개, 적어도 6개 또는 적어도 7개 막관통 도메인(예를 들면, 7개 막관통 도메인)을 포함하는, 본 발명에 따르는 EVIR을 제공한다.

[0073] 추가의 특정 실시형태에서, 단백질 도메인이, 본 발명의 EVIR의 세포내 도메인 및/또는 세포외 비-힌지 도메인에 의해 함께 연결된 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개, 적어도 6개 또는 적어도 7개 막관통 도메인을 포함하는, 본 발명에 따르는 EVIR을 제공한다.

[0074] 특정 실시형태에서, 단백질 도메인이 적어도 2개, 적어도 3개 또는 적어도 4개 세포내 도메인(예를 들면, 적어도 4개 세포내 도메인)을 포함하는, 본 발명에 따르는 EVIR을 제공한다.

[0075] 추가의 특정 실시형태에서, 단백질 도메인이, 적어도 1개, 적어도 2개 또는 적어도 3개의 세포내 도메인에 의해 함께 연결되고 임의로 적어도 1개, 적어도 2개 또는 적어도 3개의 세포외 비-힌지 도메인에 의해 함께 추가로 연결된, 적어도 1개, 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개, 적어도 6개 또는 적어도 7개 막관통 도메인을 포함하는, 본 발명에 따르는 EVIR을 제공한다.

[0076] 특정 실시형태에서, TG 등의 DNA 조작을 용이하게 하는 아미노산 서열(예: 클로닝 부위)을 추가로 포함하는, 본 발명에 따르는 EVIR을 제공한다.

[0077] 특정 실시형태에서, DNA 조작을 용이하게 하는 아미노산 서열(예: 클로닝 부위)가 서열번호 104의 것인, 본 발

명에 따르는 EVIR을 제공한다.

[0078] 특정 실시형태에서, DNA 조작을 용이하게 하는 아미노산 서열이 막관통 도메인 및 세포외 항체 도메인 사이에 존재하는, 본 발명에 따르는 EVIR을 제공한다.

[0079] 특정 실시형태에서, 세포외 항체 도메인이 scFv인, 본 발명에 따르는 EVIR을 제공한다.

[0080] 추가의 특정 실시형태에서, 세포외 항체 도메인이 인간 상피 성장 인자 수용체 2(HER2)에 특이적인 항체 또는 이의 단편의 서열을 포함하는, 본 발명에 따르는 EVIR을 제공한다.

[0081] 또 다른 추가의 특정 실시형태에서, 세포외 항체 도메인이 종양-연관 항원에 상응하는 적어도 하나의 암 세포 막-연관 분자에 특이적인 항체의 서열을 포함하고, 이들로 한정되지 않지만, 인간 상피 성장 인자 수용체 2(HER2), 티로시나제-관련 단백질-1(TYRP1), 암태아성 항원(CEA), 메소텔린, PMEL(gp100), 강글리오사이드(GD2, GD3) 및 뮤신을 포함하는, 본 발명에 따르는 EVIR을 제공한다.

[0082] 보다 특정 실시형태에서, 세포외 항체 도메인이 항-인간 상피 성장 인자 수용체 2(HER2)에 특이적인 항체의 서열을 포함하는, 본 발명에 따르는 EVIR을 제공한다.

[0083] 또 다른 보다 특정 실시형태에서, 세포외 항체 도메인이 티로시나제-관련 단백질-1(TYRP1)에 특이적인 항체의 서열을 포함하는, 본 발명에 따르는 EVIR을 제공한다.

[0084] 또 다른 보다 특정 실시형태에서, 세포외 항체 도메인이 강글리오사이드 GD2(GD2)에 특이적인 항체의 서열을 포함하는, 본 발명에 따르는 EVIR을 제공한다.

[0085] 보다 특정 실시형태에서, 항-인간 상피 성장 인자 수용체 2(HER2)의 서열이 CHA21(서열번호 27) 또는 이들의 변이체의 서열을 포함하는, 본 발명에 따르는 EVIR을 제공한다.

[0086] 또 다른 보다 특정 실시형태에서, 항-인간 상피 성장 인자 수용체 2(HER2)의 서열이 트라스투주맵-계 scFv(서열번호 28) 또는 이들의 변이체의 서열을 포함하는, 본 발명에 따르는 EVIR을 제공한다.

[0087] 또 다른 보다 특정 실시형태에서, 항-인간 상피 성장 인자 수용체 2(HER2)의 서열이 퍼투주맵-계 scFv(서열번호 29) 또는 이들의 변이체의 서열을 포함하는, 본 발명에 따르는 EVIR을 제공한다.

[0088] 또 다른 보다 특정 실시형태에서, 항-인간 상피 성장 인자 수용체 2(HER2)의 서열이 FRP5-계 scFv(서열번호 30) 또는 이들의 변이체의 서열을 포함하는, 본 발명에 따르는 EVIR을 제공한다.

[0089] 또 다른 보다 특정 실시형태에서, 항-티로시나제-관련 단백질-1(TYRP1)의 서열이 TA99-계 항-TYRP1 scFv(서열번호 113) 또는 이들의 변이체의 서열을 포함하는, 본 발명에 따르는 EVIR을 제공한다.

[0090] 또 다른 보다 특정 실시형태에서, 항-강글리오사이드 GD2(GD2)의 서열이 14G2a-계 항-GD2 scFv(서열번호 114) 또는 이들의 변이체의 서열을 포함하는, 본 발명에 따르는 EVIR을 제공한다.

[0091] 특정 실시형태에서, 단백질 도메인이 골수 세포에 의해 발현되는 막관통 수용체의 단편인, 본 발명에 따르는 EVIR을 제공한다.

[0092] 특정 실시형태에서, 단백질 도메인이, 골수 세포에 의해 발현되는, G 단백질-커플링된 수용체, 이들의 단편 또는 변이체를 포함하는, 본 발명에 따르는 EVIR을 제공한다.

[0093] 특정 실시형태에서, 단백질 도메인이, 골수 세포에 의해 발현되는, 7개-막관통 도메인 수용체, 이들의 단편 또는 변이체를 포함하는, 본 발명에 따르는 EVIR을 제공한다.

[0094] 보다 특정 실시형태에서, 적어도 하나의 막관통 및 적어도 하나의 세포내 도메인, 및 임의로 적어도 하나의 세포외 비-힌지 도메인, 및 임의로 성장 인자 수용체, Fcɣ 수용체 계열, 톨-유사 수용체, C-C 케모킨 수용체, 또는 기타 기능 중에서 단구 및/또는 마이크로파지 및/또는 DC 세포 생존, 분화, 증식, 활성화, 성숙, 식작용, 엔도사이토시스, 항원-프로세싱 및 제시, T-세포 보충을 촉진시킬 수 있는 기타 신호전달 수용체로부터의 힌지 도메인을 포함하는 단백질 도메인을 포함하는, 본 발명에 따르는 EVIR을 제공한다.

[0095] 보다 특정 실시형태에서, 단백질 도메인은, 인간 신경 성장 인자 수용체(서열번호 31의 단백질 도메인), Fcɣ IIIA 수용체(서열번호 32의 단백질 도메인), 수용체 티로신 키나제 FLT3(서열번호 33의 단백질 도메인), 톨-유사 수용체 4(서열번호 34의 단백질 도메인), C-C 케모킨 수용체 타입 2(서열번호 35의 단백질 도메인), 인테그린 베터 쇄 베타 2 수용체(서열번호 36의 단백질 도메인), 콜로니-자극 인자-2 수용체 B(CSF2RB)(서열번호 37의

단백질 도메인), 케모킨 수용체 CCR1(서열번호 38의 단백질 도메인), 케모킨 수용체 CCR5(서열번호 39의 S 단백질 도메인), 케모킨 수용체 CXCR4(서열번호 40의 단백질 도메인) 및 P-셀렉틴 글리코단백질-1 리간드 수용체(서열번호 41의 단백질 도메인) 또는 이들의 변이체로부터 선택된 수용체로부터 힌지 도메인, 적어도 하나의 막관통 및 적어도 하나의 세포내 도메인을 포함한다.

[0096] 보다 특정 실시형태에서, 단백질 도메인이 서열번호 35, 서열번호 38, 서열번호 39 및 서열번호 40 또는 이들의 단편 또는 변이체로부터 선택되는, 본 발명에 따르는 EVIR을 제공한다.

[0097] 보다 특정 실시형태에서, 본원에 기재된 단백질의 이소형으로부터 유래하는 단백질 도메인을 포함하는, 본 발명에 따르는 EVIR을 제공한다.

[0098] 보다 특정 실시형태에서, 서열번호 79, 서열번호 82, 서열번호 85, 서열번호 88, 서열번호 91, 서열번호 92, 서열번호 95, 서열번호 98, 서열번호 99, 서열번호 100 및 서열번호 101, 또는 이들의 변이체로부터 선택된 힌지 도메인을 포함하는, 본 발명에 따르는 EVIR을 제공한다.

[0099] 보다 특정 실시형태에서, 단백질 도메인이 서열번호 80, 서열번호 83, 서열번호 86, 서열번호 89, 서열번호 93, 서열번호 96 및 서열번호 102, 또는 이들의 변이체로부터 선택된 막관통 도메인을 포함하는, 본 발명에 따르는 EVIR을 제공한다.

[0100] 보다 특정 실시형태에서, 단백질 도메인이 서열번호 81, 서열번호 84, 서열번호 87, 서열번호 90, 서열번호 94, 서열번호 97 및 서열번호 103, 또는 이들의 변이체로부터 선택된 세포내 도메인을 포함하는, 본 발명에 따르는 EVIR을 제공한다.

[0101] 보다 특정 실시형태에서, 단백질 도메인이 인간 신경 성장 인자 수용체, 케모킨 수용체 CCR5 및 P-셀렉틴 글리코단백질-1 리간드 수용체로부터 선택된 수용체로부터 유래하는, 본 발명에 따르는 EVIR을 제공한다.

[0102] 추가의 보다 특정 실시형태에서, 단백질 도메인이 서열번호 31, 39 및 41로부터 선택된 서열 또는 이들의 변이체를 포함하는, 본 발명에 따르는 EVIR을 제공한다.

[0103] 특정 실시형태에서, 본 발명에 따르는 EVIR은, 예를 들면, EVIR 서열의 N-말단에 세포 막 외수송 도메인을 포함한다.

[0104] 보다 특정 실시형태에 따르면, 본 발명에 따르는 EVIR은 IgK 도메인을 포함하는 세포 막 외수송 도메인을 포함한다[참조: *von Heijne, 2006, supra*].

[0105] 추가의 특정 실시형태에 따르면, 본 발명에 따르는 EVIR은 서열번호 42의 세포 막 외수송 도메인 또는 이들의 변이체를 포함한다.

[0106] 본 발명에 따르는 EVIR은, 하기 실시예에 기재된 바와 같이, 폴리펩티드 발현에 대한 분자 클로닝의 임의의 공지된 방법에 의해 수득할 수 있다.

[0107] 추가의 특정 실시형태에 따르면, 본 발명의 EVIR은

[0108] (i) 서열번호 27의 아미노산 서열을 포함하는 항-HER2 CHA21;

[0109] (ii) 서열번호 31, 서열번호 32, 서열번호 33, 서열번호 34, 서열번호 35, 서열번호 36, 서열번호 37, 서열번호 38, 서열번호 39, 서열번호 40 및 서열번호 41로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 단백질 도메인;

[0110] (iii) 임의로, 서열번호 104의 DNA 조작을 촉진하는 아미노산 서열; 및

[0111] (iv) 서열번호 42의 세포 막 외수송 도메인 IgK을 포함한다.

[0112] 추가의 특정 실시형태에 따르면, 본 발명의 EVIR은

[0113] (i) 서열번호 113의 아미노산 서열을 포함하는 항-TYRP1;

[0114] (ii) 서열번호 31의 아미노산 서열을 포함하는 단백질 도메인;

[0115] (iii) 임의로, 서열번호 104의 DNA 조작을 촉진하는 아미노산 서열; 및

[0116] (iv) 서열번호 42의 세포 막 외수송 도메인 IgK를 포함한다.

[0117] 추가의 특정 실시형태에 따르면, 본 발명의 EVIR은

[0118] (i) 서열번호 114의 아미노산 서열을 포함하는 항-GD2;

[0119] (ii) 서열번호 31의 아미노산 서열을 포함하는 단백질 도메인;

[0120] (iii) 임의로, 서열번호 104의 DNA 조작을 촉진하는 아미노산 서열; 및

[0121] (iv) 서열번호 42의 세포 막 외수송 도메인 IgK를 포함한다.

[0122] 추가의 특정 실시형태에 따르면, 본 발명에 따르는 EVIR은 서열번호 54, 서열번호 55, 서열번호 56, 서열번호 57, 서열번호 58, 서열번호 59, 서열번호 60, 서열번호 61, 서열번호 62, 서열번호 63 및 서열번호 64로부터 선택된 아미노산 서열 또는 이들의 변이체를 포함한다.

[0123] 추가의 특정 실시형태에 따르면, 본 발명에 따르는 EVIR은 서열번호 132의 아미노산 서열 또는 이들의 변이체를 포함한다.

[0124] 추가의 특정 실시형태에 따르면, 본 발명에 따르는 EVIR은 서열번호 133의 아미노산 서열 또는 이들의 변이체를 포함한다.

[0125] 추가의 특정 실시형태에 따르면, 본 발명의 EVIR의 단백질 도메인은

[0126] (i) 서열번호 79, 서열번호 82, 서열번호 85, 서열번호 88, 서열번호 92, 서열번호 95 및 서열번호 101로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 힌지 도메인;

[0127] (ii) 서열번호 80, 서열번호 83, 서열번호 86, 서열번호 89, 서열번호 93, 서열번호 96 및 서열번호 102로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 막관통 도메인;

[0128] (iii) 서열번호 81, 서열번호 84, 서열번호 87, 서열번호 90, 서열번호 94, 서열번호 97 및 서열번호 103으로부터 선택된 세포내 도메인을 포함한다.

[0129] ***본 발명의 핵산***

[0130] 본 발명에 따르는 EVIR을 코딩하는 단리된 핵산은, 예를 들면, 천연 DNA 또는 RNA, 또는 재조합 또는 합성 DNA, RNA 또는 LNA, 또는 단독으로 또는 조합하여 본 발명에 따르는 임의의 핵산 분자를 포함하는 재조합 핵산 분자일 수 있다. 특정 실시형태에서, 본 발명에 따르는 핵산 분자는 cDNA이다.

[0131] 특정 실시형태에서, 세포외 항체 도메인이 종양-연관 항원에 상응하는 적어도 하나의 암 세포 막-연관 분자에 특이적인 항체의 서열을 포함하고, 이들로 한정되지 않지만, 인간 상피 성장 인자 수용체 2(HER2), 티로시나제-관련 단백질-1(TYRP1), 암태아성 항원(CEA), 메소텔린, PMEL(gp100), 강글리오사이드(GD2, GD3) 및 뮤신을 포함하는, 본 발명에 따르는 EVIR을 코딩하는 단리된 핵산 분자를 제공한다.

[0132] 보다 특정 실시형태에서, CHA21 서열로 이루어진 세포외 항체 도메인을 포함하는 본 발명에 따르는 EVIR을 코딩하는 단리된 핵산 분자로서, 상기 핵산 분자가 서열번호 1 또는 이들의 변이체를 포함하는, 단리된 핵산 분자를 제공한다.

[0133] 보다 특정 실시형태에서, CHA21 서열로 이루어진 세포외 항체 도메인을 포함하는 본 발명에 따르는 EVIR을 코딩하는 단리된 핵산 분자로서, 상기 핵산 분자가 서열번호 1을 포함하는, 단리된 핵산 분자를 제공한다.

[0134] 보다 특정 실시형태에서, CHA21 서열로 이루어진 세포외 항체 도메인을 포함하는 본 발명에 따르는 EVIR을 코딩하는 단리된 핵산 분자로서, 상기 핵산 분자가 서열번호 128을 포함하는, 단리된 핵산 분자를 제공한다.

[0135] 또 다른 보다 특정 실시형태에서, 트라스투주맵-계 scFv로 이루어진 세포외 항체 도메인을 포함하는 본 발명에 따르는 EVIR을 코딩하는 단리된 핵산 분자로서, 상기 핵산 분자가 서열번호 76을 포함하는, 단리된 핵산 분자를 제공한다.

[0136] 또 다른 보다 특정 실시형태에서, 퍼투주맵-계 scFv 서열로 이루어진 세포외 항체 도메인을 포함하는 본 발명에 따르는 EVIR을 코딩하는 단리된 핵산 분자로서, 상기 핵산 분자가 서열번호 77을 포함하는, 단리된 핵산 분자를 제공한다.

[0137] 또 다른 보다 특정 실시형태에서, FRP5-계 scFv 서열로 이루어진 세포외 항체 도메인을 포함하는 본 발명에 따르는 EVIR을 코딩하는 단리된 핵산 분자로서, 상기 핵산 분자가 서열번호 78을 포함하는, 단리된 핵산 분자를 제공한다.

[0138] 또 다른 보다 특정 실시형태에서, 항-TYRP1 scFv 서열로 이루어진 세포외 항체 도메인을 포함하는 본 발명에 따르는 EVIR을 코딩하는 단리된 핵산 분자로서, 상기 핵산 분자가 서열번호 111을 포함하는, 단리된 핵산 분자를 제공한다.

[0139] 추가의 특정 실시형태에서, 항-GD2 scFv 서열로 이루어진 세포외 항체 도메인을 포함하는 본 발명에 따르는 EVIR을 코딩하는 단리된 핵산 분자로서, 상기 핵산 분자가 서열번호 112를 포함하는, 단리된 핵산 분자를 제공한다.

[0140] 보다 특정 실시형태에서, 인간 신경 성장 인자 수용체(서열번호 43), FcɣIIIA 수용체(서열번호 44), 수용체 티로신 키나제 FLT3(서열번호 45), 톨-유사 수용체 4(서열번호 46), C-C 케모킨 수용체 타입 2(서열번호 47), 인테그린 베터 쇄 베타 2 수용체(서열번호 47), 콜로니-자극 인자-2 수용체 B(서열번호 49), 케모킨 수용체 CCR1(서열번호 50), 케모킨 수용체 CCR5(서열번호 51), 케모킨 수용체 CXCR4(서열번호 52) 및 P-셀렉틴 글리코단백질-1 리간드 수용체(서열번호 53)로부터 선택된 수용체로부터 적어도 하나의 막관통 및 적어도 하나의 세포내 도메인을 포함하는 본 발명에 따르는 EVIR을 코딩하는 단리된 핵산 분자를 제공한다.

[0141] 또 다른 실시형태에서, IgK 도메인을 포함하는 세포 막 외수송 도메인을 포함하는 본 발명에 따르는 EVIR을 코딩하는 단리된 핵산 분자로서, 상기 핵산 분자가 서열번호 2, 특히 서열번호 129를 포함하고, 상기 EVIR을 코딩하는 단리된 핵산 분자가 CHA21(서열번호 1)로 이루어진 세포외 항체 도메인을 코딩하는 핵산 서열을 추가로 포함하는, 단리된 핵산 분자를 제공한다.

[0142] 또 다른 실시형태에서, IgK 도메인을 포함하는 세포 막 외수송 도메인을 포함하는 본 발명에 따르는 EVIR을 코딩하는 단리된 핵산 분자로서, 상기 핵산 분자가 서열번호 129를 포함하고, 상기 EVIR을 코딩하는 단리된 핵산 분자가 CHA21(서열번호 128)로 이루어진 세포외 항체 도메인을 코딩하는 핵산 서열을 추가로 포함하는, 단리된 핵산 분자를 제공한다.

[0143] 또 다른 실시형태에서, IgK 도메인을 포함하는 세포 막 외수송 도메인을 포함하는 본 발명에 따르는 EVIR을 코딩하는 단리된 핵산 분자로서, 상기 핵산 분자가 서열번호 105를 포함하고, 상기 EVIR을 코딩하는 단리된 핵산 분자가 서열번호 76의 트라스투주맵-계 scFv로 이루어진 세포외 항체 도메인 또는 서열번호 78의 FRP5-계 scFv 서열로 이루어진 세포외 항체 도메인을 추가로 포함하는, 단리된 핵산 분자를 제공한다.

[0144] 또 다른 실시형태에서, IgK 도메인을 포함하는 세포 막 외수송 도메인을 포함하는 본 발명에 따르는 EVIR을 코딩하는 단리된 핵산 분자로서, 상기 핵산 분자가 서열번호 106을 포함하고, 상기 EVIR을 코딩하는 단리된 핵산 분자가 서열번호 77의 퍼투주맵-계 scFv 서열로 이루어진 세포외 항체 도메인을 추가로 포함하는, 단리된 핵산 분자를 제공한다.

[0145] 특정 실시형태에서, DNA 조작을 촉진하는 아미노산 서열(예: 클로닝 부위)을 포함하는 본 발명에 따르는 EVIR을 코딩하는 단리된 핵산 분자를 제공한다.

[0146] 특정 실시형태에서, DNA 조작을 촉진하는 아미노산 서열(예: 클로닝 부위)을 포함하는 본 발명에 따르는 EVIR을 코딩하는 단리된 핵산 분자로서, 상기 핵산 분자가 서열번호 107 또는 서열번호 108을 포함하는, 단리된 핵산 분자를 제공한다.

[0147] 또 다른 실시형태에 따르면, 세포에서, 바람직하게는 단구, 마크로파지 및/또는 DC에서 기타 기능 중에서 생존, 분화, 증식, 활성화, 성숙, 식작용, 엔도사이토시스, M1-편광, 항원-프로세싱 및 제시, T-세포 보충을 촉진하는 기능성 단백질, 또는 APC 분화, 생존, 활성화 및/또는 교차-제시(예를 들면, CD40(분화 40의 클러스터), GM-CSF(CSF2, 콜로니 자극 인자 2), 타입 I 및 타입 II 인터페론(예: 인터페론 감마(IFNɣ)), LIN28 또는 Rab34)를 유도하거나 T 세포(예를 들면, IL-2 또는 CXCL9(케모킨(C-X-C 모티프) 리간드 9))를 유인 및/또는 활성화시킬 수 있는 단백질을 코딩하는 핵산 서열을 포함하는 본 발명에 따르는 EVIR을 코딩하는 단리된 핵산 분자를 제공한다.

[0148] 또 다른 실시형태에 따르면, APC 분화, 생존, 활성화 및/또는 교차-제시(예를 들면, CD40, GM-CSF(CSF2), 타입 I 및 타입 II 인터페론(예: IFNɣ), 또는 rab34)를 유도하거나 T 세포(예: IL-2 또는 CXCL9)를 유인 및/또는 활성화시킬 수 있는 단백질을 코딩하는 핵산 서열을 추가로 포함하는 본 발명에 따르는 EVIR을 코딩하는 단리된 핵산 분자를 제공한다.

[0149] 또 다른 실시형태에 따르면, LIN28(*Lin28* 유전자에 의해 코딩된 단백질) 등의 APC 분화, 생존, 활성화 및/또는 교차-제시를 유도할 수 있는 기능성 단백질을 코딩하는 핵산 서열을 포함하는 본 발명에 따르는 EVIR을 코딩하

는 단리된 핵산 분자를 제공한다.

[0150] 또 다른 실시형태에 따르면, 서열번호 117(CXCL9), 서열번호 120(GM-CSF), 서열번호 123(IFNγ), 서열번호 126(LIN28) 및 서열번호 127(CD40)로부터 선택된 APC 분화, 생존, 활성화 및/또는 교차-제시를 유도할 수 있는 단백질을 코딩하는 핵산 서열을 추가로 포함하는 본 발명에 따르는 EVIR을 코딩하는 단리된 핵산 분자를 제공한다.

[0151] 추가의 특정 실시형태에 따르면, 본 발명의 EVIR을 코딩하는 단리된 핵산은

[0152] (i) 항-HER2 CHA21을 코딩하는 서열번호 1 또는 이의 변이체의 핵산 서열;

[0153] (ii) 서열번호 43, 서열번호 44, 서열번호 45, 서열번호 46, 서열번호 47, 서열번호 48, 서열번호 49, 서열번호 50, 서열번호 51, 서열번호 52 및 서열번호 53으로부터 선택된 단백질 도메인 또는 이의 변이체를 코딩하는 핵산 서열; 및

[0154] (iii) 세포 막 외수송 도메인 IgK를 코딩하는 서열번호 2 또는 이의 변이체의 핵산 서열을 포함한다.

[0155] 추가의 특정 실시형태에 따르면, 본 발명의 EVIR을 코딩하는 단리된 핵산은

[0156] (i) 항-TYRP1을 코딩하는 서열번호 111 또는 이의 변이체의 핵산 서열;

[0157] (ii) 서열번호 43의 단백질 도메인 또는 이의 변이체를 코딩하는 핵산 서열; 및

[0158] (iii) 세포 막 외수송 도메인 IgK를 코딩하는 서열번호 109 또는 이의 변이체의 핵산 서열을 포함한다.

[0159] 추가의 특정 실시형태에 따르면, 본 발명의 EVIR을 코딩하는 단리된 핵산은

[0160] (i) 항-GD2를 코딩하는 서열번호 112 또는 이의 변이체의 핵산 서열;

[0161] (ii) 서열번호 43의 단백질 도메인 또는 이의 변이체를 코딩하는 핵산 서열; 및

[0162] (iii) 세포 막 외수송 도메인 IgK를 코딩하는 서열번호 110 또는 이의 변이체의 핵산 서열을 포함한다.

[0163] 추가의 특정 실시형태에 따르면, 서열번호 65, 서열번호 66, 서열번호 67, 서열번호 68, 서열번호 69, 서열번호 70, 서열번호 71, 서열번호 72, 서열번호 73, 서열번호 74 및 서열번호 75로부터 선택된 본 발명에 따르는 EVIR을 코딩하는 단리된 핵산을 제공한다.

[0164] 추가의 특정 실시형태에 따르면, 서열번호 130 및 서열번호 131로부터 선택된 본 발명에 따르는 EVIR을 코딩하는 단리된 핵산을 제공한다.

[0165] 보다 특정 실시형태에 따르면, 본 발명의 단백질 도메인을 코딩하는 이종상동성 인간 서열을 포함하는 본 발명에 따르는 EVIR을 코딩하는 단리된 핵산을 제공한다.

[0166] ***세포 형질도입을 위한 벡터 및 방법***

[0167] 한 가지 실시형태에서, 본 발명은 본 발명에 따르는 핵산 분자를 포함하는 재조합 발현 벡터로서, 상기 벡터가, 상기 핵산 분자에 작동적으로 연결된, 코딩된 서열의 진핵생물 숙주 세포에서의 발현을 가능하게 하는, 발현 조절 서열을 임의로 포함하는, 재조합 발현 벡터를 제공한다.

[0168] 다수의 발현 시스템이 사용될 수 있고, 이들로 한정되지 않지만, 염색체, 에피좀, 플라스미드 및 바이러스-유래 벡터를 포함한다. 보다 특히, 사용된 재조합 벡터는 세균 플라스미드, 트랜스포손, 효모 에피좀, 삽입 요소, 효모 염색체 요소, 바이러스, 예를 들면, 바큘로바이러스, 파필로마 바이러스, 예를 들면, SV40, 백시니아 바이러스, 아데노바이러스, 여우 폭스 바이러스, 슈도랍비 바이러스, 레트로바이러스, 렌티바이러스, 아데노-연관 바이러스(AAV)로부터 유래할 수 있다. 이들 재조합 벡터는 동등하게는 코스미드 또는 파지미드 유도체일 수도 있다.

[0169] 한 가지 실시형태에서, 재조합 벡터는 레트로바이러스 벡터(복제-능력 및 복제-결함 벡터 둘 다), 렌티바이러스 벡터, 특히 쌍방향 렌티바이러스 벡터, 아데노바이러스 벡터 및 아데노-연관 벡터로부터 선택된 임의의 바이러스 벡터이다.

[0170] 특정 실시형태에서, 재조합 벡터는 레트로바이러스 벡터이다.

[0171] 한 가지 실시형태에서, 본 발명은 본 발명의 하나 또는 하나 이상의 EVIR 서열을 코딩하는 핵산 분자를 포함하

는 재조합 발현 벡터를 제공한다.

[0172] 한 가지 실시형태에서, 본 발명은, 세포, 바람직하게는 단구, 마크로파지 및/또는 DC에서 기타 기능 중에서 생존, 분화, 증식, 활성화, 성숙, 식작용, 엔도사이토시스, 항원-프로세싱 및 제시, T-세포 보충을 촉진하는 기능성 단백질을 코딩하는 적어도 하나의 핵산 분자를 포함하는 재조합 발현 벡터를 제공한다.

[0173] 한 가지 실시형태에서, 본 발명은, 세포, 바람직하게는 단구, 마크로파지 및/또는 DC에서 기타 기능 중에서 생존, 분화, 증식, 활성화, 성숙, 식작용, 엔도사이토시스, 항원-프로세싱 및 제시, T-세포 보충을 촉진하는 기능성 단백질을 코딩하는 적어도 하나의 핵산 분자를 추가로 포함하는 본 발명의 하나 또는 하나 이상의 EVIR 서열을 코딩하는 핵산 분자를 포함하는 재조합 발현 벡터를 제공한다.

[0174] 특정 실시형태에 따르면, 본 발명에 따르는 발현 벡터는 APC 분화, 생존, 활성화 및/또는 교차-제시(예를 들면, CD40, GM-CSF(CSF2), 타입 I 및 타입 II 인터페론(예: IFNγ), LIN28 또는 Rab34)를 유도하거나, T 세포(예를 들면, IL-2 또는 CXCL9)를 유인 및/또는 활성화시킬 수 있는 단백질을 또한 코딩할 수 있다.

[0175] 특정 실시형태에 따르면, 본 발명은 APC 분화, 생존, 활성화 및/또는 교차-제시(예를 들면, CD40, GM-CSF(CSF2), 타입 I 및 타입 II 인터페론(예: IFNγ), LIN28 또는 Rab34)를 유도하거나, T 세포(예를 들면, IL-2 또는 CXCL9)를 유인 및/또는 활성화시킬 수 있는 단백질을 코딩하는 핵산 분자를 포함하는 재조합 발현 벡터를 제공한다.

[0176] 또 다른 실시형태에서, 쌍방향성 또는 바이시스트론 발현 벡터는 APC 분화, 생존, 활성화 및/또는 교차-제시(예를 들면, CD40, GM-CSF(CSF2), 타입 I 및 타입 II 인터페론(예: IFNγ), LIN28 또는 Rab34)를 유도하거나, T 세포(예를 들면, IL-2 또는 CXCL9)를 유인 및/또는 활성화시킬 수 있는 단백질과 함께 본 발명에 따르는 적어도 하나의 EVIR을 동시 발현시키기 위해 사용될 수 있다.

[0177] 핵산 서열은, 예를 들면, 문헌[참조: *Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Sambrook et al., 4th Ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y., 2001*]에 기재되어 있는 것들과 같이 당해 기술분야의 숙련가에게 공지된 방법에 의해 재조합 발현 벡터에 삽입할 수 있다.

[0178] 재조합 벡터는, 본 발명의 EVIR의 번역 뿐만 아니라 본 발명의 폴리뉴클레오티드의 발현 및 전사를 가능하게 하거나, 제어하거나 조절하는 뉴클레오티드 서열을 포함할 수 있고, 이들 서열은 사용되는 숙주 세포에 따라 선택된다. 예를 들면, 적절한 분비 신호는, 본 발명의 핵산 분자에 의해 코딩된 EVIR이 막으로 지시되도록 재조합 벡터에 조립될 수 있다.

[0179] 추가의 실시형태에서, 본 발명에 따르는 재조합 벡터를 포함하는 숙주 세포를 제공한다.

[0180] 숙주 세포에서 재조합 벡터의 도입은 문헌[참조: *Basic Methods in Molecular Biology, Davis et al., 2nd ed., McGraw-Hill Professional Publishing, 1995, and Molecular Cloning: A Laboratory Manual,* supra]에 기재된 것들과 같은 당해 기술분야의 숙련가에게 공지되어 있는 방법, 예를 들면, 인산칼슘에 의한 형질감염, DEAE 덱스트란에 의한 형질감염, 형질감염, 마이크로주입, 양이온 지질에 의한 형질감염, 전기천공, 형질도입 또는 감염에 따라 수행할 수 있다.

[0181] 또 다른 실시형태에서, 본 발명은, 세포를 본 발명에 따르는 벡터 또는 핵산과 접촉시키는 것을 포함하는, 임의로, APC 분화, 생존, 활성화 및/또는 교차-제시(예를 들면, CD40, GM-CSF(CSF2), 타입 I 및 타입 II 인터페론(예: IFNγ), LIN28 또는 Rab34)를 유도하거나, T 세포(예를 들면, IL-2 또는 CXCL9)를 유인 및/또는 활성화시킬 수 있는 단백질과 함께 EVIR을 발현할 수 있는 APC를 생성하는 방법을 제공한다.

[0182] 실시형태에 따르면, 본 발명에 따르는 EVIR은 임의로 상기 단백질과 동시-발현되거나, 달리는, 상기 단백질의 발현은 독립적 벡터를 사용하여 EVIR을 발현하는 APC에서 달성된다.

[0183] 특정 양태에 따르면, APC 또는 이의 줄기/전구 세포에서 본 발명의 적어도 하나의 EVIR의 발현을 유도하는 생체외 방법(즉, 배양)으로서,

[0184] (i) 상기 세포를 본 발명에 따르는 벡터로 생체외 형질도입하는 단계; 및

[0185] (ii) 임의로 APC 분화, 성숙 또는 활성화를 유도하는 단계를 포함하는, 생체외 방법을 제공하고,

[0186] 여기서, 본 발명에 따르는 EVIR은 APC 분화, 생존, 활성화 및/또는 교차-제시(예를 들면, CD40, GM-CSF(CSF2), 타입 I 및 타입 II 인터페론(예: IFNγ), LIN28 또는 Rab34)를 유도하거나, T 세포(예를 들면, IL-2 또는

CXCL9)를 유인 및/또는 활성화시킬 수 있는 단백질로 상기 APC 세포에서 발현된다.

[0187] 본 발명의 또 다른 양태는, 이를 필요로 하는 대상체에서, APC 또는 이의 줄기/전구 세포에서 본 발명의 적어도 하나의 EVIR의 생체내 발현을 유도하는 방법으로서,

[0188] (i) 대상체 APC 또는 이의 줄기/전구 세포의 형질도입을 상기 벡터로 생체내에서 유도하는 적합한 조건하에, 본 발명의 EVIR을 코딩하는 벡터를 상기 대상체에게 투여하는 단계; 및

[0189] (ii) 임의로, APC 분화, 성숙 또는 활성화를 생체내에서 유도하는 단계를 포함하는, 방법을 제공하고,

[0190] 여기서, 본 발명에 따르는 EVIR은 APC 분화, 생존, 활성화 및/또는 교차-제시(예를 들면, CD40, GM-CSF(CSF2), 타입 I 및 타입 II 인터페론(예: IFNγ), LIN28 또는 Rab34)를 유도하거나, T 세포(예를 들면, IL-2 또는 CXCL9)를 유인 및/또는 활성화시킬 수 있는 단백질로 상기 APC 세포에서 발현된다.

[0191] EVIR은, 렌티바이러스 벡터(또는 대안적으로 바이러스 또는 비-바이러스 벡터를 사용하여, 단리된 APC(또는 이의 전구체) 상에 생체외에서 또는 상기 EVIR을 코딩하는 본 발명의 벡터의 생체내 전신(예: 정맥내) 또는 국소(예: 종양내, 종양-주변, 림프절 등) 전달로 APC에 전달될 수 있다.

[0192] 특히, 본 발명은, 본 발명에 따르는 적어도 하나의 EVIR을 발현하는, 항원-제시 세포 또는 이의 전구 세포의 임의의 줄기를 생성하는 방법으로서, 상기 APC 또는 이의 전구 세포의 줄기, 특히 DC, 단구 또는 마크로파지를 생체외 또는 생체내에서 본 발명에 따르는 벡터 또는 핵산과 접촉시키는 것을 포함하는, 방법을 제공한다.

[0193] ***EVIR-발현 APC***

[0194] 한 가지 실시형태에 따르면, 본 발명은 본 발명에 따르는 적어도 하나의 EVIR을 발현하는 항원-제시 세포를 제공한다.

[0195] 한 가지 실시형태에 따르면, 본 발명은 본 발명에 따르는 하나의 EVIR을 발현하는 세포를 제공한다.

[0196] 추가의 실시형태에 따르면, 본 발명은, APC 분화, 생존, 활성화 및/또는 교차-제시(예를 들면, CD40, GM-CSF(CSF2), 타입 I 및 타입 II 인터페론(예: IFNγ), LIN28 또는 Rab34)를 유도하거나, T 세포(예를 들면, IL-2 또는 CXCL9)를 유인 및/또는 활성화시킬 수 있는 단백질과 함께 EVIR을 적어도 발현시키는 세포를 제공한다.

[0197] 특정 실시형태에 따르면, 본 발명은 본 발명의 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4개의 상이한 EVIR을 발현하는 세포를 제공한다.

[0198] 특정 실시형태에 따르면, 본 발명은, 예를 들면, 본 발명의 약 1 내지 약 3개의 상이한 EVIR로부터 본 발명에 따르는 적어도 하나의 EVIR을 발현하는 세포를 제공한다.

[0199] 한 가지 실시형태에 따르면, 본 발명의 적어도 하나의 EVIR을 발현하는 APC를 포함하는 세포 조성물로서, APC, 특히 단구, 마크로파지 또는 DC에서 적어도 1%, 적어도 10%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80% 또는 적어도 90%가 본 발명의 적어도 하나의 EVIR을 발현하는 세포 조성물을 제공한다.

[0200] 추가의 실시형태에서, 세포 모집단의 적어도 1%가 본 발명의 적어도 하나의 EVIR을 발현하는 본 발명의 세포 조성물을 제공한다.

[0201] 또 다른 실시형태에 따르면, APC 분화, 생존, 활성화 및/또는 교차-제시(예를 들면, CD40, GM-CSF(CSF2), 타입 I 및 타입 II 인터페론(예: IFNγ), LIN28 또는 Rab34)를 유도하거나, T 세포(예를 들면, IL-2 또는 CXCL9)를 유인 및/또는 활성화시킬 수 있는 단백질과 함께 적어도 EVIR을 발현하는 APC를 포함하는 세포 조성물을 제공한다.

[0202] 한 가지 실시형태에 따르면, EVIR의 발현이, 본 발명의 벡터를 사용한 전달 후에 적어도 수시간 동안 지속하는 세포 조성물을 제공한다.

[0203] 한 가지 실시형태에 따르면, 세포 모집단의 적어도 1%가 본 발명의 적어도 하나의 EVIR을 발현하고, 상기 발현이 본 발명의 벡터를 사용한 전달 후에 적어도 수시간 동안 지속하는, 본 발명의 세포 조성물을 제공한다.

[0204] 한 가지 실시형태에 따르면, APC 분화, 생존, 활성화 및/또는 교차-제시(예를 들면, CD40, GM-CSF(CSF2), 타입 I 및 타입 II 인터페론(예: IFNγ), LIN28 또는 Rab34)를 유도하거나, T 세포(예를 들면, IL-2 또는 CXCL9)를 유인 및/또는 활성화시킬 수 있는 단백질의 발현이 본 발명의 벡터를 사용한 전달 후에 적어도 수시간 동안 지

속하는, 본 발명의 세포 조성물을 제공한다.

[0205] 한 가지 실시형태에 따르면, EVIR의 발현 수준 및 시간은 유세포 분석, 단백질 분석 또는 핵산 증폭 등의 방법에 의해 측정할 수 있다.

[0206] 또 다른 실시형태에 따르면, 본 발명은, 상기 세포가 조혈 줄기/전구 세포를 포함하여 단구, 마크로파지 또는 수지상 세포로 분화하는 능력을 갖는 조혈 세포인, 본 발명에 따르는 세포를 제공한다.

[0207] 또 다른 실시형태에 따르면, 본 발명은, 상기 세포가 조혈 줄기 세포 또는 전구 세포인, 본 발명에 따르는 세포를 제공한다.

[0208] 또 다른 실시형태에 따르면, 본 발명은, 상기 세포가 항원-제시 세포(APC)인, 본 발명에 따르는 세포를 제공한다.

[0209] 또 다른 실시형태에 따르면, 본 발명은, 상기 세포가 단구, 마크로파지 또는 수지상 세포로부터 선택된 APC인, 본 발명에 따르는 세포를 제공한다.

[0210] 또 다른 실시형태에서, 본 발명은, 적어도 하나의 EVIR을 발현하는 세포로서, 상기 세포가 APC 분화, 생존, 활성화 및/또는 교차-제시(예를 들면, CD40, GM-CSF(CSF2), 타입 I 및 타입 II 인터페론(예: IFNγ), LIN28 또는 Rab34)를 유도하거나, T 세포(예를 들면, IL-2 또는 CXCL9)를 유인 및/또는 활성화시킬 수 있는 적어도 하나의 단백질을 추가로 발현하는, 세포를 제공한다.

[0211] 본 발명의 적어도 하나의 EVIR을 발현하는 세포에서 공-발현되는 경우, CD40은 항원-제시 세포 및 T-세포 활성화를 증강시키도록 작용하고; 타입 I 및 II 인터페론(예: IFNγ)은 항원-제시 세포 및 T-세포 성숙 및 활성화를 증강시키도록 작용하고; LIN28은 마이크로RNA Let-7의 성숙을 차단하여 마크로파지 및 DC에 의한 활성화 및 항원 제시를 촉진시키고[참조: *Baer et al., 2016, Nat Cell Biol., 18(7):790-802*]; Rab34는 항원 교차-제시를 증강시키도록 작용하고; GM-CSF(CSF2)는 항원-제시 세포 및 수지상 세포 분화, 성숙 및 활성화를 증가시키도록 작용하고; IL-2는 T-세포 증식을 증가시키도록 작용하고; CXCL9는 T-세포 보충을 증가시키도록 작용하는 것으로 이해된다.

[0212] 또 다른 실시형태에서, 본 발명은 EV를 세포 세포질로 내재화할 수 있는 EVIR-발현 세포를 제공한다.

[0213] 또 다른 실시형태에서, 본 발명은, 어느 특성도 암 세포와의 접촉과 독립적인, 본 발명의 EVIR을 발현하지 않는 동일한 세포와 비교하여, 암-세포 유래 EV의 증강된 내재화능을 갖는 EVIR-발현 세포를 제공한다.

[0214] 또 다른 실시형태에서, 본 발명은, 어느 특성도 암 세포와의 접촉과 독립적인, EVIR을 발현하는 세포와 비교하여, 암-세포 유래 EV의 보다 신속한 내재화를 갖는 EVIR-발현 세포를 제공한다.

[0215] 한 가지 실시형태에 따르면, EVIR-발현 세포에 의한 EV의 내재화 수준 및 동력학은 유세포 분석 및 단백질 분석 등의 방법에 의해 측정할 수 있다.

[0216] 또 다른 실시형태에서, 본 발명은, 이들 TAA의 예비-동정의 필요 없이, T-세포 종양 연관 항원(TAA)을 흡수, 프로세싱 및 제시할 수 있는 EVIR-발현 세포를 제공한다.

[0217] 또 다른 실시형태에서, 본 발명은 $CD8^+$ T 세포에 대한 TAA 교차-제시를 촉진하는 EVIR-발현 세포를 제공한다.

[0218] 또 다른 실시형태에서, 본 발명은, EVIR을 발현하지 않는 세포와 비교하여, EV-연관 TAA의 T-세포에 대한 증강된 제시(TAA의 레퍼토리 및 각 TAA의 양의 점에서)를 갖는 EVIR-발현 세포를 제공한다.

[0219] 한 가지 실시형태에 따르면, 본 발명의 세포에 의해 달성된 T 세포에 대한 TAA의 제시 수준은 유세포 분석, 단백질 분석 및 T-세포 증식/활성화 검정 등의 방법에 의해 측정할 수 있다.

[0220] 또 다른 실시형태에서, 본 발명은, T-세포 증식을 유도하는 본 발명에 따르는 세포를 제공한다.

[0221] 또 다른 실시형태에서, 본 발명은, EVIR을 발현하지 않는 세포와 비교하여, T-세포 증식을 유도하는 증강된 능력을 갖는 본 발명에 따르는 세포를 제공한다.

[0222] 한 가지 실시형태에 따르면, T-세포 증식은 유세포 분석, 세포 사이클 분석, T-세포 억제 및 혼합된 백혈구 반응(MLR) 등의 방법에 의해 측정할 수 있다.

[0223] ***본 발명에 따르는 방법 및 용도***

[0224] 본 발명은, 본 발명에 따르는 항원-제시 세포(APC) 또는 이의 줄기 또는 전구 세포에서, 임의로 APC 분화, 생존, 활성화 및/또는 교차-제시(예를 들면, CD40, GM-CSF(CSF2), 타입 I 및 타입 II 인터페론(예: IFNɣ), LIN28 또는 Rab34)를 유도하거나, T 세포(예를 들면, IL-2 또는 CXCL9)를 유인 및/또는 활성화시킬 수 있는 단백질과 함께 EVIR의 발현을 유도하는 방법을 제공한다.

[0225] 본 발명의 한 가지 특정 방법에서, APC 분화는, 당해 기술분야의 숙련가에게 공지된 세포 배양 조건하에 단구 등의 APC 전구체를 노출시키는 것을 수반하는 방법에 따라 실시할 수 있다.

[0226] 특정 실시형태에서, 본 발명은 APC에서 EVIR의 발현을 유도하는 방법으로서, 상기 방법이 상기 세포를 본 발명에 따르는 벡터로 형질감염 또는 형질도입하는 단계를 포함하는, 방법을 제공한다.

[0227] 또 다른 실시형태에서, 본 발명에 따르는 EVIR-발현, TAA-제시 세포를 제조하는 생체외 방법으로서, 제공된 EV가 종양 또는 혈액 샘플로부터 단리된 엑소좀 및 기타 소포 등의 종양-유래 입자인, 생체외 방법을 제공한다.

[0228] 또 다른 실시형태에서, 본 발명에 따르는 EVIR-발현, TAA-제시 세포를 제조하는 생체외 방법으로서, APC 및 암 세포 또는 EV가 동시-배양되고 EV가 생체외 배양된 암 세포로부터 유래하는, 생체외 방법을 제공한다.

[0229] 특정 실시형태에 따르면, 본 발명에 따르는 EVIR-제시, TAA-제시 세포는, 임의로 생체내에서 APC 분화, 성숙 또는 활성화를 유도하면서, 암 대상체에 주사될 수 있고, 본 발명에 따르는 치료 방법에 유용할 수 있다.

[0230] 한 가지 실시형태에서, 본 발명의 EVIR-발현 세포에서 TAA의 제시를 유도하는 생체내 방법으로서, 암 대상체에게 전신(예: 정맥내) 또는 국소(예: 종양내, 종양-주변, 림프절 등) 경로를 통해 EVIR-발현 벡터를 전달하는 단계를 포함하는, 생체내 방법을 제공한다.

[0231] 또 다른 실시형태에서, 이를 필요로 하는 환자에서 본 발명에 따르는 EVIR-발현 벡터 또는 세포를 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 암 세포에 대한 면역 반응을 유도하는 방법으로서, 상기 EVIR-발현 벡터가 암 세포와의 공-배양물에서 전처리되거나, 암-세포 유래 EV, 특히 엑소좀과의 공-배양물, 또는 또 다른 항암 요법과 조합하여 전처리되는, 방법을 제공한다. DC 백신접종 절차에 사용된 표준 공정을 사용할 수 있다.

[0232] 특정 실시형태에서, 암 세포 또는 암-세포 유래 EV는 자가유래, 즉 치료되는 환자로부터 기원한다.

[0233] 특정 실시형태에서, APC 또는 줄기/전구 세포는 자가유래, 즉 치료되는 환자로부터 기원한다.

[0234] 특정 실시형태에서, 본 발명은 본 발명에 따르는 MHCI 또는 MHCII 분자 상에 로딩된 신규 TAA를 동정하는 방법으로서, 상기 신규 TAA의 동정이 프로테오믹 방법에 의해 수행되는, 방법을 제공한다.

[0235] 또 다른 양태에서, 본 발명은 암을 치료 및/또는 예방하기 위한 백신을 제조하기 위한 본 발명에 따르는 세포의 용도를 제공한다.

[0236] 특정 실시형태에 따르면, 본 발명의 EVIR은, TAA를 함유하지 않는(로딩되지 않은) 암 세포-유래 EV를 흡수하는데 유용하다.

[0237] 또 다른 특정 양태에 따르면, 본 발명의 EVIR은, MHCI 또는 MHCII 분자 상에 이미 로딩된 TAA를 함유하는 암 세포-유래 EV를 흡수하는데 유용하다.

[0238] 본 발명의 또 다른 양태는, 본 발명의 적어도 하나의 EVIR을 발현하고 MHCI 또는 MHCII 분자를 통해 로딩되지 않은 TAA를 제시할 수 있는 단리된 세포에 관한 것이다.

[0239] 본 발명의 또 다른 양태는, 본 발명의 적어도 하나의 EVIR을 발현하고 MHCI 또는 MHCII 분자를 통해 이미 로딩된 TAA를 제시할 수 있는 단리된 세포에 관한 것이다.

[0240] APC-TAA를 사용하는 현재 기존의 접근법은 PAC가 내인적으로, 즉 환자의 체내에서 및 환자의 종양으로부터 TAA를 흡수 및 제시하는 것을 지시하도록 설계되어 있지 않고, 대신에 종양-유래 물질에 대한 생체외 노출에 의존하는 것을 지적할 가치가 있다. 따라서, 본 발명에 따르는 EVIR-발현 벡터 또는 세포 및 이의 사용 방법은 면역요법 및/또는 암의 예방 및/또는 치료에서 기존의 접근법보다 특히 유리하다.

[0241] ***본 발명에 따르는 조성물***

[0242] 본 발명에 따르는 약제학적 조성물 또는 제형은, 본원에 기재된 바와 같은 EVIR-발현 벡터 또는 세포를 함유하는, 약제학적 제형으로 투여할 수 있다.

[0243] 본 발명의 또 다른 양태는 본 발명의 세포 및 생체내에서 APC 분화, 성숙 및/또는 활성화를 촉진시킬 수 있는

적어도 하나의 약제학적으로 허용되는 제제를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

[0244] 본 발명은, 대상체, 바람직하게는 포유동물 대상체, 및 가장 바람직하게는 암을 앓고 있는 인간 환자를 치료하기 위한 조성물 및 방법으로서 약제용 또는 치료용 세포를 제공한다.

[0245] 본 발명의 세포 또는 이의 제형은, 본원에 기재된 임의의 형태로 본 발명에 따르는 하나 이상의 조제를 함유할 수 있는 약제학적 조성물로서 투여할 수 있다. 본 발명에 따르는 조성물은, 종래 사용되는 보조제, 담체, 희석제 또는 부형제와 함께, 약제학적 조성물 및 이의 단위 용량형의 형태로 배치할 수 있고, 이러한 형태에서는 정제 또는 충전된 캡슐 등의 고체로서, 또는 용액, 현탁액, 에멀젼, 엘릭시르 등의 액체, 또는 이들로 충전된 캡슐로서, 경구 이용을 위한 모든 형태로서, 또는 주사 또는 연속 주입에 의한 비경구 사용을 위한 멸균 주사 용액의 형태로 사용될 수 있다. 주사용 조성물은 전형적으로 주사가능한 멸균 생리식염수 또는 인산염-완충된 생리식염수 또는 당해 기술분야에 공지된 기타 주사가능한 담체에 기초한다. 이러한 약제학적 조성물 및 이의 단위 용량형은 추가의 활성 화합물 또는 원칙의 존재 또는 부재하에 통상의 비율로 성분들을 포함할 수도 있고, 이러한 단위 용량형은 사용되는 의도된 용량 범위에 상응하는 활성 성분의 임의의 적합한 유효량을 함유할 수도 있다.

[0246] 본 발명의 조성물은, 수성 또는 오일성 현탁액, 용액, 에멀젼, 시럽 및 엘릭시르를 포함하지만, 이들로 한정되지 않는, 액체 제형일 수 있다. 조성물은 또한 사용 전에 물 또는 기타 적합한 비히클로 재구성하기 위한 건조 생성물로서 제형화될 수 있다. 이러한 액체 제제는, 현탁화제, 유화제, 비수성 비히클 및 보존제를 포함하지만, 이들로 한정되지 않는 첨가제를 함유할 수 있다. 현탁화제는 솔비톨 시럽, 메틸셀룰로즈, 글루코즈/당 시럽, 젤라틴, 하이드록시에틸 셀룰로즈, 카복시메틸 셀룰로즈, 알루미늄 스테아레이트 겔 및 수소화 식용 유지를 포함하지만, 이들로 한정되지 않는다. 유화제는 레시틴, 솔비탄 모노올레에이트 및 아카시아를 포함하지만, 이들로 한정되지 않는다. 보존제는 메틸 또는 프로필 p-하이드록시벤조에이트 및 소르브산을 포함하지만, 이들로 한정되지 않는다. 분산제 또는 습윤제는 폴리(에틸렌 글리콜), 글리세롤, 소 혈청 알부민, Tween®, Span®을 포함하지만, 이들로 한정되지 않는다.

[0247] 본 발명의 조성물은 또한 데포 제형으로 제형화될 수 있고, 이식 또는 근육내 주사에 의해 투여할 수 있다.

[0248] 본 발명의 조성물은 또한 지속 방출 형태 또는 지속 방출 약물 전달 시스템으로 투여할 수 있다.

[0249] 특정 실시형태에 따르면, 본 발명에 따르는 조성물은 정맥내 사용을 위한 것이다.

[0250] 특정 실시형태에 따르면, 본 발명에 따르는 조성물은 종양내 사용을 위한 것이다.

[0251] 특정 실시형태에 따르면, 본 발명에 따르는 조성물은 피하 사용을 위한 것이다.

[0252] 특정 실시형태에 따르면, 본 발명에 따르는 조성물은 림프절내 사용을 위한 것이다.

[0253] 특정 양태에 따르면, 본 발명의 조성물은 백신 조성물이다.

[0254] 특정 양태에 따르면, 백신 조성물은 CpG 올리고뉴클레오티드(시토신 트리포스페이트 데옥시뉴클레오티드("C"), 이어서 구아닌 트리포스페이트 데옥시뉴클레오티드("G"), "p"는 연속 뉴클레오티드 사이의 포스포디에스테르 결합을 지칭한다) 디프테리아 독소, 성장 인자(비제한적 예는 M-CSF(마크로파지 콜로니-자극 인자), GM-CSF, 과립구-마크로파지 콜로니-자극 인자), FLT3(FMS-유사 티로신 키나제-3)) 및/또는 사이토킨(비제한적 예는 IFNγ(인터페론 감마), CXCL9(케모킨(C-X-C 모티프) 리간드 9), IL12(인터류킨 12), IL2(인터류킨 2), IL-4(인터류킨 4)을 함유하는 짧은 일본쇄 합성 DNA 분자) 중에서 선택된 하나 이상의 조제를 포함할 수 있다.

[0255] 또 다른 특정 양태에서, 본 발명에 따르는 조성물은 단일 투여에 의한 전달을 위해 적합하다.

[0256] 특정 실시형태에 따르면, 본 발명의 조성물은 수의학적 조성물이다.

[0257] 추가의 물질 뿐만 아니라 제형 프로세싱 기술 등은 문헌[참조: *Part 5 of Remington's "The Science and Practice of Pharmacy", 22nd Edition, 2012, University of the Sciences in Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins*]에 기재되어 있고, 이는 본원에서 참조로서 도입된다.

[0258] 또 다른 양태에서, 본 발명은 본 발명에 따르는 벡터를 포함하는 조성물을 제공한다.

[0259] 또 다른 양태에서, 본 발명은 본 발명에 따르는 EVIR-발현 세포를 포함하는 조성물을 제공한다.

[0260] ***투여 방식***

[0261] 본 발명에 따르는 세포 및 이의 제형은 비경구, 정맥내, 종양내, 피하, 피부내, 직장내, 수술 중의 직접 조직 관류 또는 이의 조합을 포함하는 임의의 방식으로 투여할 수 있다. 비경구 투여는, 정맥내, 동맥내, 복강내, 피하 및 근육내를 포함하지만, 이들로 한정되지 않는다. 본 발명의 조성물은 또한, 조성물의 서방출 및 느린 조절된 정맥내 주입을 가능하게 하는 임플란트의 형태로 투여할 수 있다.

[0262] ***조합***

[0263] 본 발명에 따르면, 본 발명에 따르는 벡터 및 세포 및 이의 약제학적 조성물은 단독으로 또는 암의 예방 및/또는 치료에 유용한 조제, 예를 들면, 종양에 대한 양자 면역계 전달 활성을 증강시키는 치료용 항체(예: 항-PD1, 항-PDL1, 항-CTLA4 항체), 종양에 대한 선천성 면역계 활성을 증강시키는 치료용 항체 또는 TLR(예: 항-CD40 항체), 내인성 단구, 마크로파지 또는 수지상 세포를 고갈시켜 본 발명의 EVIR 발현 세포에 의한 EV의 생착 및 흡수를 조장하는 치료용 항체 또는 소분자 억제제(예: 항-CSF1R 억제제)와 조합하여 투여할 수 있다.

[0264] 본 발명에 따르는 세포는 또한, 본원에 정의된 바와 같이, 암 세포 사멸 및 암-세포 유래된 EV의 방출을 증강시키는 공지된 화학요법, 방사선요법과 조합할 수 있다.

[0265] 본 발명은 본 발명에 따르는 벡터 또는 세포, 이의 약제학적으로 허용되는 제형 또는 조성물의 투여를 포함하고, 여기서 상기 벡터 또는 세포 또는 조성물은 다른 치료 섭생, 암의 예방 및/또는 치료에 유용한 조제의 투여 전에, 동시에 또는 순차로 치료학적 유효량으로 투여된다.

[0266] 상기 조제와 동시에 투여되는 본 발명에 따르는 세포 또는 조성물, 또는 이의 약제학적 제형은 동일하거나 상이한 조성물(들)로 동일하거나 상이한 투여 경로에 의해 투여할 수 있다.

[0267] ***키트***

[0268] 본 발명의 또 다른 양태에 따르면, 본 발명에 따르는 적어도 하나의 재조합 발현 벡터 및/또는 적어도 하나의 세포 및 임의로 교시 재료를 포함하는 키트를 제공한다.

[0269] 또 다른 추가의 실시형태에 따르면, 본 발명에 따르는 키트는 적어도 하나의 재조합 발현 벡터를 포함하고, 항원-제시 세포 또는 이의 줄기/전구 세포를 상기 재조합 발현 벡터로 형질도입하기 위한 적어도 하나의 제제를 추가로 포함한다.

[0270] 또 다른 추가의 실시형태에 따르면, 본 발명에 따르는 키트는 본 발명에 따르는 적어도 하나의 세포를 포함하고, 상기 세포 및/또는 암 유래 EV의 암 세포를 갖는 상기 세포의 배양물의 보존을 위한 적어도 하나의 제제를 추가로 포함한다.

[0271] ***환자***

[0272] 한 가지 실시형태에서, 본 발명에 따르는 환자는 임의 타입의 암을 앓고 있다.

[0273] 한 가지 실시형태에서, 본 발명에 따르는 환자는 비전이성 및 전이성을 포함하는 임의의 단계에서 임의 타입의 암을 앓고 있다.

[0274] 특정 실시형태에 따르면, 본 발명에 따르는 환자는 암종, 육종, 흑색종, 뇌 종양, 혈액 암, 또는 임의의 전-악성 또는 악성 신생물을 앓고 있다.

[0275] 본원에 인용된 참조문헌은 이의 전체가 참조로서 본원에 도입된다. 본 발명은, 본 발명의 개개 양태의 단순한 예시로서 의도되는 본원에 기재된 특정 실시형태 및 도면에 의해 범위가 한정되는 것은 아니고, 기능적으로 등가의 방법 및 구성요소는 본 발명의 범위 내이다.

[0276] **실시예**

[0277] 하기 약어는 각각 하기의 정의를 지칭한다:

[0278] **293T 세포**(인간 배아성 신장 세포); **B4GALNT1**(베타-1,4-N-아세틸-갈락토스아미닐트랜스페라제 1, GD2 신타제); **B16 세포**(뮤린 흑색종 종양 세포주); **BM**(골수); **BMDC**(골수 유래 수지상 세포); **BMDM**(골수 유래 마크로파지); **CCR1**(케모킨 수용체 타입 1); **CCR2**(C-C 케모킨 수용체 타입 2); **CCR5**(케모킨 수용체 타입 5); **CSF2**(콜로니 자극 인자 2); **CSF2RB**(콜로니-자극 인자-2 수용체 B); **CXCR4**(케모킨 수용체 CXCR4); **CD40**(분화 40의 클러스터); **DC**(수지상 세포); **CXCL9**(케모킨(C-X-C 모티프) 리간드 9); **EC**(세포외 도메인); **EV**(세포외 소포); **dLNGFR**(절단

된 저친화성 인간 신경 성장 인자 수용체); **EVIR**(세포외 소포 내재화 수용체); **FLT3**(수용체 티로신 키나제); **GD2**(강글리오사이드 GD2); **GFP**(녹색 형광 단백질); **iBMM**(불사멸 뮤린 골수 유래 마크로파지); **IC**(세포내 도메인); **IFNγ**(인터페론 감마); **ITGB2**(인테그린 베타 쇄 베타 2 수용체); LIN28(*LIN28* 유전자에 의해 코딩된 단백질); **LV**(렌티바이러스 벡터); **MC38**(결장 암종 세포주); **mTq**(터키석 형광 단백질); **OVA**(난알부민); **MFI**(평균 형광 강도); **P388D1**(림프종으로부터 단리된 뮤린 단구 세포주); **PM**(복막 마크로파지); **SELPLG**(P-셀렉틴 글리코단백질-1 리간드 수용체); **SFFV**(비장 형성 포커스 바이러스); **ST8SIA1**(ST8 알파-N-아세틸-뉴라미나이드 알파-2,8-시알릴트랜스퍼라제 1, GD3 신타제); **TLR4**(톨-유사 수용체 4); **TM**(막관통 도메인); **TYRP1**(티로시나제-관련 단백질-1); **UT**(비형질도입).

[0279] **실시예 1: 세포외 소포 내재화 수용체의 설계**

[0280] 11개의 상이한 EVIR 분자를 다음과 같이 설계했다.

[0281] *EVIR의 클로닝 설계*

[0282] 11개 막관통 수용체를 선택하고, 이들의 세포내(IC) 도메인, 막관통(TM) 도메인 및 짧은 세포외(EC) 도메인을 CHA21로 지칭되는 HER2-특이적 scFv(서열번호 128)에 특이적인 DNA 코딩 서열(암 세포의 표면 분자에 특이적인 세포외 항체 도메인)과 조합하여 클로닝했다.

[0283] 선택된 막관통 수용체로부터의 DNA 코딩 서열은 인간 신경 성장 인자 수용체(dLNGFR, 서열번호 43), FcγRIIIA 수용체(선천성 면역계의 세포에 의해 발현된 Fcγ 수용체 계열의 멤버, 서열번호 44), 수용체 티로신 키나제(FLT3, 서열번호 45), 톨-유사 수용체 4(TLR4, 서열번호 46), C-C 케모킨 수용체 타입 2(CCR2, 서열번호 47), 인테그린 베타 쇄 베타 2 수용체(ITGB2, 서열번호 48), 콜로니-자극 인자-2 수용체 B(CSF2RB, 서열번호 49), 케모킨 수용체 CCR1(서열번호 50), 케모킨 수용체 CCR5(서열번호 51), 케모킨 수용체 CXCR4(서열번호 52), P-셀렉틴 글리코단백질-1 리간드 수용체(SELPLG, 서열번호 53)이었다.

[0284] 마우스-최적화된 CHA21 코딩 DNA 서열(서열번호 128)을 제네아트(GeneArt®)(LifeTechnologies)로부터 수득했다. IgK 신호 도메인의 코딩 DNA 서열(서열번호 129)을 도입하여 막에 대한 수용체의 외수송(export)을 증가시켰다. 고효율 코작(Kozak) 서열 및 클로닝을 위한 제한 부위(서열번호 3)를 함유하는 링커 서열을 EVIR 코딩 서열의 5' 말단에 도입했다. 제한 효소 부위 및 정지 코돈(서열번호 4)은, STOP 코돈, EVIR의 막관통 및 세포내 도메인의 DNA 서열의 전에, 클로닝을 위한 scFv 서열의 3' 말단에 도입했다.

[0285] FcγRIIIa의 DNA 코딩 서열은 제네아트(GeneArt®)(Life Technologies)로부터 수득했다. 링커 서열을 FcγRIIIa 코딩 서열의 5'(서열번호 5) 및 3'(서열번호 6) 말단에서 순차로 부가했다.

[0286] dLNGFR의 DNA 코딩 서열은, dLNGFR 및 GFP를 발현하는 렌티바이러스 벡터(LV)로부터 PCR에 의해 수득했다[참조: *Amendola et al., 2005, Nat biotechnol, 23(1): 108-16*]. AgeI 및 MluI을 위한 제한 부위를 함유하는 프라이머를 표 1에 명시된 바와 같이 사용했다. FLT3의 DNA 코딩 서열은 실시예 2에 기재된 바와 같은 BM-유래 DC로부터 PCR에 의해 수득하고, AgeI 및 XhoI을 위한 제한 부위를 함유하는 프라이머를 사용했다. 마우스 *Tlr4, Ccr2, Itgb2, Csf2rb, Ccr1, Ccr5, Cxcr4, Selplg* 수용체의 DNA 코딩 서열은 실시예 2에 기재된 바와 같은 복막 마크로파지의 cDNA로부터 PCR에 의해 수득하고, AgeI, XmaI, MluI 및 SalI을 위한 제한 부위를 함유하는 프라이머를 사용했다.

표 1

[0287]

유전자 명칭	전방 프라이머	역방 프라이머
dLNGFR	AAAAAACCGGTCTTCTGGGGGTGTCCCTTG (서열번호 7)	AAAAAACGCGTAGTTAGCCTCCCCCATCTCC (서열번호 8)
Flt3	AAAAAACCGGTCCAGGCCCCTTCCCTTTCATC (서열번호 9)	AAAAACTCGAGAGAGGCGAGGCTAATCTTGG (서열번호 10)
Tlr4	AAAAAACCGGTCAGCTGTATTCCCTCAGCACT (서열번호 11)	AAAAAGTCGACTGGGTTTAGGCCCCAGAGTT (서열번호 12)
Ccr2	AAAAAACCGGTATGGAAGACAATAATATGTTACCTC (서열번호 13)	AAAAAACGCGTATGTACAAACTGCTCCCTCC (서열번호 14)
Itgb2	AAAAAACCGGTAATGCACGGCTGGTAGAGTG (서열번호 15)	AAAAAACGCGTGGGGGTCACATCTGCTTGAT (서열번호 16)

Csf2rb	AAAAAACCGGTACTCAGAAGATGGCTTACTCATTCA (서열번호 17)	AAAAAACGCGTTGGTGAGATTGGGAGGAGAC (서열번호 18)
Ccr1	AAAAAACCGGTACTCCATGCCAAAAGACTGCT (서열번호 19)	AAAAAACGCGTACCTTCCTTGGTTGACACCTATG (서열번호 20)
Ccr5	AAAAAACCGGTATGTCAGCACCCTGCCAAAAA (서열번호 21)	AAAAAACGCGTCATTCCTACTCCCAAGCTGCAT (서열번호 22)
Cxcr4	AAAAACCCGGGTTCCGGGATGAAAACGTCCA (서열번호 23)	AAAAAACGCGTTGCATAAGTGTTAGCTGGAGTG (서열번호 24)
유전자 명칭	**전방 프라이머**	**역방 프라이머**
Selplg	AAAAAACCGGTATTGCCACCACTGACCCTA (서열번호 25)	AAAAAACGCGTGCAAAGGTCTCGCTTAGGTG (서열번호 26)

[0288] CHA21을 코딩하는 합성 DNA 서열은 비장 형성 포커스 바이러스(SFFV) 프로모터 및 WPRE 안정화 서열을 함유하는 LV에 삽입했다[참조: *Squadrito et al., 2012, Cell Rep, 1(2): 141-54*]. 이 목적을 위해, BamHI 및 XhoI를 갖는 CHA21을 함유하는 플라스미드 및 SFFV.miR-511-3p.OFP.WPRE를 함유하는 플라스미드(*Squadrito et al., 2012, supra*)를 BamHI 및 SalI로 소화시켰다. 이어서, 선택된 수용체의 IC, TM 및 EC 도메인은 상기 지시된 PCR 생성물을 상응하는 프라이머에 존재하는 제한 효소로 소화시켜 삽입했다.

[0289] EVIR 발현을 추적하기 위해, 수득된 SFFV.EVIR.WPRE 서열은 hPGK.dLNGFR 카세트를 EcoRV 및 AvrII 제한 부위를 갖는 SFFV.EVIR 카세트로 치환하여 쌍방향 LV(*Amendola et al., 2005, supra*) 내로 클로닝시켰다. 이러한 쌍방향 LV에서, GFP는 최소 사이토메갈로바이러스 프로모터(mCMV)의 전사 조절하에 발현된다.

[0290] 골수 유래 마크로파지(BMDM) 또는 복막 마크로파지 중의 어느 하나로부터 수득된 전체 RNA는 제조업자에 의해 지시된 바와 같이 miRNeasy RNA 키트(Qiagen)를 사용하여 단리했다. 이어서, 제조업자에 의해 지시된 바와 같이 빌로(Vilo) 역전사효소(Life Technologies)를 사용하여 cDNA를 수득했다. 이어서, cDNA 또는 플라스미드를, 제조업자에 의해 지시된 바와 같이 Pfu 울트라 II(Agilent Technologies) 폴리머라제를 사용하여 PCR에 의해 증폭시켰다. 프라이머는 상기 기재되어 있다. PCR은 센소퀘스트 게엠베하(SensoQuest GmbH) 랩사이클러에서 작동시키고, 고순도 PCR 생성물 정제 키트(Roche)를 사용하여 정제했다. 1% 아가로즈 겔에서 앰플리콘을 작동시킨 후, 제트퀵(Jetquick) 겔 추출 스핀 키트(Genomed)를 사용하여 추출했다. 미니프렙(MiniPrep)은 뉴클레오스핀(NucleoSpin) 플라스미드 키트(Macherey-Nagel)를 사용하여 수행했다.

[0291] EVIR을 발현시키기 위해, 최소 사이토메갈로바이러스(mCMV) 프로모터의 전사 조절하에 GFP 서열을 안티센스 방향에서 발현하고 비장 포커스 형성 바이러스(SFFV) 프로모터의 전사 조절하에 항-HER2 EVIR을 센스 방향에서 발현하는, 쌍방향 렌티바이러스 벡터(LV)를 사용했다(**도 1**). 수득된 LV를 동정하고, 다음과 같이 EVIR의 세포내 성분에 따라 명명했다(세포외 도메인, CHA21, 정수): EVIR-N(dLNGFR-CHA21), EVIR-G(Fcγ RIIIa-CHA21), EVIR-F(FLT3-CHA21), EVIR-T(TLR4-CHA2), EVIR-C2(CCR2-CHA21), EVIR-I(ITGB2-CHA21), EVIR-C(CSF2RB-CHA21), EVIR-C1(CCR1-CHA21), EVIR-C5(CCR5-CHA21), EVIR-CX(CXCR4-CHA21), EVIR-S(SELPLG-CHA21).

[0292] **실시예 2: 항-HER2 EVIR의 발현 및 안정성**

[0293] 상이한 세포에서 EVIR의 안정성 및 발현 프로파일을 시험했다.

[0294] *불사멸 뮤린 골수(BM) 유래 마크로파지(iBMM)*는 이전에 기재되어 있다[참조: *Squadrito et al., 2014, Cell Rep., 8(5):1432-46*].

[0295] 요약하면, 세포는 마우스 BM 세포를, 프로토-온코진 SV40 거대 T-항원을 발현하는 LV로 형질도입하여 수득했다. iBMM을 마크로파지 콜로니-자극 인자(M-CSF, 50ng/ml)가 보충된 마크로파지 혈청 비함유 배지(SFM 배지, Life Technologies)에서 배양했다. 이어서, iBMM을 M-CSF(50ng/ml), 20% 태소 혈청(FBS, EuroClone Group), 5.5mL L-글루타민(Life Technologies) 및 5.5ml 페니실린-스트렙토마이신(Life Technologies)이 보충된 이스코브(Iscove) 변형 둘베코(Dulbecco) 배지(IMDM, Sigma-Aldrich)에서 배양했다.

[0296] *뮤린 단구 세포주(P388D1) 및 결장암 세포주(MC38)*는 상기 기재된 바와 같이 10% FBS, 글루타민 및 페니실린-스트렙토마이신이 보충된 IMDM에서 배양했다.

[0297] *복막 마크로파지(PM), 골수 유래 수지상 세포(BMDC) 및 골수 유래 마크로파지(BMDM)*는 5 내지 6주령 BL6C57 마

우스로부터 단리했다.

[0298] PM은 인산염-완충된 생리식염수(PBS)로 안락사시킨 마우스의 복막을 플러싱하여 수득했다. 이어서, 세포를 M-CSF(50ng/ml)가 보충된 IMDM으로 플레이트에 파종하고, 1시간 후, 비-부착 세포를 폐기했다. BMDM 및 BMDC는 대퇴골 및 경골을 PBS로 플러싱하여 수득했다. 이어서, BM 세포를 BMDM을 위한 M-CSF(50ng, Preprotech) 또는 BMDC를 위한 GM-CSF(100ng, Preprotech)가 각각 보충된 IMDM 또는 로스웰 파크 메모리얼 인스티튜트(Roswell Park Memorial Institute)(RPMI) 배지에서 8일 동안 배양했다.

[0299] *293T 세포의 형질감염 및 세포 형질도입에 의한 렌티바이러스 벡터 생성*

[0300] 수포성 구내염 바이러스(VSV)-슈도타입, 제3 세대 렌티바이러스는 이전에 기재된 바와 같이[참조: *De Palma et al., 2002, Methods in enzymology, 346: 514-529*] 인간 배아성 신장 세포(293T) 내로 일시적 4-플라스미드 공-형질감염에 의해 생성했다. 요약하면, 9백만개 293T 세포를 20ml의 배지에서 형질감염 24시간 전에 15cm 디쉬에 파종했다. 형질감염 2시간 전에, 배지를 교환했다. 플레이트당, 플라스미드 DNA 혼합물을 엔벨로프 ENV 플라스미드(VSV-G, 9㎍), pMDLg/pRRE 플라스미드(12.5㎍), REV 플라스미드(6.25㎍), pADVANTAGE(15㎍) 및 전이 플라스미드(32㎍)로 제조했다. 125㎕의 2.5M $CaCl_2$를 플라스미드 혼합물에 첨가하고, 0.1 TE/dH20(2:1)를 사용하여 112.5㎕의 최종 용적을 수득했다. 이 용액을 충분한 속도로 와동시키면서, 1125㎕의 2× HBS 용액(pH 7.12)을 적가했다. 최종 HBS 및 플라스미드 용액을 세포에 신속하게 옮겼다. 배지를 12 내지 14시간 후에 교환하고, 16ml의 신선한 배지를 디쉬당 첨가했다. 세포 상청액을 수집하고, 30시간 후에 여과하고(0.22㎛), 2시간 동안 20℃에서 22,000rpm으로 SW31Ti가 장착된 베크만(Beckman) 초원심기를 사용하여 초원심분리에 의해 농축시켰다. 시약 조성물은 다음과 같다: 2× HBS(281mM NaCl, 100mM의 4-(2-하이드록시에틸)-1-피페라진에탄설폰산(HEPES 완충액), 1.5mM Na_2HPO_4), 0.1× TE 완충액(10mM Tris(pH 8.0), 증류된 H_2O로 1:10 희석된 1mM EDTA(pH 8.0)). LV의 스톡을 -80℃에서 유지했다.

[0301] LV(전부 형광 단백질을 발현함)는 형질도입 전일에 6-웰 플레이트에 파종된 100,000개의 293T 세포 상에서 10^{-3} 내지 10^{-7} 범위의 희석에 의해 역가측정한 세포였다. 양성 세포의 퍼센트는 형질도입 4 내지 7일 후에 유세포 분석에 의해 측정했다. 역가는 식: TU/ml = "세포의 수"×"양성 세포의 백분율"/100/"희석율"을 적용하여 계산했다. 이 식에서 사용된 "양성 세포 백분율"은 항상 15%보다 낮은 값을 갖는 최저 희석이었다. 293T, P388D1 및 iBMM은 10^6 내지 10^7 형질도입 단위(Tu)/ml 범위의 LV 용량으로 형질도입했다. 이중 형질도입을 사용한 실험(예를 들면, HER2-발현 LV 및 mCherry-발현 LV)에서, i) 세포를 HER2-발현 LV로 형질도입하고, ii) 세포를 세척 및 재플레이팅하고, iii) 제1 형질도입 5 내지 7일 후에 세포를 mCherry-발현 LV로 형질도입하는 순차 형질도입이 수행되었다.

[0302] *iBMM의 면역형광 분석*

[0303] EVIR/대조군-형질도입된 iBMM을 피브로넥틴(200㎍/ml, Peprotech)이 코팅된 유리 커버에 파종했다. 배지를 제거한 날 후에, 세포를 PBS로 1분 동안 3회 세척했다. 이어서, iBMM을 15분 동안 실온에서 어두운 곳에서 4% 파라포름알데히드(PFA)에서 고정시켰다. PFA를 제거한 후, 1분 동안 PBS를 사용한 3회 세척을 수행했다. 이어서, 세포를 차단 용액(PBS 중의 0.1% Triton 및 10% 정상 염소 혈청(NGS))에서 30분 동안 배양했다. 이어서, 알렉사 플루오르(Alexa Fluor) 647(Jackson ImmunoResearch)과 접합된 항-F(ab')2 항체를 함유하는 염색 용액을 차단 용액 중에서 제조했다. 200㎕의 염색 용액을 4시간 동안 웰당 첨가했다. 염색 용액을 제거하고, 슬라이드를 3분 동안 PBS 3×로 세척했다. 차단 용액 중의 팔로이딘-알렉사 플루오르(Phalloidin-Alexa Fluor) 546(Life Technologies)을 20분 동안 첨가했다. 이어서, 슬라이드를 PBS로 3회 세척하고, 마지막으로 4',6-디아미디노-2-페닐인돌(DAPI)을 10분 동안 첨가하고 30분 동안 5회 세척했다. DAKO 탑재 배지를 첨가하고, 샘플을 실온에서 밤새 건조시켰다. 이미지는 공초점 현미경법(Zeiss LSM 700 INVERT)에 의해 취득했다.

[0304] 유세포 분석

[0305] 형질도입 및 세포 배양 후, 세포를 트립신으로 분리하고, 유세포 분석 전에 적절한 항체로 염색시켰다.

[0306] EVIR-N의 발현을 확인하기 위해, 인간 신장 세포(293T 세포), 불사멸 골수 마크로파지(iBMM) 및 단구(P388D1 세포)를 EVIR-N LV 또는, 대조군 LV로서, GFP 및 dLNGFR을 발현하는 (세포외 scFv 도메인 부재) 쌍방향 LV로 형질도입했다. EVIR-N 발현을 측정하기 위해, 형질도입된 세포는, EVIR의 scFv를 인식하는 항-F(ab')2 항체로 염색했다. 모든 세포 타입에서 EVIR-N의 강력한 표면 발현이 관찰되었다(**도 2**). iBMM의 면역형광 염색 분석은

세포 표면에서 강력한 EVIR-N 발현을 확인시켰다(**도 3B**).

[0307] 연장된 기간(형질도입후 5주)에 걸쳐 EVIR-N-발현 단구/iBMM의 안정성을 분석했다. 형질도입된 세포의 지속성을 나타내는 GFP 발현은 5주간의 시간 윈도우 동안 P388D1 및 iBMM 둘 다에서 안정했다(**도 4**).

[0308] 막관통 및 세포내 신호전달 도메인을 포함하는 상이한 단백질 도메인의 레퍼토리를 특성화하는 추가의 EVIR(상기 수록된 바와 같음)을 시험했다. 항-HER2 EVIR이 지속적 방식으로 발현될 수 있는지를 조사하기 위해, 본 발명자들은 iBMM을 형질도입하고, P388D1 단구를 다양한 GFP/EVIR 및 대조군 GFP/dLNGFR LV로 형질도입했다. 유세포 분석은, 시험된 EVIR 또는 세포 타입에 의존하는, 세포 막에서 상이한 EVIR의 이종 발현을 나타냈다(**도 3A**). EVIR-N은 어느 하나의 세포 타입에서 강력하게 발현된 반면, EVIR-C, EVIR-CX 및 EVIR-I 등의 다른 EVIR은 그다지 효율적으로 발현되지 않았다. 일부 EVIR은 EVIR-G가 P388D1 세포에서 고도로 발현되지만, iBMM에서는 훨씬 발현이 낮은 것과 같이, 2개의 세포 타입 사이에서 상이한 발현을 나타냈다. EVIR-N, EVIR-G, EVIR-T 또는 대조군 LV로 형질도입된 iBMM의 면역형광 분석은 이들 EVIR이 상이한 수준이긴 하지만 검출가능하게 발현되었음을 추가로 나타냈다(**도 3B**). 연장된 기간(형질도입후 5주)에 걸친 EVIR-발현의 안정성을 조사했다. 대부분의 EVIR에 있어서, GFP 발현은 5주간 시간 윈도우 동안 iBMM 및 P388D1 세포주에서 안정했다(**도 4**). 임의의 세포 타입, 바람직하게는 단구, 마크로파지 또는 수지상 세포(DC)의 모집단의 적어도 1%가 EVIR을 발현하는 경우, 및 이 발현이 형질도입후 수주 동안 검출가능한 경우, EVIR의 양호한 발현이 달성되는 것에 유의한다.

[0309] 이와 함께, 이들 결과는, LV를 사용하여, 단구 및 마크로파지-계통 세포를 포함하는 몇몇 세포 타입의 막 상에서 항-HER2 EVIR을 안정하게 발현시킬 수 있다는 것을 나타낸다.

[0310] **실시예 3: 항-HER2 EVIR은 암 세포에 대한 단구/마크로파지 결합을 증강시킨다.**

[0311] 단구/마크로파지에 결합하는 세포에서 EVIR 발현을 시험했다.

[0312] *공-배양물에서 결합 검정*

[0313] HER2를 발현하는 터키석 형광 단백질(mTq) 양성 MC38은, PGK의 GFP 코딩 서열을 치환하여 수득한, HER2 발현 LV로 mTq^+ MC38을 형질도입하여 수득했다. 문헌[참조: *Amendola et al., 2005 (Nat biotechnol, 23(1): 108-16*]에 기재된 바와 같은 GFP LV를 문헌[참조: *Leto et al., 2015 (Clin Cancer Res. 21(24):5519-31*]에 기재된 바와 같은 HER2 코딩 서열로 치환했다. HER2 형질도입되거나 형질도입되지 않은 mTq^+ MC38을 표준 프로토콜에 따라 분리하고, 24-웰 플레이트(Coring Costar)에서 20,000 세포/웰로 파종했다. 24시간 후, mCherry 또는 GFP (EVIR)-발현 LV로 형질도입한 iBMM을 표준 프로토콜에 따라 분리했다. 20,000 mCherry+ 및 GFP+ 세포를 대략 1:1 비율로 혼합하고, mTq+ MC38 세포의 상부에 파종했다. 공-배양 24시간 후, 양 세포 타입을 트립신으로 분리하고, 7-AAD로 염색하고, 유세포 분석으로 분석했다(LSRII, BD).

[0314] *현탁액에서 결합 검정*

[0315] 대조군 또는 EVIR-N LV 및 mCherry MC38(HER2-LV 또는 UT로 형질도입)으로 형질도입된 P388D1을 분리하고, 표준 프로토콜에 따라 세척하고, IMDM에 30㎕의 최종 용적으로 5,000 세포/㎕의 농도까지 재현탁시켰다. 0.5ml 튜브(Eppendorf)에서, 세포를 상이한 비율(1:10, 1:1 및 10:1)로 혼합하고, 3시간 동안 20rpm으로 회전 휠 상에 위치시켰다. 세포의 혼합물을 어두운 곳에서 4℃로 유지하여 수용체 및 형광 붕괴의 내재화를 회피했다. 배양 시간 후, 37㎕의 7-AAD 2×를 첨가하고, 세포 현탁액을 유세포 분석에 의해 분석했다(LSRII, BD).

[0316] EVIR-N 발현이 HER2-발현 암 세포에 대한 단구/마크로파지 결합을 촉진하는지를 시험했다. 이러한 목적을 위해, 결장암 MC38 세포를 HER2-발현 LV의 존재 또는 부재하에 터키석 형광 단백질(mTq)-발현 LV로 형질도입했다. 본원에서 $HER2^+mTq^+$ MC38 세포로서 지칭되는 이중-형질도입된 MC38 세포는 69% HER2/mTq 이중-양성인 반면, 대조군 mTq+ MC38 세포는 79% mTq-양성이었다. 병행하여, iBMM을 EVIR-N/GFP 또는 mCherry-발현 LV(본원에서 각각 $EVIR^+$ GFP^+ 및 mCherry+ iBMM로 지칭됨)로 형질도입했다. iBMM의 형질도입 효율은 각각 EVIR-N/GFP 및 mCherry-발현 LV에 대해 78% 및 97%였다. 이어서, 고밀도로 $HER2^+$ mTq^+ 또는 mTq^+ MC38 세포 중의 어느 하나와 $EVIR\text{-}N^+GFP^+$ 및 $mCherry^+$ iBMM(1:1)의 혼합 모집단을 공-배양했다. 이러한 검정에서, mTq+GFP+ 또는 mTq+mCherry+ 이중-양성 세포의 존재는 iBMM 및 MC38 암 세포 사이의 결합/응집을 나타낸다. $EVIR\text{-}N^+GFP^+$ iBMM은 $HER2^+mTq^+$ MC38 세포에 효율적으로 결합할 수 있는 것으로 밝혀졌다. mTq^+GFP^+ 사상의 발생은, EVIR-N-발현

iBMM 및 $HER2^+$ MC38 암 세포가 공-배양물에 존재하는 경우에만 존재했다(**도 5A**). 역으로, mCherry+ iBMM은 mTq^+ 또는 $HER2^+mTq^+$ MC38 세포 중의 어느 것에도 결합하지 않았고, 이는 마크로파지가 항-HER2 EVIR-N을 통해 MC38 암 세포에 특이적으로 결합하는 것을 나타낸다. 추가로, EVIR-N^+GFP^+ iBMM은 HER2-음성 MC38 세포에 결합하지 않았고, 이는 HER2가 암 세포의 표면 상에서 발현되는 경우에만 결합이 발생하는 것을 나타낸다. mTq^+GFP^+ 이중-양성 사상의 레트로-게이팅은 이들이 물리적 파라미터 플롯의 비-일중항 영역에 들어 가고, 이에 의해 결합/응집을 증명하고 이중 형광의 공급원으로서 세포 식작용을 제외하는 것을 나타냈다.

[0317] 이어서, EVIR-N-발현 P388D1 세포가 세포 현탁액 검정에서도 $HER2^+$ MC38 세포에 신속하게 결합할 수 있는지를 조사했다. 이러한 목적을 위해, 먼저 $HER2^+$ 또는 $HER2^-$ MC38 세포를 LV 발현 mCherry로 형질도입했다. 이어서, P388D1 세포를 EVIR-N 또는 대조군 LV(둘 다 GFP를 발현한다)로 형질도입했다. 형질도입 수일 후, HER2를 발현하거나 발현하지 않는 $mCheery^+$ MC38 세포를, EVIR-N 또는 dLNGFR을 발현하는 GFP+ P388D1 세포와 2시간 동안 4℃에서 공-배양하여 식작용 또는 비특이적 결합을 회피했다. 공-배양물 중의 iBMM으로 수득한 데이터와 일치하게, EVIR-N의 발현은 HER2-양성 암 세포에 대한 P388D1 세포의 결합을 낮은 및 높은 단구 농도 둘 다에서 크게 증강시키는 것으로 밝혀졌다(**도 5B**). 세포의 공초점 분석은 유세포 분석에 의해 측정된 대부분의 이중-양성 사상이 실제로 양 세포 타입을 함유하는 응집체였음을 나타냈다.

[0318] 이어서, 공-배양 실험을 수행하여 상기 기재된 바와 같이 HER2-발현 MC38 세포에 대한 EVIR-발현 iBMM의 결합을 검정했다. $EVIR^+GFP^+$ iBMM은, 특히 EVIR-N, EVIR-C2, EVIR-F, EVIR-C1 또는 EVIR-C5가 사용되는 경우에 HER2+mTq+ MC38 세포에 효율적으로 결합할 수 있는 것으로 밝혀졌다(**도 5A**).

[0319] 이들 결과는, 단구/마크로파지에 의해 발현된 항-HER2 EVIR가 HER2-암 세포에 대한 이들의 결합을 촉진하는 것을 나타낸다.

[0320] **실시예 4: 항-HER2 EVIR은 EV 내재화를 통해 종양 항원 흡수를 증강시킨다.**

[0321] 이어서, 단구, 마크로파지 또는 기타 APC에 의해 발현된 항-HER2 EVIR이, 암 세포와의 접촉과는 독립적으로, 암-세포 유래 세포외 소포(EV)에 함유된 종양-연관 항원(TAA)의 흡수를 특이적으로 증강시킬 수 있는지를 시험했다.

[0322] *EV 정제, 측정 및 세포 처리*

[0323] 5백만개 $HER2^+$/UT $mCherry^+$ MC38 세포 또는 $HER2^+$/UT 난알부민(OVA)$^+$ MC38을, SW32Ti 로터가 장착된 베크만(Beckman) 초원심분리기에서 16시간 동안 4℃에서 28,000rpm으로 사전 초원심분리한 10% FBS(LifeTechnologies)가 보충된 16ml의 IMDM 배지 중의 15cm 플레이트에 파종했다. 72시간 후, 배지를 수집하고, 5분 동안 500g, 5분 동안 2000g 및 마지막으로 4600g×20분에서 3단계 분획 원심분리에 의해 파편을 폐기했다. 이어서, 상청액을 상기한 바와 같이 초원심분리했지만, 1 내지 10시간 원심분리했다. 펠렛을 36ml 배지에 대해 80㎕의 PBS에 재-현탁시켰다. 이어서, EV를 PBS에서 1:1000으로 희석하고, 표준 프로토콜을 사용하는 나노사이트(NanoSight) 장치(Malvern Instrument)를 사용하여 정량했다. EV의 농도는 0.8×10^7 내지 6×10^9 입자/㎕의 범위였다.

[0324] mCherry 전송을 측정하기 위한 실험에서, 웰당 20,000개 iBMM 또는 BMDC를 500㎕ 각 배양 배지 중의 24웰 플레이트(Corning)에 파종했다. 이어서, 2×10^9 EV-입자/500㎕를 배지 중의 세포에 첨가했다. 배양(5분 내지 48시간의 범위) 후, 세포를 유세포 분석(LSRII, BD)에 의해 분석했다. 면역형광에 의해 mCherry를 측정하기 위한 실험에서, iBMM을 상기 방법에 기재된 바와 같이 파종하고, 1×10^9 EV-입자/250㎕로 처리했다. 증가하는 EV 농도에서 EV 흡수를 측정하는 실험에서, BMDC를 평저 96웰 플레이트(10,000개 세포/200㎕ 배지/웰)에 파종하고, 0.8×10^7, 4×10^7, 2×10^8, 1×10^9, 3×10^9 또는 6×10^9 $mCherry^+$ EV로 처리했다.

[0325] 암 세포는, 면역원성 TAA를 함유할 수 있는 엑소좀 또는 미소포를 포함하는 EV를 방출한다는 것이 점착 인식되고 있다[참조: *Zeelenberget al., 2011, Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950), 187: 1281-1288*]. HER2-양성 암 세포에 효율적으로 결합하는 항-HER2 EVIR-N의 능력에 기초하여, EVIR-N-발현 APC가 암 세포-유래 EV에 또한 결합하고 이들을 내재화하고 EV-유래 TAA를 제시한다는 가설을 세웠다. $mCheery^+$, HER2-양성 또는

음성 MC38 세포로부터 방출된 EV를 단리했다. NS3000 장치(Malvern)를 사용한 나노사이트 분석은 MC38 세포에 의해 조정된 배지에서 EV의 존재(직경: 100 내지 400nm, 평균 약 150nm)를 확인했다. 추가로, EV의 유세포 분석은 $HER2^+$ MC38 세포로부터 유래된 EV에서 HER2의 양호하게 검출가능한 발현을 나타냈다(**도 6A**). 이어서, $EVIR\text{-}N^+GFP^+$ iBMM를 $HER2^+mCheery^+$ 또는 $HER2^-mCheery^+$ MC38 세포로부터 단리된 EV의 일치량으로 처리했다. 처리 24시간 후, $EVIR\text{-}N^+GFP^+$ iBMM는, $HER2^+mCheery^+$ MC38 세포-유래 EV에 노출되는 경우, $HER2^-mCheery^+$ EV와 비교하여 보다 높은 mCherry 평균 형광 강도(MFI)를 나타냈다(**도 6B**). 또한, EVIR-N-발현 iBMM은, 48시간 이내에 포화 증거 없이, 대조군 ($EVIR\text{-}N^-$) iBMM보다 더욱 신속하게 HER2+mCheery+ MC38 세포-유래 EV를 흡수한 것으로 밝혀졌다(**도 6C**). EV가 내재화되거나 iBMM 세포 표면과 연관하여 유지되는지를 조사하기 위해, EV-처리된 iBMM을 공초점 현미경법에 의해 분석했다. mCherry 신호는 대부분 세포 세포질과 공-국지화되는 것으로 밝혀졌고, 이는 EVIR-N-발현 iBMM에 의한 HER2+ EV의 내재화를 나타낸다(**도 6D**). 주의 사항으로, EV 내재화는 mTq+ MC38 세포를 사용한 공-배양 실험에서 또한 관찰되었다.

[0326] 이어서, EVIR-N이 수지상 세포(DC)에 의한 암 세포-유래 EV의 내재화를 증강시킬 수 있는지를 조사했다. BMDC를 EVIR-N 또는 대조군 LV로 형질도입했다. 이어서, 형질도입된 BMDC를 $mCheery^+HER2^+$ 또는 $mCheery^+HER2^-$ MC38 세포로부터 단리된 EV로 처리했다. iBMM에서의 발견과 일치하게, $EVIR\text{-}N^+$ BMDC는, 광범위한 EV 용량(**도 6F**)에 걸쳐, 대조군 세포보다 다량의 암-세포 유래 $HER2^+$ EV를 내재화했다(**도 6E**). 추가로, 기타 EVIR-발현 iBMM은, 특히 EVIR-N, EVIR-C5 및 EVIR-S를 사용하는 경우, 대조군 $HER^-mCheery^+$ MC38 세포로부터 유래된 EV보다 더욱 신속하게 $HER2^+mCheery^+$ MC38 세포로부터 유래된 EV를 내재화했다(**도 7**).

[0327] 이와 함께, 이들 결과는, 항-HER2 EVIR이 마크로파지 또는 DC에 의한 암-세포 유래 EV의 흡수를 증강시키는 것을 나타낸다.

[0328] **실시예 5: 항-HER2 EVIR은 APC에 의한 TAA 제시를 증강시킨다.**

[0329] EVIR-N-발현 DC에 의한 증강된 EV 내재화가 무관한 TAA의 증가된 제시와 연관되는지를 시험했다.

[0330] *OT-I T 세포 증식 검정*

[0331] OT-I $CD8^+$ T 세포는, MHC 부류 I-제한된, 난알부민-특이적, $CD8^+$ T 세포(OT-I 세포)를 생성하는, OT-I TCR 유전자이식 마우스 계통으로부터 수득했다[참조: *Hogquist, et al., 1994, supra*]. $CD8^+$ OT-I T 세포를 OT-I BL6/C57 마우스로부터 수득한 비장으로부터 정제했다. 먼저, 본 발명자들은 항-CD11c 마이크로비드(Miltenyi biotech)를 사용한 자동 MACS-분리기를 사용하여 $CD11c^+$ 세포를 고갈시켰다. 이어서, 본 발명자들은 항-CD8 마이크로비드(Miltenyi biotech)를 사용하여 $CD8^+$ T 세포를 양성 선택했다. OT-I $CD8^+$ T 세포를 제조업자의 지시에 따라 셀 트레이서-바이올렛(Cell Tracer-violet)(Life Technologies)으로 염색했다. 2×10^5 정제된 OT-I T 세포를 2×10^4 EVIR/대조군-형질도입된 BMDC와 함께 평저 96-웰 플레이트에서 공-배양했다. HER2 또는 UT로 형질도입된 OVA MC38로부터 단리된 EV를 0일차에 BMDC 및 T 세포와 함께 웰에 첨가하고, 3일 동안 유지시켰다. 예비-배양 실험에서, BMDC는 MC38 세포로부터 단리된 EV와 함께 24시간 동안 배양한 다음, PBS로 세척하고, OT-I T 세포에 첨가했다. CD8 T 세포의 증식은, $CD8^+$ $CD11b^-7AAD^-$ T 세포 상에서 게이팅하는 유세포 분석(LSRII, BD)에 의해 3일차에 측정했다. 사용된 항체는 다음과 같다: 염소 항-F(ab')2-알렉사 플루오르(Alexa Fluor) 647(Jackson ImmunoResearch), 항-HER2-알렉사 플루오르(Alexa Fluor) 647(BioLegend, 24B2), 항-CD8-PE(BioLegend, 53-6.7), 항-CD11b-APC-Cy7(BioLegend, M1/70), 항-Fc(BD, 2.4G2). OT-I CD8 T 세포 증식을 측정하기 위한 실험에서, 8×10^9/ml EV-입자를 실시예 4의 방법에 기재된 바와 같이 BMDC 또는 BMDC + T 세포에 첨가했다. EV의 상이한 농도에서 OT-I CD8 T 세포 증식을 측정하는 실험에서, EV는 실시예 4에 기재된 바와 같이 첨가했다.

[0332] OVA를 발현하는 MC38은 HER2-발현 LV로 형질도입했다. 병행하여, OT-I 마우스로부터의 $CD8^+$ T 세포를 단리하고, 이는 MHCI-제한된, 항-OVA TCR을 발현한다. MC38로부터 단리된 $HER2^+OVA^+$ EV를 72시간 동안, (i) EVIR-N 또는 dLNGFR을 발현하는 GFP^+ BMDC 및 (ii) 세포 트레이서-염색된 OT-I $CD8^+$ T 세포의 존재하에 공-배양

했다. 주목해야 할 것으로, OT-I T 세포를 EVIR-N-발현 BMDC 및 $HER2^{+}OVA^{+}$ EV와 함께 공-배양하는 경우, 다른 공-배양 조건과 비교하여, 유의적으로 더 큰 T 세포 증식이 관찰되었다(**도 8A**).

[0333] EVIR-N+ BMDC가 암 세포-유래 EV로부터 OVA 항원을 획득하는지를 이해하기 위해, 하기 세포, (i) $HER2^{+}OVA^{+}$ EV로 전처리된, EVIR-N 또는 dLNGFR을 발현하는 GFP+ BMDC, 및 (ii) 트레이서-염색된 OT-I CD8+ T 세포를 72시간 동안 공-배양했다. 다른 조건과 비교하여, 전처리된 $EVIR\text{-}N^{+}$ BMDM의 존재하에 보다 큰 OT-I $CD8^{+}$ T-세포 증식이 관찰되었다(**도 8B**). 주목할 것으로, OT-I CD8+ T-세포 증식은, OT-I CD8+ T 세포를 BMDC의 부재하에 HER2+OVA+ EV로 처리하는 경우, 또는 OT-I CD8+ T 세포를, EVIR-N 또는 dLNGFR을 발현하는 GFP^{+} BMDC와 공-배양하는 경우에 관찰되지 않았다(**도 8C**). 추가로, EVIR-발현 BMDC 자극된 OT-I $CD8^{+}$ T 증식은, 낮은 EV 용량을 용량-반응 검정에서 사용하는 경우에도 관찰되었다(**도 8D**).

[0334] 이들 결과는, DC 및 BMDC에 의한 EVIR-N 발현이 T-세포, EV-연관 TAA를 흡수, 프로세싱 및 제시하는 이들의 능력을 크게 증강시키는 것을 나타낸다.

[0335] **실시예 6: EVIR-N2 및 EVIR-N1은 APC에 의한 EV 흡수를 증강시키고, 암-특이적 T 세포 증식을 촉진한다.**

[0336] 추가로, 2개의 상이한 흑색종-특이적 표면 항원, DG2 및 TYRP1에 대해 지시된 EVIR을 설계했다. 흑색종 세포 상에서 발현된 강글리오사이드 GD2에 특이적인 EVIR-N2를 설계했다. GD2는 흑색종 면역요법의 표적으로서, 예를 들면, GD2-특이적 CAR-T 세포의 설계를 위해 이전에 사용되어 왔다[참조: *Yvon et al., Clin Cancer Res. 2009, 15(18):5852-60*]. 이어서, 흑색종 세포 상에서 발현된 흑색종 항원 TYRP1에 특이적인 EVIR-N1을 설계했다[참조: *Saenger et al., 2008, Cancer Res, 68(23); 9884-91*]. EVIR-N1 및 EVIR-N2가 APC에 의한 EV 흡수를 증강시키고 암-특이적 T 세포 증식을 촉진시키는지를 시험했다.

[0337] *EVIR-N1 및 EVIR-N2의 클로닝 설계*

[0338] 마우스-최적화 TA99 scFv(서열번호 111; 항-TYRP1) 및 마우스-최적화 14G2a scFv(서열번호 112; 항-GD2) 코딩 DNA 서열을 제네아트(GeneArt®)(LifeTechnologies)로부터 수득했다. 양 scFv 서열을 위해, IgK 신호 도메인의 코딩 DNA 서열(EVIR-N1의 경우에 서열번호 109 및 EVIR-N2의 경우에 서열번호 110)을 도입하여 세포 막으로 키메라 수용체의 외수송을 증가시켰다. 고효율 코작(Kozak) 서열 및 제한 부위(서열번호 3)를 함유하는 링커 서열을 EVIR 코딩 서열의 5' 말단에 도입했다. AgeI에 대한 제한 효소 부위는 EVIR의 막관통 및 세포내 도메인을 클로닝하기 위한 scFv 서열의 3' 말단에 도입했다(나머지 DNA 서열과 프레임으로). 이어서, IgK-항-HER2 scFv CHA21 서열을 EVIR-N 렌티바이러스에서 각각 IgK-항-TYRP1 scFv TA99 또는 IgK-anti-GD2 scFv 14G2a 서열로 치환하고, 실시예 1에 사용된 바와 같이 절단된 인간 신경 성장 인자 수용체(dLNGFR, 서열번호 43)로부터의 DNA 코딩 서열을 양 작제물에 사용했다.

[0339] *$TYRP1^{+}$ 세포 및 $GD2^{+}$ 세포의 제조*

[0340] $TYRP1^{+}$ B16은 B16 세포(뮤린 흑색종 종양 세포주)를 마우스 TYRP1-발현 LV로 형질도입하여 수득했다. TYRP1 서열은 주형으로서 B16 세포의 cDNA 및 특이적 프라이머(서열번호 134의 TYRP1 Fw 및 서열번호 135의 TYRP1 Rv)를 사용하는 PCR에 의해 수득했다. $GD2^{+}$ $mCherry^{+}$ MC38 세포는 $mCherry^{+}$ MC38 세포를, B4GALNT1(Beta-1,4-N-아세틸-갈락토스아미닐트랜스퍼라제 1, GD2 신타제) 및 ST8SIA1(ST8 알파-N-아세틸-뉴라미니드 알파-2,8-시알릴트랜스퍼라제 1, GD3 신타제), GD2 합성에 수반된 효소를 발현하는 LV로 형질도입하여 수득했다[참조: *Dall'Olio et al., 2014, Biochim Biophys Acta, 1840(9):2752-64*]. 마우스 최적화 GD2 및 GD3 신타제 DNA 서열은 제네아트(GeneArt®)(LifeTechnologies)로부터 수득했다. $GD2^{+}$ $mCherry^{+}$ MC38 및 $TYRP1^{+}$ B16으로부터 유래된 EV는 실시예 4에 기재된 바와 같이 수득했다.

[0341] 실시예 4에 기재된 바와 같이 *측정 및 세포 처리*

[0342] 실시예 5에 기재된 바와 같이 *OT-I T 세포 증식 검정*.

[0343] **도 9A-B**에 제시된 바와 같이, GD2 및 TYRP1-특이적 EVIR(각각 EVIR-N2 및 EVIR-N1)은, $EVIR\text{-}N2^{+}$ 및 $EVIR\text{-}N1^{+}$ iBMM이 대조군보다 다량의 암-세포 유래 $GD2^{+}$ EV 및 $TYRP1^{+}$ EV를 내재화시켰기 때문에, 각각의 베이트 항원을 발현하는 EV의 조작된 iBMM에 의한 흡수를 증가시켰다(**도 9A, B**). 추가로, EVIR-N1을 발현하도록 조작된 BMDC는,

OVA^+TYRP1^+ 흑색종 세포(OVA^+TYRP1^+ B16)로부터 수득된 EV와 공-배양하는 경우, 대조군 EVIR을 발현하도록 조작된 BMDC와 비교하여, OT-I $CD8^+$ T 세포의 증식을 증가시켰다(**도 9C**).

[0344] 이들 데이터는, EVIR이 흑색종 세포를 포함하는 암 세포에 의해 발현된 다양한 표면 항원에 대해 설계될 수 있음을 나타낸다.

[0345] **실시예 7: EVIR는 APC-자극 인자와 함께 APC로 공-전달될 수 있다.**

[0346] EVIRS와 APC-자극 인자와의 동시-발현은 다음과 같이 시험했다.

[0347] APC-자극 인자: *Cxcl9*(서열번호 117), *Csf2*(서열번호 120) 및 *IFNγ*(서열번호 123)의 DNA 코딩 서열은 실시예 2에 기재된 바와 같은 복막 마크로파지의 cDNA로부터 PCR에 의해 수득하고, XmaI, SalI 및 NheI에 대한 제한 부위를 함유하는 프라이머를 사용했다(**표 2**). *Lin28*에 대한 DNA-코딩 서열(서열번호 126)은 마우스 영양막의 cDNA로부터 PCR에 의해 수득하고(*Baer et al., 2016, supra*), XmaI, SalI 및 NheI에 대한 제한 부위를 함유하는 프라이머를 사용했다(**표 2**). CD40에 대한 DNA-코딩 서열(서열번호 127)은 제네아트(GeneArt®)(LifeTechnologies)로부터 수득했다. 이어서, 이들 APC-자극 인자의 DNA 코딩 서열은 실시예 1에 기재된 바와 같이 쌍방향 LV(*Amendola et al., 2005, supra*) 중의 GFP 코딩 서열을 치환하여 최소 CMV 프로모터의 전사 조절하에 클로닝시켰다.

[0348] 실시예 4에 기재된 바와 같이 *EV 정제, 측정 및 세포 처리*.

[0349] 실시예 2에 기재된 바와 같이 *EVIR 발현의 측정*.

[0350] 실시예 2에 기재된 바와 같이 *표면 분자 CD86 및 CCR7의 발현의 유세포 분석*.

표 2

[0351]

유전자 명칭	전방 프라이머	역방 프라이머
Cxcl9	AAAAACCCGGGTCACTCCAACACAGTGACTC (서열번호 115)	AAAAAGTCGACGCTAGCCAGGGTGCTTGTTGGTAAAGT (서열번호 116)
Csf2	AAAAACCCGGGCAGAGAGAAAGGCTAAGGTCC (서열번호 118)	AAAAAGTCGACGCTAGCAGTCTGAGAAGCTGGATT (서열번호 119)
IFNγ	AAAAACCCGGGAGTTCTGGGCTTCTCCTCCT (서열번호 121)	AAAAAGTCGACGCTAGCGACAATCTCTTCCCCACCCC (서열번호 122)
Lin28	AAAAAGGATCCCTTTGCCTCCGGACTTCTCTGG (서열번호 124)	AAAAAGTCGACAAAGACAGGGTGACACTGGGA (서열번호 125)

[0352] **도 10A-B**에 제시된 바와 같이, APC 분화, 활성화 및 제시 및/또는 T-세포 보충을 강화하는 단백질의 동시-발현은 EVIR의 발현 또는 BMDC에서 EV 흡수를 촉진하는 이의 능력을 손상시키지 않았다. 추가로(**도 10C-D**), LIN28, Let-7 miRNA 활성을 차단하는 단백질의 공-형질도입은 APC 활성화를 나타내는 표면 분자, 예를 들면, CD86(분화 86의 클러스터) 및 CCR7(C-C 케모킨 수용체 타입 7)의 BMDC 중의 발현을 증가시키는 것으로 밝혀졌다. 이와 함께, 이들 데이터는, EVIR과 함께 보조 단백질의 공-전달이 이들의 EV-내재화 활성을 손상시키지 않을 뿐만 아니라 APC 기능을 증강시키는 역할을 하는 것을 나타낸다.

[0353] **실시예 8: EVIR은 암 세포로부터 APC로 MHC-항원 복합체의 전달을 촉진시킬 수 있다.**

[0354] 암 세포로부터 APC로 MHCI-항원 복합체의 잠재적 EVIR-매개된 전달을 다음과 같이 시험했다.

[0355] *암 세포에서 MHCI 발현의 파괴*

[0356] 암 세포에서 *B2m*을 파괴하고 MHCI 발현을 배제하기 위해, 본 발명자들은 CRISPR/Cas9 시스템에 기초하여 자가-유도성 LV를 생성했다. 본 발명자들은 역 tTa(rtTa) 및 선택 마커(puromycin)를 또한 발현하는 TetO-CAS9 LV를 수득했다. 이 LV는, 데옥시사이클린-자가-유도성 LV: U6-sgRNA.TetO-CAS9.Pgk-PURO/2A/rtTA LV를 수득하기 위해 TetO-CAS9 발현 카세트의 상류에 클로닝된, U6 프로모터-유래 항-*B2m* 단일 가이드 RNA(sgRNA) 서열(서열번호 136)을 포함하도록 추가로 변형시켰다.

[0357] B2M-결핍 EV는 $HER2^+OVA^+$MC38를 상기 LV로 형질도입하여 수득했다. 형질도입된 $HER2^+OVA^+$MC38 세포는 퓨로마이

신(2㎍/ml) 및 데옥시사이클린(10㎍/ml)을 함유하는 세포 배지에서 3일 동안 배양하여, CRISPR/Cas9 시스템을 활성화시키고 파괴된 *B2m* 유전자를 갖는 세포의 클론 모집단을 선택했다(**도 11A**). 이어서, EV는 실시예 4에 기재된 바와 같이 정제했다.

[0358] 실험에서, BMDC는, MHCI/항원 복합체를 제시하는 능력을 결여하는 $B2M^{-/-}$ 마우스의 BM으로부터 단리했다[참조: *Koller et al., 1990, Science, 248(4960):1227-30*]. 이어서, MHCI-결핍 $B2M^{-}$ BMDC를 대조군 EVIR 또는 EVIR-N으로 형질도입하고, 실시예 5에 기재된 바와 같이 T-세포 증식 검정으로 검정했다.

[0359] APC가 교차-제시하는 능력을 결여하도록 유전적으로 변형되는 특정 실험 조건하에서, 암 세포-유래 EV로부터 EVIR-발현 APC로 MHC 복합체의 직접 전달은 T-세포 증식을 촉진시키기에 충분했다(**도 11B**). OVA+HER2+ EV와 함께 MHCI-결핍 BMDC 및 OT-I T 세포의 공-배양은 EVIR-N의 존재하에 증가된 T 세포 증식을 유도했고(대조군 EVIR에 대하여), 이는 증강된 MHCI 교차-드레싱을 시사한다(**도 11B, 상부 패널**). 한편, 상기 기재된 LV(*U6-sgRNA.TetO-CAS9.Pgk-PURO/2A/rtTA*)를 사용하여 암 세포에서 B2M의 파괴는 정제된 EV로부터 교차-드레싱을 완전히 차단했고, 이는 이 현상의 특이성을 증명한다(**도 11B, 하부 패널**).

[0360] 이들 결과는, 암 세포-유래 EV로부터 EVIR-발현 APC로 MHC 복합체의 직접 전달이 APC 중의 내인성 MHCI의 부재하에 T-세포 증식을 촉진시키기에 충분할 수 있음을 뒷받침한다.

[0361] **실시예 9: EVIR-조작된 APC는 마우스에서 종양 성장을 억제시킨다.**

[0362] EVIR의 작용은 EVIR-N DC-계 백신접종 실험으로 생체내에서 시험했다.

[0363] DC는, 소형의 확립된 종양을 갖는 마우스에서(DC 부재하에 n=4, CTRL-DC하에 7 및 EVIR DC 마우스/그룹하에 9) 에서 이들의 접종(10^7 세포의 2개 순차 DC 용량, 1주 간격) 전에 동계 마우스의 BM으로부터 수득하고 LV로 형질도입하고 LPS(리포다당류, 10ng/ml)로 활성화시켰다.

[0364] EVIR-N 형질도입된 DC의 피하, 주변-종양 전개는, 대조군 EVIR-형질도입된 DC와 비교하여, MC38-HER2 종양의 성장을 억제시킨 것으로 밝혀졌다(**도 12**). 대조군 EVIR-형질도입된 DC는 또한 종양 성장을 지연시켰지만, EVIR-N-형질도입된 DC는 종양 조절을 유의적으로 개선시켰고, 이는 EVIR 조작된 DC의 우수한 항-종양 활성을 입증한다.

[0365] 이들 데이터는 EVIR-조작된 APC가 생체내에서 종양 성장의 억제를 증강시킬 수 있음을 입증한다.

[0366] **서열 목록**

[0367] 항-HER2 scFv CHA21의 핵산 서열

[0368] 서열번호 1:

[0369] GGGGATATTGTCCTCACACAGACTCCCAGCTCCCTGCCTGTGTCCGTCGGAGAGAAAGTGACCATGACATGCAAGTCTAGTCAGACACTGCTCTACTCTAAC
AATCAGAAGAACTACCTCGCATGGTATCAGCAGAAACCAGGACAGAGCCCCAAGCTGCTCATCTCCTGGGCTTTCACCCGGAAATCCGGGGTGCCTGACCGC
TTCACAGGTAGCGGCTCCGGAACTGATTTTACTCTGACCATTGGATCTGTGAAGGCAGAGGACCTCGCCGTCTACTATTGCCAGCAGTACAGTAATTATCCA
TGGACTTTTGGCGGAGGGACCAGGCTGGAAATCAAGAGAGGTGGAGGAGGGTCCGGTGGAGGAGGGTCTGGTGGAGGAGGGAGTGGTGGAGGAGGGTCAGAG
GTGCAGCTGCAGCAGTCTGGCCCCGAAGTGGTCAAAACTGGAGCTTCAGTCAAAATCAGCTGTAAGGCATCTGGGTACAGCTTCACCGGCTACTTCATCAAC
TGGGTGAAGAAAAATTCAGGGAAGAGCCCTGAGTGGATCGGCCACATTTCAAGCTCCTACGCCACAAGCACTTACAACCAGAAGTTCAAAAATAAGGCCGCT
TTTACCGTGGACACATCTAGTTCAACCGCCTTCATGCAGCTGAACTCCCTCACATCTGAAGATAGTGCTGTGTACTATTGTGTCAGGAGCGGCAACTACGAA
GAATATGCTATGGATTACTGGGGGCAGGGGACCTCCGTGACTGTCTCAAGC

[0370] IgK 도메인의 핵산 서열

[0371] 서열번호 2:

[0372] ATGGATTTTCAGGTCCAGATTTTCTCCTTCCTCCTCATTTCAGCCAGCGTCATTATGTCTCGG

[0373] S5_BamHI_Kozak의 핵산 서열

[0374] 서열번호 3: GGATCCGCCACC

[0375] S3_BamHI_AgeI_MluI_SalI_stop_XhoI의 핵산 서열

[0376] 서열번호 4: ACCGGTACGCGTGTCGACTGACTCGAG

[0377] S5_FCgRIIIa_BamHI_Kozak.start_AgeI의 핵산 서열

[0378] 서열번호 5: GGATCCGCCACCATGACCGGT

[0379] S3_FCgRIIIa_MluI_SalI_stop_XhoI의 핵산 서열

[0380] 서열번호 6: ACGCGTGTCGACTGACTCGAG

[0381] dLNGFR_Fw_AgeI의 핵산 서열

[0382] 서열번호 7: AAAAAACCGGTCTTCTGGGGGTGTCCCTTG

[0383] dLNGFR_Rv_MluI의 핵산 서열

[0384] 서열번호 8: AAAAAACGCGTAGTTAGCCTCCCCCATCTCC

[0385] FLT3_Fw_AgeI의 핵산 서열

[0386] 서열번호 9: AAAAAACCGGTCCAGGCCCCTTCCCTTTCATC

[0387] FLT3_Rv_XhoI의 핵산 서열

[0388] 서열번호 10: AAAAACTCGAGAGAGGCGAGGCTAATCTTGG

[0389] Tlr4_Fw_AgeI의 핵산 서열

[0390] 서열번호 11: AAAAAACCGGTCAGCTGTATTCCCTCAGCACT

[0391] Tlr4_Rv_SalI의 핵산 서열

[0392] 서열번호 12: AAAAAGTCGACTGGGTTTAGGCCCCAGAGTT

[0393] Ccr2_Fw_AgeI의 핵산 서열

[0394] 서열번호 13: AAAAAACCGGTATGGAAGACAATAATATGTTACCTC

[0395] Ccr2_Rv_MluI의 핵산 서열

[0396] 서열번호 14: AAAAAACGCGTATGTACAAACTGCTCCCTCC

[0397] Itgb2_Fw_AgeI의 핵산 서열

[0398] 서열번호 15: AAAAAACCGGTAATGCACGGCTGGTAGAGTG

[0399] Itgb2_Rv_MluI의 핵산 서열

[0400] 서열번호 16: AAAAAACGCGTGGGGGTCACATCTGCTTGAT

[0401] Csf2rb_Fw_AgeI의 핵산 서열

[0402] 서열번호 17: AAAAAACCGGTACTCAGAAGATGGCTTACTCATTCA

[0403] Csf2rb_Rv_MluI의 핵산 서열

[0404] 서열번호 18: AAAAAACGCGTTGGTGAGATTGGGAGGAGAC

[0405] Ccr1_Fw_AgeI의 핵산 서열

[0406] 서열번호 19: AAAAAACCGGTACTCCATGCCAAAAGACTGCT

[0407] Ccr1_Rv_MluI의 핵산 서열

[0408] 서열번호 20: AAAAAACGCGTACCTTCCTTGGTTGACACCTATG

[0409] Ccr5_Fw_AgeI의 핵산 서열

[0410] 서열번호 21: AAAAAACCGGTATGTCAGCACCCTGCCAAAAA

[0411] Ccr5_Rv_MluI의 핵산 서열

[0412] 서열번호 22: AAAAAACGCGTCATTCCTACTCCCAAGCTGCAT

[0413] Cxcr4_Fw_XmaI의 핵산 서열

[0414] 서열번호 23: AAAAACCCGGGTTCCGGGATGAAAACGTCCA

[0415] Cxcr4_Rv_MluI의 핵산 서열

[0416] 서열번호 24: AAAAAACGCGTTGCATAAGTGTTAGCTGGAGTG

[0417] Selplg_Fw_AgeI의 핵산 서열

[0418] 서열번호 25: AAAAAACCGGTATTGCCACCACTGACCCTA

[0419] Selplg_Rv_MluI의 핵산 서열

[0420] 서열번호 26: AAAAAACGCGTGCAAAGGTCTCGCTTAGGTG

[0421] 항-HER2 CHA21의 아미노산 서열

[0422] 서열번호 27:

[0423] DIVLTQTPSSLPVSVGEKVTMTCKSSQTLLYSNNQKNYLAWYQQKPGQSPKLLISWAFTRKSGVPDRFTGSGSGTDFTLTIGSVKAEDLAVYYCQQYSNYPW
TFGGGTRLEIKRGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLQQSGPEVVKTGASVKISCKASGYSFTGYFINWVKKNSGKSPEWIGHISSSYATSTYNQKFKNKAAF
TVDTSSSTAFMQLNSLTSEDSAVYYCVRSGNYEEYAMDYWGQGTSVTVSS

[0424] 항-HER2 트라스투주맵-계 scFv의 아미노산 서열

[0425] 서열번호 28:

[0426] DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGT
KVEIKRTGSTSGSGKPGSGEGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAY
LQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDVWGQGTLVTVSSGTGTRX

[0427] 항-HER2 퍼투주맵-계 scFv의 아미노산 서열

[0428] 서열번호 29:

[0429] DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDVSIGVAWYQQKPGKAPKLLIYSASYRYTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYIYPYTFGQGT
KVEIKRTVAAPGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTDYTMDWVRQAPGKGLEWVADVNPNSGGSIYNQRFKGRFTLS
VDRSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARNLGPSFYFDYW

[0430]

[0431] 항-HER2 FRP5-계 scFv의 아미노산 서열

[0432] 서열번호 30:

[0433] QVQLQQSGPELKKPGETVKISCKASGYPFTNYGMNWVKQAPGQGLKWMGWINTSTGESTFADDFKGRFDFSLETSANTAYLQINNLKSEDMATYFCARWEVY
HGYVPYWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQLTQSHKFLSTSVGDRVSITCKASQDVYNAVAWYQQKPGQSPKLLIYSASSRYTGVPSRFTGSGSGPD
FTFTISSVQAEDLAVYFCQQHFRTPFTFGSGTKLEIKRX

[0434] dLNGFR로부터 유래된 단백질 도메인의 아미노산 서열

[0435] 서열번호 31:

[0436] LLGVSLGGAKEACPTGLYTHSGECCKACNLGEGVAQPCGANQTVCEPCLDSVTFSDVVSATEPCKPCTECVGLQSMSAPCVEADDAVCRCAYGYYQDETTGR
CEACRVCEAGSGLVFSCQDKQNTVCEECPDGTYSDEANHVDPCLPCTVCEDTERQLRECTRWADAECEEIPGRWITRSTPPEGSDSTAPSTQEPEAPPEQDL
IASTVAGVVTTVMGSSQPVVTRGTTDNLIPVYCSILAAVVVGLVAYIAFKRWNRGIL

[0437] FcɣRIIIA로부터 유래된 단백질 도메인의 아미노산 서열

[0438] 서열번호 32:

[0439] HENSELLIPKATHNDSGSYFCRGLIGHNNKSSASFRISLGDPGSPSMFPPWHQITFCLLIGLLFAIDTVLYFSVRRGLQSPVADYEEPKIQWSKEPQDKTRV
D

[0440] FLT3로부터 유래된 단백질 도메인의 아미노산 서열

[0441] 서열번호 33:

[0442] PGPFPFIQDNISFYATIGLCLPFIVVLIVLICHKYKKQFRYESQLQMIQVTGPLDNEYFYVDFRDYEYDLKWEFPRENLEFGKVLGSGAFGRVMNATAYGIS
KTGVSIQVAVKMLKEKADSCEKEALMSELKMMTHLGHHDNIVNLLGACTLSGPVYLIFEYCCYGDLLNYLRSKREKFHRTWTEIFKEHNFSFYPTFQAHSNS
SMPGSREVQLHPPLDQLSGFNGNLIHSEDEIEYENQKRLAEEEEEDLNVLTFEDLLCFAYQVAKGMEFLEFKSCVHRDLAARNVLVTHGKVVKICDFGLARD
ILSDSSYVVRGNARLPVKWMAPESLFEGIYTIKSDVWSYGILLWEIFSLGVNPYPGIPVDANFYKLIQSGFKMEQPFYATEGIYFVMQSCWAFDSRKRPSFP
NLTSFLGCQLAEAEEAMYQNMGGNVPEHPSIYQNRRPLSREAGSEPPSPQAQVKIHGERS

[0443] TLR4로부터 유래된 단백질 도메인의 아미노산 서열

[0444] 서열번호 34:

[0445] QLYSLSTLDCSFNRIETSKGILQHFPKSLAFFNLTNNSVACICEHQKFLQWVKEQKQFLVNVEQMTCATPVEMNTSLVLDFNNSTCYMYKTIISVSVVSVIV
VSTVAFLIYHFYFHLILIAGCKKYSRGESIYDAFVIYSSQNEDWVRNELVKNLEEGVPRFHLCLHYRDFIPGVAIAANIIQEGFHKSRKVIVVVSRHFIQSR
WCIFEYEIAQTWQFLSSRSGIIFIVLEKVEKSLLRQQVELYRLLSRNTYLEWEDNPLGRHIFWRRLKNALLDGKASNPEQTAEEEQETATWT

[0446] CCR2로부터 유래된 단백질 도메인의 아미노산 서열

[0447] 서열번호 35:

[0448] MEDNNMLPQFIHGILSTSHSLFTRSIQELDEGATTPYDYDDGEPCHKTSVKQIGAWILPPLYSLVFIFGFVGNMLVIIILIGCKKLKSMTDIYLLNLAISDL
LFLLTLPFWAHYAANEWVFGNIMCKVFTGLYHIGYFGGIFFIILLTIDRYLAIVHAVFALKARTVTFGVITSVVTWVVAVFASLPGIIFTKSKQDDHHYTCG
PYFTQLWKNFQTIMRNILSLILPLLVMVICYSGILHTLFRCRNEKKRHRAVRLIFAIMIVYFLFWTPYNIVLFLTTFQESLGMSNCVIDKHLDQAMQVTETL
GMTHCCINPVIYAFVGEKFRRYLSIFFRKHIAKRLCKQCPVFYRETADRVSSTFTPSTGEQEVSVGL

[0449] ITGB2로부터 유래된 단백질 도메인의 아미노산 서열

[0450] 서열번호 36:

[0451] NARLVECSGRGHCQCNRCICDEGYQPPMCEDCPSCGSHCRDNHTSCAECLKFDKGPFEKNCSVQCAGMTLQTIPLKKKPCKERDSEGCWITYTLQQKDGRNI
YNIHVEDSLECVKGPNVAAIVGGTVVGVVLIGVLLLVIWKALTHLTDLREYRRFEKEKLKSQWNNDNPLFKSATTTVMNPKFAES

[0452] CSF2RB로부터 유래된 단백질 도메인의 아미노산 서열

[0453] 서열번호 37:

[0454] TQKMAYSFIEHTFQVQYKKKSDSWEDSKTENLDRAHSMDLSQLEPDTSYCARVRVKPISNYDGIWSKWSEEYTWKTDWVMPTLWIVLILVFLILTLLLILRF
GCVSVYRTYRKWKEKIPNPSKSLLFQDGGKGLWPPGSMAAFATKNPALQGPQSRLLAEQQGESYAHLEDNNVSPLTIEDPNIIRVPPSGPDTTPAASSESTE
QLPNVQVEGPTPNRPRKQLPSFDFNGPYLGPPQSHSLPDLPDQLGSPQVGGSLKPALPGSLEYMCLPPGGQAQLVPLSQVMGQGQAMDVQCGSSLETSGSPS
VEPKENPPVELSMEEQEARDNPVTLPISSGGPEGSMMASDYVTPGDPVLTLPTGPLSTSLGPSLGLPSAQSPRLCLKLPRVPSGSPALGPPGFEDYVELPPS
VSQAAKSPPGHPAPPVASSPTVIPGEPREEVGPASPHPEGLLVLQQVGDYCFLPGLGPGSLSPHSKPPSPSLCSETEDLVQDLSVKKFPYQPMPQAPAIQFF
KSLKHQDYLSLPPWDNSQSGKVC

[0455] CCR1로부터 유래된 단백질 도메인의 아미노산 서열

[0456] 서열번호 38:

[0457] TPCQKTAVRAFGAGLLPPLYSLVFIIGVVGNVLVILVLMQHRRLQSMTSIYLFNLAVSDLVFLFTLPFWIDYKLKDDWIFGDAMCKLLSGFYYLGLYSEIFF
IILLTIDRYLAIVHAVFALRARTVTFGIITSIITWALAILASMPALYFFKAQWEFTHRTCSPHFPYKSLKQWKRFQALKLNLLGLILPLLVMIICYAGIIRI
LLRRPSEKKVKAVRLIFAITLLFFLLWTPYNLSVFVSAFQDVLFTNQCEQSKQLDLAMQVTEVIAYTHCCVNPIIYVFVGERFWKYLRQLFQRHVAIPLAKW
LPFLSVDQLERTSSISPSTGEHELSAGF

[0458] CCR5로부터 유래된 단백질 도메인의 아미노산 서열

[0459] 서열번호 39:

[0460] MSAPCQKINVKQIAAQLLPPLYSLVFIFGFVGNMMVFLILISCKKLKSVTDIYLLNLAISDLLFLLTLPFWAHYAANEWVFGNIMCKVFTGLYHIGYFGGIF
FIILLTIDRYLAIVHAVFALKVRTVNFGVITSVVTWAVAVFASLPEIIFTRSQKEGFHYTCSPHFPHTQYHFWKSFQTLKMVILSLILPLLVMVICYSGILH
TLFRCRNEKKRHRAVRLIFAIMIVYFLFWTPYNIVLLLTTFQEFFGLNNCSSSNRLDQAMQATETLGMTHCCLNPVIYAFVGEKFRSYLSVFFRKHIVKRFC
KRCSIFQQDNPDRASSVYTRSTGEHEVSTGL

[0461] CXCR4로부터 유래된 단백질 도메인의 아미노산 서열

[0462] 서열번호 40:

[0463] FRDENVHFNRIFLPTIYFIIFLTGIVGNGLVILVMGYQKKLRSMTDKYRLHLSVADLLFVITLPFWAVDAMADWYFGKFLCKAVHIIYTVNLYSSVLILAFI
SLDRYLAIVHATNSQRPRKLLAEKAVYVGVWIPALLLTIPDFIFADVSQGDISQGDDRYICDRLYPDSLWMVVFQFQHIMVGLVLPGIVILSCYCIIISKLS
HSKGHQKRKALKTTVILILAFFACWLPYYVGISIDSFILLGVIKQGCDFESIVHKWISITEALAFFHCCLNPILYAFLGAKFKSSAQHALNSMSRGSSLKIL
SKGKRGGHSSVSTESESSSFHSS

[0464] SELPLG로부터 유래된 단백질 도메인의 아미노산 서열

[0465] 서열번호 41:

[0466] IATTDPTAPGTGGTAVGMLSTDSATQWSLTSVETVQPASTEVETSQPAPMEAETSQPAPMEAETSQPAPMEADTSKPAPTEAETSKPAPTEAETSQPAPNEA
ETSKPAPTEAETSKPAPTEAETTQLPRIQAVKTLFTTSAATEVPSTEPTTMETASTESNESTIFLGPSVTHLPDSGLKKGLIVTPGNSPAPTLPGSSDLIPV
KQCLLIILILASLATIFLVCTVVLAVRLSRKTHMYPVRNYSPTEMICISSLLPEGGDGAPVTANGGLPKVQDLKTEPSGDRDGDDLTLHSFLP

[0467] IgK 도메인의 아미노산 서열

[0468] 서열번호 42: MDFQVQIFSFLLISASVIMSRG

[0469] dLNGFR로부터 유래된 단백질 도메인의 핵산 서열

[0470] 서열번호 43:

[0471] CTTCTGGGGGTGTCCCTTGGAGGTGCCAAGGAGGCATGCCCCACAGGCCTGTACACACACAGCGGTGAGTGCTGCAAAGCCTGCAACCTGGGCGAGGGTGTG
GCCCAGCCTTGTGGAGCCAACCAGACCGTGTGTGAGCCCTGCCTGGACAGCGTGACGTTCTCCGACGTGGTGAGCGCGACCGAGCCGTGCAAGCCGTGCACC
GAGTGCGTGGGGCTCCAGAGCATGTCGGCGCCGTGCGTGGAGGCCGACGACGCCGTGTGCCGCTGCGCCTACGGCTACTACCAGGATGAGACGACTGGGCGC
TGCGAGGCGTGCCGCGTGTGCGAGGCGGGCTCGGGCCTCGTGTTCTCCTGCCAGGACAAGCAGAACACCGTGTGCGAGGAGTGCCCCGACGGCACGTATTCC
GACGAGGCCAACCACGTGGACCCGTGCCTGCCCTGCACCGTGTGCGAGGACACCGAGCGCCAGCTCCGCGAGTGCACACGCTGGGCCGACGCCGAGTGCGAG
GAGATCCCTGGCCGTTGGATTACACGGTCCACACCCCCAGAGGGCTCGGACAGCACAGCCCCCAGCACCCAGGAGCCTGAGGCACCTCCAGAACAAGACCTC
ATAGCCAGCACGGTGGCAGGTGTGGTGACCACAGTGATGGGCAGCTCCCAGCCCGTGGTGACCCGAGGCACCACCGACAACCTCATCCCTGTCTATTGCTCC
ATCCTGGCTGCTGTGGTTGTGGGCCTTGTGGCCTACATAGCCTTCAAGAGGTGGAACAGGGGGATCCTCTAG

[0472] FcγRIIIA로부터 유래된 단백질 도메인의 핵산 서열

[0473] 서열번호 44:

[0474] CACGAGAACTCCGAACTGCTGATTCCTAAGGCAACTCACAACGACTCCGGCTCCTATTTCTGTAGAGGGCTGATTGGACATAACAACAAGAGCTCCGCCTCA
TTCAGGATTAGCCTGGGCGACCCAGGGTCTCCCAGTATGTTCCCCCCTTGGCACCAGATCACCTTTTGCCTGCTGATTGGACTGCTGTTCGCTATCGATACA
GTGCTGTACTTTTCTGTCCGGAGAGGCCTGCAGTCACCCGTGGCAGATTACGAAGAACCCAAGATTCAGTGGAGCAAGGAGCCCCAGGATAAGACGCGTGTC
GACTGA

[0475] FLT3으로부터 유래된 단백질 도메인의 핵산 서열

[0476] 서열번호 45:

[0477] CCAGGCCCCTTCCCTTTCATCCAAGACAACATCTCCTTCTATGCGACCATTGGGCTCTGTCTCCCCTTCATTGTTGTTCTCATTGTGTTGATCTGCCACAAA
TACAAAAAGCAATTTAGGTACGAGAGTCAGCTGCAGATGATCCAGGTGACTGGCCCCCTGGATAACGAGTACTTCTACGTTGACTTCAGGGACTATGAATAT
GACCTTAAGTGGGAGTTCCCGAGAGAGAACTTAGAGTTTGGGAAGGTCCTGGGGTCTGGCGCTTTCGGGAGGGTGATGAACGCCACGGCCTATGGCATTAGT
AAAACGGGAGTCTCAATTCAGGTGGCGGTGAAGATGCTAAAAGAGAAAGCTGACAGCTGTGAAAAAGAAGCTCTCATGTCGGAGCTCAAAATGATGACCCAC
CTGGGACACCATGACAACATCGTGAATCTGCTGGGGGCATGCACACTGTCAGGGCCAGTGTACTTGATTTTTGAATATTGTTGCTATGGTGACCTCCTCAAC
TACCTAAGAAGTAAAAGAGAGAAGTTTCACAGGACATGGACAGAGATTTTTAAGGAACATAATTTCAGTTTTTACCCTACTTTCCAGGCACATTCAAATTCC
AGCATGCCTGGTTCACGAGAAGTTCAGTTACACCCGCCCTTGGATCAGCTCTCAGGGTTCAATGGGAATTTAATTCATTCTGAAGATGAGATTGAATATGAA
AACCAGAAGAGGCTGGCAGAAGAAGAGGAGGAAGATTTGAACGTGCTGACGTTTGAAGACCTCCTTTGCTTTGCGTACCAAGTGGCCAAAGGCATGGAATTC
CTGGAGTTCAAGTCGTGTGTCCACAGAGACCTGGCAGCCAGGAATGTGTTGGTCACCCACGGGAAGGTGGTGAAGATCTGTGACTTTGGACTGGCCCGAGAC
ATCCTGAGCGACTCCAGCTACGTCGTCAGGGGCAACGCACGGCTGCCGGTGAAGTGGATGGCACCTGAGAGCTTATTTGAAGGGATCTACACAATCAAGAGT
GACGTCTGGTCCTACGGCATCCTTCTCTGGGAGATATTTTCACTGGGTGTGAACCCTTACCCTGGCATTCCTGTCGACGCTAACTTCTATAAACTGATTCAG
AGTGGATTTAAAATGGAGCAGCCATTCTATGCCACAGAAGGGATATACTTTGTAATGCAATCCTGCTGGGCTTTTGACTCAAGGAAGCGGCCATCCTTCCCC
AACCTGACTTCATTTTTAGGATGTCAGCTGGCAGAGGCAGAAGAAGCGATGTATCAGAACATGGGTGGCAACGTCCCAGAACATCCATCCATCTACCAAAAC

AGGCGGCCCCTCAGCAGAGAGGCAGGCTCAGAGCCGCCATCGCCACAGGCCCAGGTGAAGATTCACGGAGAAAGAAGTTAG

[0478] TLR4로부터 유래된 단백질 도메인의 핵산 서열

[0479] 서열번호 46:

[0480] CAGCTGTATTCCCTCAGCACTCTTGATTGCAGTTTCAATCGCATAGAGACATCTAAAGGAATACTGCAACATTTTCCAAAGAGTCTAGCCTTCTTCAATCTT
ACTAACAATTCTGTTGCTTGTATATGTGAACATCAGAAATTCCTGCAGTGGGTCAAGGAACAGAAGCAGTTCTTGGTGAATGTTGAACAAATGACATGTGCA
ACACCTGTAGAGATGAATACCTCCTTAGTGTTGGATTTTAATAATTCTACCTGTTATATGTACAAGACAATCATCAGTGTGTCAGTGGTCAGTGTGATTGTG
GTATCCACTGTAGCATTTCTGATATACCACTTCTATTTTCACCTGATACTTATTGCTGGCTGTAAAAAGTACAGCAGAGGAGAAAGCATCTATGATGCATTT
GTGATCTACTCGAGTCAGAATGAGGACTGGGTGAGAAATGAGCTGGTAAAGAATTTAGAAGAAGGAGTGCCCCGCTTTCACCTCTGCCTTCACTACAGAGAC
TTTATTCCTGGTGTAGCCATTGCTGCCAACATCATCCAGGAAGGCTTCCACAAGAGCCGGAAGGTTATTGTGGTAGTGTCTAGACACTTTATTCAGAGCCGT
TGGTGTATCTTTGAATATGAGATTGCTCAAACATGGCAGTTTCTGAGCAGCCGCTCTGGCATCATCTTCATTGTCCTTGAGAAGGTTGAGAAGTCCCTGCTG
AGGCAGCAGGTGGAATTGTATCGCCTTCTTAGCAGAAACACCTACCTGGAATGGGAGGACAATCCTCTGGGGAGGCACATCTTCTGGAGAAGACTTAAAAAT
GCCCTATTGGATGGAAAAGCCTCGAATCCTGAGCAAACAGCAGAGGAAGAACAAGAAACGGCAACTTGGACCTGA

[0481] CCR2로부터 유래된 단백질 도메인의 핵산 서열

[0482] 서열번호 47:

[0483] ATGGAAGACAATAATATGTTACCTCAGTTCATCCATGGCATACTATCAACATCTCATTCTCTATTTACACGAAGTATCCAAGAGCTTGATGAAGGGGCCACC
ACACCGTATGACTACGATGATGGTGAGCCTTGTCATAAAACCAGTGTGAAGCAAATTGGAGCTTGGATCCTGCCTCCACTCTACTCCCTGGTATTCATCTTT
GGTTTTGTGGGCAACATGTTGGTCATTATAATTCTGATAGGCTGTAAAAAGCTGAAGAGCATGACTGATATCTATCTGCTCAACCTGGCCATCTCTGACCTG
CTCTTCCTGCTCACATTACCATTCTGGGCTCACTATGCTGCAAATGAGTGGGTCTTTGGGAATATAATGTGTAAAGTATTCACAGGGCTCTATCACATTGGT
TATTTTGGTGGAATCTTTTTCATTATCCTCCTGACAATTGATAGGTACTTGGCTATTGTTCATGCTGTGTTTGCTTTAAAAGCCAGGACAGTTACCTTTGGG
GTGATAACAAGTGTAGTCACTTGGGTGGTGGCTGTGTTTGCCTCTCTACCAGGAATCATATTTACTAAATCCAAACAAGATGATCACCATTACACCTGTGGC
CCTTATTTTACACAACTATGGAAGAATTTCCAAACAATAATGAGAAATATCTTGAGCCTGATCCTGCCTCTACTTGTCATGGTCATCTGCTACTCAGGAATT
CTCCACACCCTGTTTCGCTGTAGGAATGAGAAGAAGAGGCACAGGGCTGTGAGGCTCATCTTTGCCATCATGATTGTCTACTTTCTCTTCTGGACTCCATAC
AATATTGTTCTCTTCTTGACCACCTTCCAGGAATCCTTGGGAATGAGTAACTGTGTGATTGACAAGCACTTAGACCAGGCCATGCAGGTGACAGAGACTCTT
GGAATGACACACTGCTGCATTAATCCTGTCATTTATGCCTTTGTTGGAGAGAAGTTCCGAAGGTATCTCTCCATATTTTTCAGAAAGCACATTGCTAAACGT
CTCTGCAAACAGTGCCCAGTTTTCTATAGGGAGACAGCAGATCGAGTGAGCTCTACATTCACTCCTTCCACTGGGGAGCAAGAGGTCTCGGTTGGGTTGTAA

[0484] ITGB2로부터 유래된 단백질 도메인의 핵산 서열

[0485] 서열번호 48:

[0486] AATGCACGGCTGGTAGAGTGCAGTGGCCGTGGCCACTGCCAATGCAACAGGTGCATATGTGACGAAGGCTACCAGCCACCGATGTGTGAGGATTGTCCCAGC
TGTGGCTCGCACTGCAGGGACAACCACACCTCTTGTGCCGAGTGCCTGAAGTTTGATAAGGGCCCTTTTGAGAAGAACTGTAGTGTTCAGTGTGCTGGTATG
ACGCTGCAGACTATCCCTTTGAAGAAAAAGCCCTGCAAGGAGAGGGACTCGGAAGGCTGTTGGATAACTTACACTTTGCAGCAGAAGGACGGAAGGAACATT
TACAACATCCATGTGGAGGACAGTCTAGAGTGTGTGAAGGGCCCCAATGTGGCTGCCATCGTAGGGGGCACCGTGGTAGGTGTCGTACTGATTGGTGTCCTC
CTCCTGGTCATCTGGAAGGCCCTGACCCACCTGACTGACCTCAGGGAGTACAGGCGCTTTGAGAAGGAGAAACTCAAGTCCCAATGGAACAATGACAACCCC
CTCTTCAAGAGTGCTACGACAACGGTCATGAACCCCAAGTTTGCTGAAAGCTAG

[0487] CSF2RB로부터 유래된 단백질 도메인의 핵산 서열

[0488] 서열번호 49:

[0489] ACTCAGAAGATGGCTTACTCATTCATTGAGCACACATTCCAGGTCCAGTACAAGAAGAAATCGGACAGCTGGGAGGACAGCAAGACAGAGAACCTAGATCGA
GCCCATAGCATGGACCTCTCCCAGCTGGAGCCAGACACCTCATACTGCGCCAGGGTGAGGGTCAAGCCCATCTCTAACTACGATGGGATCTGGAGCAAGTGG
AGCGAAGAGTACACTTGGAAGACTGACTGGGTGATGCCCACGCTGTGGATAGTCCTCATCCTGGTCTTTCTCATCCTCACCTTGCTCCTGATCCTTCGCTTT
GGCTGTGTCTCTGTATACAGGACGTACAGGAAGTGGAAGGAAAAGATCCCCAACCCCAGCAAGAGCCTCCTGTTCCAGGATGGAGGTAAAGGTCTCTGGCCT
CCTGGCAGCATGGCAGCCTTCGCCACTAAGAACCCCGCTCTCCAGGGGCCACAGAGCAGGCTTCTTGCTGAGCAACAGGGGGAGTCATATGCACATTTGGAA
GACAACAACGTGTCACCTCTCACTATAGAGGACCCTAATATAATTCGAGTTCCACCATCCGGGCCTGATACAACCCCAGCTGCCTCATCCGAATCCACAGAG
CAACTTCCCAATGTTCAAGTAGAGGGACCAACTCCTAACAGACCTAGGAAGCAATTACCCAGCTTTGACTTCAATGGGCCCTACCTGGGGCCTCCCCAATCC
CACTCTCTGCCTGATCTCCCAGACCAGCTGGGTTCCCCCCAGGTGGGTGGGAGCCTGAAGCCAGCACTGCCAGGCTCCTTGGAGTACATGTGTCTGCCCCCT
GGAGGTCAAGCGCAACTGGTTCCATTGTCCCAGGTGATGGGGCAGGGCCAGGCTATGGATGTGCAGTGTGGGTCCAGCCTGGAGACCTCAGGGAGCCCTTCT
GTGGAGCCAAAGGAGAACCCTCCAGTTGAGCTGAGCATGGAGGAACAGGAGGCACGGGACAACCCAGTGACTCTGCCCATAAGCTCTGGGGGCCCTGAGGGC
AGTATGATGGCCTCTGATTATGTCACTCCTGGAGATCCGGTGCTCACTCTGCCCACAGGGCCCCTGTCTACCTCTCTGGGCCCCTCTCTAGGGTTGCCCTCA

GCCCAAAGCCCCCGTCTCTGTCTTAAGCTGCCCAGGGTCCCCTCTGGAAGCCCAGCTCTAGGGCCACCAGGGTTTGAGGACTATGTGGAGCTGCCTCCAAGT
GTGAGCCAGGCTGCCAAGTCCCCTCCAGGCCATCCTGCTCCTCCTGTGGCAAGCAGCCCCACAGTGATCCCAGGAGAGCCCAGGGAGGAAGTGGGCCCAGCA
TCCCCACATCCCGAAGGCCTCCTTGTTCTTCAGCAGGTTGGGGACTACTGCTTCCTCCCTGGCCTGGGACCTGGCTCCCTCTCACCACACAGTAAGCCACCC
TCTCCAAGTCTGTGTTCTGAGACTGAGGACCTAGTCCAGGACTTGTCTGTCAAAAAGTTTCCCTATCAGCCCATGCCCCAGGCGCCAGCCATTCAGTTTTTC
AAGTCCCTAAAGCATCAGGACTACCTGTCCCTGCCCCCTTGGGACAATAGCCAGTCTGGGAAGGTGTGCTGA

[0490] CCR1로부터 유래된 단백질 도메인의 핵산 서열

[0491] 서열번호 50:

[0492] ACTCCATGCCAAAAGACTGCTGTAAGAGCCTTTGGGGCTGGACTCCTGCCCCCCCTGTATTCTCTAGTGTTCATCATTGGAGTGGTGGGCAATGTCCTAGTG
ATTCTGGTGCTCATGCAGCATAGGAGGCTTCAAAGCATGACCAGCATCTACCTGTTCAACCTGGCTGTCTCTGATCTGGTCTTCCTTTTCACTTTACCTTTC
TGGATTGACTACAAGTTGAAAGACGACTGGATTTTTGGTGATGCCATGTGCAAGCTTCTCTCTGGGTTTTATTACCTGGGTTTATACAGTGAGATCTTCTTT
ATCATCCTGTTGACGATTGACAGATACCTGGCCATTGTCCATGCTGTGTTTGCCCTGAGGGCCCGAACTGTTACTTTTGGCATCATCACCAGTATTATCACC
TGGGCCCTAGCCATCTTAGCTTCCATGCCTGCCTTATACTTTTTTAAGGCCCAGTGGGAGTTCACTCACCGTACCTGTAGCCCTCATTTCCCCTACAAGAGC
CTGAAGCAGTGGAAGAGGTTTCAAGCTCTAAAGCTAAACCTTCTTGGACTAATTTTGCCTCTGTTAGTCATGATAATCTGCTATGCAGGGATCATCAGAATT
CTGCTCAGAAGACCCAGTGAGAAGAAGGTCAAAGCCGTGCGTCTGATATTTGCTATTACTCTTCTATTCTTCCTCCTCTGGACCCCCTACAATCTGAGTGTA
TTTGTTTCTGCTTTCCAAGATGTTCTATTCACCAATCAGTGTGAGCAGAGTAAGCAACTGGACCTGGCCATGCAGGTGACTGAGGTGATTGCCTACACCCAC
TGTTGTGTCAACCCAATCATTTATGTTTTTGTGGGTGAACGGTTCTGGAAGTACCTTCGGCAGCTGTTTCAAAGGCATGTGGCTATACCACTGGCAAAATGG
CTGCCCTTCCTCTCTGTGGACCAACTAGAAAGGACCAGTTCTATATCTCCATCCACAGGAGAACATGAGCTCTCTGCTGGCTTCTGA

[0493] CCR5로부터 유래된 단백질 도메인의 핵산 서열

[0494] 서열번호 51:

[0495] ATGTCAGCACCCTGCCAAAAAATCAATGTGAAACAAATTGCGGCTCAGCTCCTGCCCCCACTCTACTCCCTGGTATTCATCTTTGGTTTTGTGGGTAACATG
ATGGTCTTCCTCATCTTGATAAGCTGCAAAAAGCTGAAGAGCGTGACTGATATCTACCTGCTCAACCTGGCCATCTCTGACCTGCTCTTCCTGCTCACACTA
CCATTCTGGGCTCACTATGCTGCAAATGAGTGGGTCTTTGGGAACATAATGTGTAAAGTATTCACAGGGCTCTATCACATTGGTTATTTTGGTGGAATCTTC
TTCATTATCCTCCTGACAATTGATAGGTACTTGGCTATTGTCCATGCTGTGTTTGCTTTAAAAGTCAGAACGGTCAACTTTGGGGTGATAACAAGTGTAGTC
ACTTGGGCGGTGGCTGTGTTTGCCTCTCTCCCAGAAATAATCTTTACCAGATCTCAGAAAGAAGGTTTTCATTATACATGCAGTCCTCATTTTCCACACACT
CAGTATCATTTCTGGAAGAGTTTCCAAACATTAAAGATGGTCATCTTGAGCCTGATCCTGCCTCTACTTGTCATGGTCATCTGCTACTCAGGAATTCTCCAC
ACCCTGTTTCGCTGTAGGAATGAGAAGAAGAGGCACAGGGCTGTGAGGCTCATCTTTGCCATCATGATTGTCTACTTTCTCTTCTGGACTCCCTACAACATT
GTCCTCCTCCTGACCACCTTCCAGGAATTCTTTGGACTGAATAACTGCAGTAGTTCTAATAGACTAGACCAGGCCATGCAGGCAACAGAGACTCTTGGAATG
ACACACTGCTGCCTAAACCCTGTCATCTATGCCTTTGTTGGAGAGAAGTTCCGGAGTTATCTCTCAGTGTTCTTCCGAAAACACATTGTCAAACGCTTTTGC
AAACGGTGTTCAATTTTCCAGCAAGACAATCCTGATCGTGCAAGCTCAGTCTATACCCGATCCACAGGAGAACATGAAGTTTCTACTGGTTTATGA

[0496] CXCR4로부터 유래된 단백질 도메인의 핵산 서열

[0497] 서열번호 52:

[0498] TTCCGGGATGAAAACGTCCATTTCAATAGGATCTTCCTGCCCACCATCTACTTCATCATCTTCTTGACTGGCATAGTCGGCAATGGATTGGTGATCCTGGTC
ATGGGTTACCAGAAGAAGCTAAGGAGCATGACGGACAAGTACCGGCTGCACCTGTCAGTGGCTGACCTCCTCTTTGTCATCACACTCCCCTTCTGGGCAGTT
GATGCCATGGCTGACTGGTACTTTGGGAAATTTTTGTGTAAGGCTGTCCATATCATCTACACTGTCAACCTCTACAGCAGCGTTCTCATCCTGGCCTTCATC
AGCCTGGACCGGTACCTCGCTATTGTCCACGCCACCAACAGTCAGAGGCCAAGGAAACTGCTGGCTGAAAAGGCAGTCTATGTGGGCGTCTGGATCCCAGCC
CTCCTCCTGACTATACCTGACTTCATCTTTGCCGACGTCAGCCAGGGGGACATCAGTCAGGGGGATGACAGGTACATCTGTGACCGCCTTTACCCCGATAGC
CTGTGGATGGTGGTGTTTCAATTCCAGCATATAATGGTGGGTCTCGTCCTGCCCGGCATCGTCATCCTCTCCTGTTACTGCATCATCATCTCTAAGCTGTCA
CACTCCAAGGGCCACCAGAAGCGCAAGGCCCTCAAGACGACAGTCATCCTCATCCTAGCTTTCTTTGCCTGCTGGCTGCCATATTATGTGGGGATCAGCATC
GACTCCTTCATCCTTTTGGGGGTCATCAAGCAAGGATGTGACTTCGAGAGCATCGTGCACAAGTGGATCTCCATCACAGAGGCCCTCGCCTTCTTCCACTGT
TGCCTGAACCCCATCCTCTATGCCTTCCTCGGGGCCAAGTTCAAAAGCTCTGCCCAGCATGCACTCAACTCCATGAGCAGAGGCTCCAGCCTCAAGATCCTT
TCCAAAGGAAAGCGGGGTGGACACTCTTCCGTCTCCACGGAGTCAGAATCCTCCAGTTTTCACTCCAGCTAA

[0499] SELPLG로부터 유래된 단백질 도메인의 핵산 서열

[0500] 서열번호 53:

[0501] ATTGCCACCACTGACCCTACTGCCCCAGGTACAGGAGGGACAGCTGTTGGGATGCTGAGCACAGACTCTGCCACACAGTGGAGTCTAACCTCAGTAGAGACC
GTCCAACCAGCATCCACAGAGGTAGAGACCTCGCAGCCAGCACCCATGGAGGCAGAGACCTCGCAGCCAGCACCCATGGAGGCAGAGACCTCGCAGCCAGCA
CCCATGGAGGCAGACACCTCAAAGCCAGCACCCACGGAGGCAGAGACCTCAAAGCCAGCACCCACGGAGGCAGAGACCTCTCAGCCAGCACCCAACGAGGCA

GAGACCTCAAAACCAGCACCCACGGAGGCAGAGACCTCAAAACCAGCACCCACGGAGGCAGAGACCACCCAGCTTCCCAGGATTCAGGCTGTAAAAACTCTG
TTTACAACGTCTGCAGCCACCGAAGTCCCTTCCACAGAACCTACCACCATGGAGACGGCGTCCACAGAGTCTAACGAGTCTACCATCTTCCTTGGGCCATCC
GTGACTCACTTACCTGACAGCGGCCTGAAGAAAGGGCTGATTGTGACCCCTGGGAATTCACCTGCCCCAACCCTGCCAGGGAGTTCAGATCTCATCCCGGTG
AAGCAATGTCTGCTGATTATCCTCATCTTGGCTTCTCTGGCCACCATCTTCCTCGTGTGCACAGTGGTGCTGGCGGTCCGTCTGTCCCGTAAGACCCACATG
TACCCAGTGCGGAACTACTCCCCCACGGAGATGATCTGCATCTCGTCCCTGCTACCTGAGGGGGGAGACGGGGCCCCTGTCACAGCCAATGGGGGCCTGCCC
AAGGTCCAGGACCTGAAGACAGAGCCCAGTGGGGACCGGGATGGGGACGACCTCACCCTGCACAGCTTCCTCCCTTAG

[0502] EVIR-N의 아미노산 서열

[0503] 서열번호 54:

[0504] MDFQVQIFSFLLISASVIMSRGDIVLTQTPSSLPVSVGEKVTMTCKSSQTLLYSNNQKNYLAWYQQKPGQSPKLLISWAFTRKSGVPDRFTGSGSGTDFTLT
IGSVKAEDLAVYYCQQYSNYPWTFGGGTRLEIKRGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLQQSGPEVVKTGASVKISCKASGYSFTGYFINWVKKNSGKSPEWI
GHISSSYATSTYNQKFKNKAAFTVDTSSSTAFMQLNSLTSEDSAVYYCVRSGNYEEYAMDYWGQGTSVTVSSTGLLGVSLGGAKEACPTGLYTHSGECCKAC
NLGEGVAQPCGANQTVCEPCLDSVTFSDVVSATEPCKPCTECVGLQSMSAPCVEADDAVCRCAYGYYQDETTGRCEACRVCEAGSGLVFSCQDKQNTVCEEC
PDGTYSDEANHVDPCLPCTVCEDTERQLRECTRWADAECEEIPGRWITRSTPPEGSDSTAPSTQEPEAPPEQDLIASTVAGVVTTVMGSSQPVVTRGTTDNL
IPVYCSILAAVVVGLVAYIAFKRWNRGIL

[0505] EVIR-G의 아미노산 서열

[0506] 서열번호 55:

[0507] MDFQVQIFSFLLISASVIMSRGDIVLTQTPSSLPVSVGEKVTMTCKSSQTLLYSNNQKNYLAWYQQKPGQSPKLLISWAFTRKSGVPDRFTGSGSGTDFTLT
IGSVKAEDLAVYYCQQYSNYPWTFGGGTRLEIKRGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLQQSGPEVVKTGASVKISCKASGYSFTGYFINWVKKNSGKSPEWI
GHISSSYATSTYNQKFKNKAAFTVDTSSSTAFMQLNSLTSEDSAVYYCVRSGNYEEYAMDYWGQGTSVTVSSTGHENSELLIPKATHNDSGSYFCRGLIGHN
NKSSASFRISLGDPGSPSMFPPWHQITFCLLIGLLFAIDTVLYFSVRRGLQSPVADYEEPKIQWSKEPQDKTRVD

[0508] EVIR-F의 아미노산 서열

[0509] 서열번호 56:

[0510] MDFQVQIFSFLLISASVIMSRGDIVLTQTPSSLPVSVGEKVTMTCKSSQTLLYSNNQKNYLAWYQQKPGQSPKLLISWAFTRKSGVPDRFTGSGSGTDFTLT
IGSVKAEDLAVYYCQQYSNYPWTFGGGTRLEIKRGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLQQSGPEVVKTGASVKISCKASGYSFTGYFINWVKKNSGKSPEWI
GHISSSYATSTYNQKFKNKAAFTVDTSSSTAFMQLNSLTSEDSAVYYCVRSGNYEEYAMDYWGQGTSVTVSSTGPGPFPFIQDNISFYATIGLCLPFIVVLI
VLICHKYKKQFRYESQLQMIQVTGPLDNEYFYVDFRDYEYDLKWEFPRENLEFGKVLGSGAFGRVMNATAYGISKTGVSIQVAVKMLKEKADSCEKEALMSE
LKMMTHLGHHDNIVNLLGACTLSGPVYLIFEYCCYGDLLNYLRSKREKFHRTWTEIFKEHNFSFYPTFQAHSNSSMPGSREVQLHPPLDQLSGFNGNLIHSE
DEIEYENQKRLAEEEEEDLNVLTFEDLLCFAYQVAKGMEFLEFKSCVHRDLAARNVLVTHGKVVKICDFGLARDILSDSSYVVRGNARLPVKWMAPESLFEG
IYTIKSDVWSYGILLWEIFSLGVNPYPGIPVDANFYKLIQSGFKMEQPFYATEGIYFVMQSCWAFDSRKRPSFPNLTSFLGCQLAEAEEAMYQNMGGNVPEH
PSIYQNRRPLSREAGSEPPSPQAQVKIHGERS

[0511] EVIR-T의 아미노산 서열

[0512] 서열번호 57:

[0513] MDFQVQIFSFLLISASVIMSRGDIVLTQTPSSLPVSVGEKVTMTCKSSQTLLYSNNQKNYLAWYQQKPGQSPKLLISWAFTRKSGVPDRFTGSGSGTDFTLT
IGSVKAEDLAVYYCQQYSNYPWTFGGGTRLEIKRGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLQQSGPEVVKTGASVKISCKASGYSFTGYFINWVKKNSGKSPEWI
GHISSSYATSTYNQKFKNKAAFTVDTSSSTAFMQLNSLTSEDSAVYYCVRSGNYEEYAMDYWGQGTSVTVSSTGQLYSLSTLDCSFNRIETSKGILQHFPKS
LAFFNLTNNSVACICEHQKFLQWVKEQKQFLVNVEQMTCATPVEMNTSLVLDFNNSTCYMYKTIISVSVVSVIVVSTVAFLIYHFYFHLILIAGCKKYSRGE
SIYDAFVIYSSQNEDWVRNELVKNLEEGVPRFHLCLHYRDFIPGVAIAANIIQEGFHKSRKVIVVVSRHFIQSRWCIFEYEIAQTWQFLSSRSGIIFIVLEK
VEKSLLRQQVELYRLLSRNTYLEWEDNPLGRHIFWRRLKNALLDGKASNPEQTAEEEQETATWT

[0514] EVIR-C2의 아미노산 서열

[0515] 서열번호 58:

[0516] MDFQVQIFSFLLISASVIMSRGDIVLTQTPSSLPVSVGEKVTMTCKSSQTLLYSNNQKNYLAWYQQKPGQSPKLLISWAFTRKSGVPDRFTGSGSGTDFTLT
IGSVKAEDLAVYYCQQYSNYPWTFGGGTRLEIKRGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLQQSGPEVVKTGASVKISCKASGYSFTGYFINWVKKNSGKSPEWI
GHISSSYATSTYNQKFKNKAAFTVDTSSSTAFMQLNSLTSEDSAVYYCVRSGNYEEYAMDYWGQGTSVTVSSTGMEDNNMLPQFIHGILSTSHSLFTRSIQE
LDEGATTPYDYDDGEPCHKTSVKQIGAWILPPLYSLVFIFGFVGNMLVIIILIGCKKLKSMTDIYLLNLAISDLLFLLTLPFWAHYAANEWVFGNIMCKVFT

GLYHIGYFGGIFFIILLTIDRYLAIVHAVFALKARTVTFGVITSVVTWVVAVFASLPGIIFTKSKQDDHHYTCGPYFTQLWKNFQTIMRNILSLILPLLVMV
ICYSGILHTLFRCRNEKKRHRAVRLIFAIMIVYFLFWTPYNIVLFLTTFQESLGMSNCVIDKHLDQAMQVTETLGMTHCCINPVIYAFVGEKFRRYLSIFFR
KHIAKRLCKQCPVFYRETADRVSSTFTPSTGEQEVSVGL

[0517] EVIR-I의 아미노산 서열

[0518] 서열번호 59:

[0519] MDFQVQIFSFLLISASVIMSRGDIVLTQTPSSLPVSVGEKVTMTCKSSQTLLYSNNQKNYLAWYQQKPGQSPKLLISWAFTRKSGVPDRFTGSGSGTDFTLT
IGSVKAEDLAVYYCQQYSNYPWTFGGGTRLEIKRGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLQQSGPEVVKTGASVKISCKASGYSFTGYFINWVKKNSGKSPEWI
GHISSSYATSTYNQKFKNKAAFTVDTSSSTAFMQLNSLTSEDSAVYYCVRSGNYEEYAMDYWGQGTSVTVSSTGNARLVECSGRGHCQCNRCICDEGYQPPM
CEDCPSCGSHCRDNHTSCAECLKFDKGPFEKNCSVQCAGMTLQTIPLKKKPCKERDSEGCWITYTLQQKDGRNIYNIHVEDSLECVKGPNVAAIVGGTVVGV
VLIGVLLLVIWKALTHLTDLREYRRFEKEKLKSQWNNDNPLFKSATTTVMNPKFAES

[0520]

[0521] EVIR-C의 아미노산 서열

[0522] 서열번호 60:

[0523] MDFQVQIFSFLLISASVIMSRGDIVLTQTPSSLPVSVGEKVTMTCKSSQTLLYSNNQKNYLAWYQQKPGQSPKLLISWAFTRKSGVPDRFTGSGSGTDFTLT
IGSVKAEDLAVYYCQQYSNYPWTFGGGTRLEIKRGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLQQSGPEVVKTGASVKISCKASGYSFTGYFINWVKKNSGKSPEWI
GHISSSYATSTYNQKFKNKAAFTVDTSSSTAFMQLNSLTSEDSAVYYCVRSGNYEEYAMDYWGQGTSVTVSSTGTQKMAYSFIEHTFQVQYKKKSDSWEDSK
TENLDRAHSMDLSQLEPDTSYCARVRVKPISNYDGIWSKWSEEYTWKTDWVMPTLWIVLILVFLILTLLLILRFGCVSVYRTYRKWKEKIPNPSKSLLFQDG
GKGLWPPGSMAAFATKNPALQGPQSRLLAEQQGESYAHLEDNNVSPLTIEDPNIIRVPPSGPDTTPAASSESTEQLPNVQVEGPTPNRPRKQLPSFDFNGPY
LGPPQSHSLPDLPDQLGSPQVGGSLKPALPGSLEYMCLPPGGQAQLVPLSQVMGQGQAMDVQCGSSLETSGSPSVEPKENPPVELSMEEQEARDNPVTLPIS
SGGPEGSMMASDYVTPGDPVLTLPTGPLSTSLGPSLGLPSAQSPRLCLKLPRVPSGSPALGPPGFEDYVELPPSVSQAAKSPPGHPAPPVASSPTVIPGEPR
EEVGPASPHPEGLLVLQQVGDYCFLPGLGPGSLSPHSKPPSPSLCSETEDLVQDLSVKKFPYQPMPQAPAIQFFKSLKHQDYLSLPPWDNSQSGKVC

[0524] EVIR-C1의 아미노산 서열

[0525] 서열번호 61:

[0526] MDFQVQIFSFLLISASVIMSRGDIVLTQTPSSLPVSVGEKVTMTCKSSQTLLYSNNQKNYLAWYQQKPGQSPKLLISWAFTRKSGVPDRFTGSGSGTDFTLT
IGSVKAEDLAVYYCQQYSNYPWTFGGGTRLEIKRGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLQQSGPEVVKTGASVKISCKASGYSFTGYFINWVKKNSGKSPEWI
GHISSSYATSTYNQKFKNKAAFTVDTSSSTAFMQLNSLTSEDSAVYYCVRSGNYEEYAMDYWGQGTSVTVSSTGTPCQKTAVRAFGAGLLPPLYSLVFIIGV
VGNVLVILVLMQHRRLQSMTSIYLFNLAVSDLVFLFTLPFWIDYKLKDDWIFGDAMCKLLSGFYYLGLYSEIFFIILLTIDRYLAIVHAVFALRARTVTFGI
ITSIITWALAILASMPALYFFKAQWEFTHRTCSPHFPYKSLKQWKRFQALKLNLLGLILPLLVMIICYAGIIRILLRRPSEKKVKAVRLIFAITLLFFLLWT
PYNLSVFVSAFQDVLFTNQCEQSKQLDLAMQVTEVIAYTHCCVNPIIYVFVGERFWKYLRQLFQRHVAIPLAKWLPFLSVDQLERTSSISPSTGEHELSAGF

[0527] EVIR-C5의 아미노산 서열

[0528] 서열번호 62:

[0529] MDFQVQIFSFLLISASVIMSRGDIVLTQTPSSLPVSVGEKVTMTCKSSQTLLYSNNQKNYLAWYQQKPGQSPKLLISWAFTRKSGVPDRFTGSGSGTDFTLT
IGSVKAEDLAVYYCQQYSNYPWTFGGGTRLEIKRGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLQQSGPEVVKTGASVKISCKASGYSFTGYFINWVKKNSGKSPEWI
GHISSSYATSTYNQKFKNKAAFTVDTSSSTAFMQLNSLTSEDSAVYYCVRSGNYEEYAMDYWGQGTSVTVSSTGMSAPCQKINVKQIAAQLLPPLYSLVFIF
GFVGNMMVFLILISCKKLKSVTDIYLLNLAISDLLFLLTLPFWAHYAANEWVFGNIMCKVFTGLYHIGYFGGIFFIILLTIDRYLAIVHAVFALKVRTVNFG
VITSVVTWAVAVFASLPEIIFTRSQKEGFHYTCSPHFPHTQYHFWKSFQTLKMVILSLILPLLVMVICYSGILHTLFRCRNEKKRHRAVRLIFAIMIVYFLF
WTPYNIVLLLTTFQEFFGLNNCSSSNRLDQAMQATETLGMTHCCLNPVIYAFVGEKFRSYLSVFFRKHIVKRFCKRCSIFQQDNPDRASSVYTRSTGEHEVS
TGL

[0530] EVIR-CX의 아미노산 서열

[0531] 서열번호 63:

[0532] MDFQVQIFSFLLISASVIMSRGDIVLTQTPSSLPVSVGEKVTMTCKSSQTLLYSNNQKNYLAWYQQKPGQSPKLLISWAFTRKSGVPDRFTGSGSGTDFTLT
IGSVKAEDLAVYYCQQYSNYPWTFGGGTRLEIKRGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLQQSGPEVVKTGASVKISCKASGYSFTGYFINWVKKNSGKSPEWI
GHISSSYATSTYNQKFKNKAAFTVDTSSSTAFMQLNSLTSEDSAVYYCVRSGNYEEYAMDYWGQGTSVTVSSTGFRDENVHFNRIFLPTIYFIIFLTGIVGN
GLVILVMGYQKKLRSMTDKYRLHLSVADLLFVITLPFWAVDAMADWYFGKFLCKAVHIIYTVNLYSSVLILAFISLDRYLAIVHATNSQRPRKLLAEKAVYV

GVWIPALLLTIPDFIFADVSQGDISQGDDRYICDRLYPDSLWMVVFQFQHIMVGLVLPGIVILSCYCIIISKLSHSKGHQKRKALKTTVILILAFFACWLPY
YVGISIDSFILLGVIKQGCDFESIVHKWISITEALAFFHCCLNPILYAFLGAKFKSSAQHALNSMSRGSSLKILSKGKRGGHSSVSTESESSSFHSS

[0533] EVIR-S의 아미노산 서열

[0534] 서열번호 64:

[0535] MDFQVQIFSFLLISASVIMSRGDIVLTQTPSSLPVSVGEKVTMTCKSSQTLLYSNNQKNYLAWYQQKPGQSPKLLISWAFTRKSGVPDRFTGSGSGTDFTLT
IGSVKAEDLAVYYCQQYSNYPWTFGGGTRLEIKRGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLQQSGPEVVKTGASVKISCKASGYSFTGYFINWVKKNSGKSPEWI
GHISSSYATSTYNQKFKNKAAFTVDTSSSTAFMQLNSLTSEDSAVYYCVRSGNYEEYAMDYWGQGTSVTVSSTGIATTDPTAPGTGGTAVGMLSTDSATQWS
LTSVETVQPASTEVETSQPAPMEAETSQPAPMEAETSQPAPMEADTSKPAPTEAETSKPAPTEAETSQPAPNEAETSKPAPTEAETSKPAPTEAETTQLPRI
QAVKTLFTTSAATEVPSTEPTTMETASTESNESTIFLGPSVTHLPDSGLKKGLIVTPGNSPAPTLPGSSDLIPVKQCLLIILILASLATIFLVCTVVLAVRL
SRKTHMYPVRNYSPTEMICISSLLPEGGDGAPVTANGGLPKVQDLKTEPSGDRDGDDLTLHSFLP

[0536] EVIR-N의 핵산 서열

[0537] 서열번호 65:

[0538] ATGGATTTTCAGGTCCAGATTTTCTCCTTCCTCCTCATTTCAGCCAGCGTCATTATGTCTCGGGGGGATATTGTCCTCACACAGACTCCCAGCTCCCTGCCT
GTGTCCGTCGGAGAGAAAGTGACCATGACATGCAAGTCTAGTCAGACACTGCTCTACTCTAACAATCAGAAGAACTACCTCGCATGGTATCAGCAGAAACCA
GGACAGAGCCCCAAGCTGCTCATCTCCTGGGCTTTCACCCGGAAATCCGGGGTGCCTGACCGCTTCACAGGTAGCGGCTCCGGAACTGATTTTACTCTGACC
ATTGGATCTGTGAAGGCAGAGGACCTCGCCGTCTACTATTGCCAGCAGTACAGTAATTATCCATGGACTTTTGGCGGAGGGACCAGGCTGGAAATCAAGAGA
GGTGGAGGAGGGTCCGGTGGAGGAGGGTCTGGTGGAGGAGGGAGTGGTGGAGGAGGGTCAGAGGTGCAGCTGCAGCAGTCTGGCCCCGAAGTGGTCAAAACT
GGAGCTTCAGTCAAAATCAGCTGTAAGGCATCTGGGTACAGCTTCACCGGCTACTTCATCAACTGGGTGAAGAAAAATTCAGGGAAGAGCCCTGAGTGGATC
GGCCACATTTCAAGCTCCTACGCCACAAGCACTTACAACCAGAAGTTCAAAAATAAGGCCGCTTTTACCGTGGACACATCTAGTTCAACCGCCTTCATGCAG
CTGAACTCCCTCACATCTGAAGATAGTGCTGTGTACTATTGTGTCAGGAGCGGCAACTACGAAGAATATGCTATGGATTACTGGGGGCAGGGGACCTCCGTG
ACTGTCTCAAGCACCGGTCTTCTGGGGGTGTCCCTTGGAGGTGCCAAGGAGGCATGCCCCACAGGCCTGTACACACACAGCGGTGAGTGCTGCAAAGCCTGC
AACCTGGGCGAGGGTGTGGCCCAGCCTTGTGGAGCCAACCAGACCGTGTGTGAGCCCTGCCTGGACAGCGTGACGTTCTCCGACGTGGTGAGCGCGACCGAG
CCGTGCAAGCCGTGCACCGAGTGCGTGGGGCTCCAGAGCATGTCGGCGCCGTGCGTGGAGGCCGACGACGCCGTGTGCCGCTGCGCCTACGGCTACTACCAG
GATGAGACGACTGGGCGCTGCGAGGCGTGCCGCGTGTGCGAGGCGGGCTCGGGCCTCGTGTTCTCCTGCCAGGACAAGCAGAACACCGTGTGCGAGGAGTGC
CCCGACGGCACGTATTCCGACGAGGCCAACCACGTGGACCCGTGCCTGCCCTGCACCGTGTGCGAGGACACCGAGCGCCAGCTCCGCGAGTGCACACGCTGG
GCCGACGCCGAGTGCGAGGAGATCCCTGGCCGTTGGATTACACGGTCCACACCCCCAGAGGGCTCGGACAGCACAGCCCCCAGCACCCAGGAGCCTGAGGCA
CCTCCAGAACAAGACCTCATAGCCAGCACGGTGGCAGGTGTGGTGACCACAGTGATGGGCAGCTCCCAGCCCGTGGTGACCCGAGGCACCACCGACAACCTC
ATCCCTGTCTATTGCTCCATCCTGGCTGCTGTGGTTGTGGGCCTTGTGGCCTACATAGCCTTCAAGAGGTGGAACAGGGGGATCCTCTAG

[0539] EVIR-G의 핵산 서열

[0540] 서열번호 66:

[0541] ATGGATTTTCAGGTCCAGATTTTCTCCTTCCTCCTCATTTCAGCCAGCGTCATTATGTCTCGGGGGGATATTGTCCTCACACAGACTCCCAGCTCCCTGCCT
GTGTCCGTCGGAGAGAAAGTGACCATGACATGCAAGTCTAGTCAGACACTGCTCTACTCTAACAATCAGAAGAACTACCTCGCATGGTATCAGCAGAAACCA
GGACAGAGCCCCAAGCTGCTCATCTCCTGGGCTTTCACCCGGAAATCCGGGGTGCCTGACCGCTTCACAGGTAGCGGCTCCGGAACTGATTTTACTCTGACC
ATTGGATCTGTGAAGGCAGAGGACCTCGCCGTCTACTATTGCCAGCAGTACAGTAATTATCCATGGACTTTTGGCGGAGGGACCAGGCTGGAAATCAAGAGA
GGTGGAGGAGGGTCCGGTGGAGGAGGGTCTGGTGGAGGAGGGAGTGGTGGAGGAGGGTCAGAGGTGCAGCTGCAGCAGTCTGGCCCCGAAGTGGTCAAAACT
GGAGCTTCAGTCAAAATCAGCTGTAAGGCATCTGGGTACAGCTTCACCGGCTACTTCATCAACTGGGTGAAGAAAAATTCAGGGAAGAGCCCTGAGTGGATC
GGCCACATTTCAAGCTCCTACGCCACAAGCACTTACAACCAGAAGTTCAAAAATAAGGCCGCTTTTACCGTGGACACATCTAGTTCAACCGCCTTCATGCAG
CTGAACTCCCTCACATCTGAAGATAGTGCTGTGTACTATTGTGTCAGGAGCGGCAACTACGAAGAATATGCTATGGATTACTGGGGGCAGGGGACCTCCGTG
ACTGTCTCAAGCACCGGTCACGAGAACTCCGAACTGCTGATTCCTAAGGCAACTCACAACGACTCCGGCTCCTATTTCTGTAGAGGGCTGATTGGACATAAC
AACAAGAGCTCCGCCTCATTCAGGATTAGCCTGGGCGACCCAGGGTCTCCCAGTATGTTCCCCCCTTGGCACCAGATCACCTTTTGCCTGCTGATTGGACTG
CTGTTCGCTATCGATACAGTGCTGTACTTTTCTGTCCGGAGAGGCCTGCAGTCACCCGTGGCAGATTACGAAGAACCCAAGATTCAGTGGAGCAAGGAGCCC
CAGGATAAGACGCGTGTCGACTGA

[0542] EVIR-F의 핵산 서열

[0543] 서열번호 67:

[0544] ATGGATTTTCAGGTCCAGATTTTCTCCTTCCTCCTCATTTCAGCCAGCGTCATTATGTCTCGGGGGGATATTGTCCTCACACAGACTCCCAGCTCCCTGCCT
GTGTCCGTCGGAGAGAAAGTGACCATGACATGCAAGTCTAGTCAGACACTGCTCTACTCTAACAATCAGAAGAACTACCTCGCATGGTATCAGCAGAAACCA

GGACAGAGCCCCAAGCTGCTCATCTCCTGGGCTTTCACCCGGAAATCCGGGGTGCCTGACCGCTTCACAGGTAGCGGCTCCGGAACTGATTTTACTCTGACC
ATTGGATCTGTGAAGGCAGAGGACCTCGCCGTCTACTATTGCCAGCAGTACAGTAATTATCCATGGACTTTTGGCGGAGGGACCAGGCTGGAAATCAAGAGA
GGTGGAGGAGGGTCCGGTGGAGGAGGGTCTGGTGGAGGAGGGAGTGGTGGAGGAGGGTCAGAGGTGCAGCTGCAGCAGTCTGGCCCCGAAGTGGTCAAAACT
GGAGCTTCAGTCAAAATCAGCTGTAAGGCATCTGGGTACAGCTTCACCGGCTACTTCATCAACTGGGTGAAGAAAAATTCAGGGAAGAGCCCTGAGTGGATC
GGCCACATTTCAAGCTCCTACGCCACAAGCACTTACAACCAGAAGTTCAAAAATAAGGCCGCTTTTACCGTGGACACATCTAGTTCAACCGCCTTCATGCAG
CTGAACTCCCTCACATCTGAAGATAGTGCTGTGTACTATTGTGTCAGGAGCGGCAACTACGAAGAATATGCTATGGATTACTGGGGGCAGGGGACCTCCGTG
ACTGTCTCAAGCACCGGTCCAGGCCCCTTCCCTTTCATCCAAGACAACATCTCCTTCTATGCGACCATTGGGCTCTGTCTCCCCTTCATTGTTGTTCTCATT
GTGTTGATCTGCCACAAATACAAAAAGCAATTTAGGTACGAGAGTCAGCTGCAGATGATCCAGGTGACTGGCCCCCTGGATAACGAGTACTTCTACGTTGAC
TTCAGGGACTATGAATATGACCTTAAGTGGGAGTTCCCGAGAGAGAACTTAGAGTTTGGGAAGGTCCTGGGGTCTGGCGCTTTCGGGAGGGTGATGAACGCC
ACGGCCTATGGCATTAGTAAAACGGGAGTCTCAATTCAGGTGGCGGTGAAGATGCTAAAAGAGAAAGCTGACAGCTGTGAAAAAGAAGCTCTCATGTCGGAG
CTCAAAATGATGACCCACCTGGGACACCATGACAACATCGTGAATCTGCTGGGGGCATGCACACTGTCAGGGCCAGTGTACTTGATTTTTGAATATTGTTGC
TATGGTGACCTCCTCAACTACCTAAGAAGTAAAAGAGAGAAGTTTCACAGGACATGGACAGAGATTTTTAAGGAACATAATTTCAGTTTTTACCCTACTTTC
CAGGCACATTCAAATTCCAGCATGCCTGGTTCACGAGAAGTTCAGTTACACCCGCCCTTGGATCAGCTCTCAGGGTTCAATGGGAATTTAATTCATTCTGAA
GATGAGATTGAATATGAAAACCAGAAGAGGCTGGCAGAAGAAGAGGAGGAAGATTTGAACGTGCTGACGTTTGAAGACCTCCTTTGCTTTGCGTACCAAGTG
GCCAAAGGCATGGAATTCCTGGAGTTCAAGTCGTGTGTCCACAGAGACCTGGCAGCCAGGAATGTGTTGGTCACCCACGGGAAGGTGGTGAAGATCTGTGAC
TTTGGACTGGCCCGAGACATCCTGAGCGACTCCAGCTACGTCGTCAGGGGCAACGCACGGCTGCCGGTGAAGTGGATGGCACCTGAGAGCTTATTTGAAGGG
ATCTACACAATCAAGAGTGACGTCTGGTCCTACGGCATCCTTCTCTGGGAGATATTTTCACTGGGTGTGAACCCTTACCCTGGCATTCCTGTCGACGCTAAC
TTCTATAAACTGATTCAGAGTGGATTTAAAATGGAGCAGCCATTCTATGCCACAGAAGGGATATACTTTGTAATGCAATCCTGCTGGGCTTTTGACTCAAGG
AAGCGGCCATCCTTCCCCAACCTGACTTCATTTTTAGGATGTCAGCTGGCAGAGGCAGAAGAAGCGATGTATCAGAACATGGGTGGCAACGTCCCAGAACAT
CCATCCATCTACCAAAACAGGCGGCCCCTCAGCAGAGAGGCAGGCTCAGAGCCGCCATCGCCACAGGCCCAGGTGAAGATTCACGGAGAAAGAAGTTAG

[0545] EVIR-T의 핵산 서열

[0546] 서열번호 68:

[0547] ATGGATTTTCAGGTCCAGATTTTCTCCTTCCTCCTCATTTCAGCCAGCGTCATTATGTCTCGGGGGGATATTGTCCTCACACAGACTCCCAGCTCCCTGCCT
GTGTCCGTCGGAGAGAAAGTGACCATGACATGCAAGTCTAGTCAGACACTGCTCTACTCTAACAATCAGAAGAACTACCTCGCATGGTATCAGCAGAAACCA
GGACAGAGCCCCAAGCTGCTCATCTCCTGGGCTTTCACCCGGAAATCCGGGGTGCCTGACCGCTTCACAGGTAGCGGCTCCGGAACTGATTTTACTCTGACC
ATTGGATCTGTGAAGGCAGAGGACCTCGCCGTCTACTATTGCCAGCAGTACAGTAATTATCCATGGACTTTTGGCGGAGGGACCAGGCTGGAAATCAAGAGA
GGTGGAGGAGGGTCCGGTGGAGGAGGGTCTGGTGGAGGAGGGAGTGGTGGAGGAGGGTCAGAGGTGCAGCTGCAGCAGTCTGGCCCCGAAGTGGTCAAAACT
GGAGCTTCAGTCAAAATCAGCTGTAAGGCATCTGGGTACAGCTTCACCGGCTACTTCATCAACTGGGTGAAGAAAAATTCAGGGAAGAGCCCTGAGTGGATC
GGCCACATTTCAAGCTCCTACGCCACAAGCACTTACAACCAGAAGTTCAAAAATAAGGCCGCTTTTACCGTGGACACATCTAGTTCAACCGCCTTCATGCAG
CTGAACTCCCTCACATCTGAAGATAGTGCTGTGTACTATTGTGTCAGGAGCGGCAACTACGAAGAATATGCTATGGATTACTGGGGGCAGGGGACCTCCGTG
ACTGTCTCAAGCACCGGTCAGCTGTATTCCCTCAGCACTCTTGATTGCAGTTTCAATCGCATAGAGACATCTAAAGGAATACTGCAACATTTTCCAAAGAGT
CTAGCCTTCTTCAATCTTACTAACAATTCTGTTGCTTGTATATGTGAACATCAGAAATTCCTGCAGTGGGTCAAGGAACAGAAGCAGTTCTTGGTGAATGTT
GAACAAATGACATGTGCAACACCTGTAGAGATGAATACCTCCTTAGTGTTGGATTTTAATAATTCTACCTGTTATATGTACAAGACAATCATCAGTGTGTCA
GTGGTCAGTGTGATTGTGGTATCCACTGTAGCATTTCTGATATACCACTTCTATTTTCACCTGATACTTATTGCTGGCTGTAAAAAGTACAGCAGAGGAGAA
AGCATCTATGATGCATTTGTGATCTACTCGAGTCAGAATGAGGACTGGGTGAGAAATGAGCTGGTAAAGAATTTAGAAGAAGGAGTGCCCCGCTTTCACCTC
TGCCTTCACTACAGAGACTTTATTCCTGGTGTAGCCATTGCTGCCAACATCATCCAGGAAGGCTTCCACAAGAGCCGGAAGGTTATTGTGGTAGTGTCTAGA
CACTTTATTCAGAGCCGTTGGTGTATCTTTGAATATGAGATTGCTCAAACATGGCAGTTTCTGAGCAGCCGCTCTGGCATCATCTTCATTGTCCTTGAGAAG
GTTGAGAAGTCCCTGCTGAGGCAGCAGGTGGAATTGTATCGCCTTCTTAGCAGAAACACCTACCTGGAATGGGAGGACAATCCTCTGGGGAGGCACATCTTC
TGGAGAAGACTTAAAAATGCCCTATTGGATGGAAAAGCCTCGAATCCTGAGCAAACAGCAGAGGAAGAACAAGAAACGGCAACTTGGACCTGA

[0548] EVIR-C2의 핵산 서열

[0549] 서열번호 69:

[0550] ATGGATTTTCAGGTCCAGATTTTCTCCTTCCTCCTCATTTCAGCCAGCGTCATTATGTCTCGGGGGGATATTGTCCTCACACAGACTCCCAGCTCCCTGCCT
GTGTCCGTCGGAGAGAAAGTGACCATGACATGCAAGTCTAGTCAGACACTGCTCTACTCTAACAATCAGAAGAACTACCTCGCATGGTATCAGCAGAAACCA
GGACAGAGCCCCAAGCTGCTCATCTCCTGGGCTTTCACCCGGAAATCCGGGGTGCCTGACCGCTTCACAGGTAGCGGCTCCGGAACTGATTTTACTCTGACC
ATTGGATCTGTGAAGGCAGAGGACCTCGCCGTCTACTATTGCCAGCAGTACAGTAATTATCCATGGACTTTTGGCGGAGGGACCAGGCTGGAAATCAAGAGA
GGTGGAGGAGGGTCCGGTGGAGGAGGGTCTGGTGGAGGAGGGAGTGGTGGAGGAGGGTCAGAGGTGCAGCTGCAGCAGTCTGGCCCCGAAGTGGTCAAAACT
GGAGCTTCAGTCAAAATCAGCTGTAAGGCATCTGGGTACAGCTTCACCGGCTACTTCATCAACTGGGTGAAGAAAAATTCAGGGAAGAGCCCTGAGTGGATC
GGCCACATTTCAAGCTCCTACGCCACAAGCACTTACAACCAGAAGTTCAAAAATAAGGCCGCTTTTACCGTGGACACATCTAGTTCAACCGCCTTCATGCAG

CTGAACTCCCTCACATCTGAAGATAGTGCTGTGTACTATTGTGTCAGGAGCGGCAACTACGAAGAATATGCTATGGATTACTGGGGGCAGGGGACCTCCGTG
ACTGTCTCAAGCACCGGTATGGAAGACAATAATATGTTACCTCAGTTCATCCATGGCATACTATCAACATCTCATTCTCTATTTACACGAAGTATCCAAGAG
CTTGATGAAGGGGCCACCACACCGTATGACTACGATGATGGTGAGCCTTGTCATAAAACCAGTGTGAAGCAAATTGGAGCTTGGATCCTGCCTCCACTCTAC
TCCCTGGTATTCATCTTTGGTTTTGTGGGCAACATGTTGGTCATTATAATTCTGATAGGCTGTAAAAAGCTGAAGAGCATGACTGATATCTATCTGCTCAAC
CTGGCCATCTCTGACCTGCTCTTCCTGCTCACATTACCATTCTGGGCTCACTATGCTGCAAATGAGTGGGTCTTTGGGAATATAATGTGTAAAGTATTCACA
GGGCTCTATCACATTGGTTATTTTGGTGGAATCTTTTTCATTATCCTCCTGACAATTGATAGGTACTTGGCTATTGTTCATGCTGTGTTTGCTTTAAAAGCC
AGGACAGTTACCTTTGGGGTGATAACAAGTGTAGTCACTTGGGTGGTGGCTGTGTTTGCCTCTCTACCAGGAATCATATTTACTAAATCCAAACAAGATGAT
CACCATTACACCTGTGGCCCTTATTTTACACAACTATGGAAGAATTTCCAAACAATAATGAGAAATATCTTGAGCCTGATCCTGCCTCTACTTGTCATGGTC
ATCTGCTACTCAGGAATTCTCCACACCCTGTTTCGCTGTAGGAATGAGAAGAAGAGGCACAGGGCTGTGAGGCTCATCTTTGCCATCATGATTGTCTACTTT
CTCTTCTGGACTCCATACAATATTGTTCTCTTCTTGACCACCTTCCAGGAATCCTTGGGAATGAGTAACTGTGTGATTGACAAGCACTTAGACCAGGCCATG
CAGGTGACAGAGACTCTTGGAATGACACACTGCTGCATTAATCCTGTCATTTATGCCTTTGTTGGAGAGAAGTTCCGAAGGTATCTCTCCATATTTTTCAGA
AAGCACATTGCTAAACGTCTCTGCAAACAGTGCCCAGTTTTCTATAGGGAGACAGCAGATCGAGTGAGCTCTACATTCACTCCTTCCACTGGGGAGCAAGAG
GTCTCGGTTGGGTTGTAA

[0551] EVIR-I의 핵산 서열

[0552] 서열번호 70:

[0553] ATGGATTTTCAGGTCCAGATTTTCTCCTTCCTCCTCATTTCAGCCAGCGTCATTATGTCTCGGGGGGATATTGTCCTCACACAGACTCCCAGCTCCCTGCCT
GTGTCCGTCGGAGAGAAAGTGACCATGACATGCAAGTCTAGTCAGACACTGCTCTACTCTAACAATCAGAAGAACTACCTCGCATGGTATCAGCAGAAACCA
GGACAGAGCCCCAAGCTGCTCATCTCCTGGGCTTTCACCCGGAAATCCGGGGTGCCTGACCGCTTCACAGGTAGCGGCTCCGGAACTGATTTTACTCTGACC
ATTGGATCTGTGAAGGCAGAGGACCTCGCCGTCTACTATTGCCAGCAGTACAGTAATTATCCATGGACTTTTGGCGGAGGGACCAGGCTGGAAATCAAGAGA
GGTGGAGGAGGGTCCGGTGGAGGAGGGTCTGGTGGAGGAGGGAGTGGTGGAGGAGGGTCAGAGGTGCAGCTGCAGCAGTCTGGCCCCGAAGTGGTCAAAACT
GGAGCTTCAGTCAAAATCAGCTGTAAGGCATCTGGGTACAGCTTCACCGGCTACTTCATCAACTGGGTGAAGAAAAATTCAGGGAAGAGCCCTGAGTGGATC
GGCCACATTTCAAGCTCCTACGCCACAAGCACTTACAACCAGAAGTTCAAAAATAAGGCCGCTTTTACCGTGGACACATCTAGTTCAACCGCCTTCATGCAG
CTGAACTCCCTCACATCTGAAGATAGTGCTGTGTACTATTGTGTCAGGAGCGGCAACTACGAAGAATATGCTATGGATTACTGGGGGCAGGGGACCTCCGTG
ACTGTCTCAAGCACCGGTAATGCACGGCTGGTAGAGTGCAGTGGCCGTGGCCACTGCCAATGCAACAGGTGCATATGTGACGAAGGCTACCAGCCACCGATG
TGTGAGGATTGTCCCAGCTGTGGCTCGCACTGCAGGGACAACCACACCTCTTGTGCCGAGTGCCTGAAGTTTGATAAGGGCCCTTTTGAGAAGAACTGTAGT
GTTCAGTGTGCTGGTATGACGCTGCAGACTATCCCTTTGAAGAAAAAGCCCTGCAAGGAGAGGGACTCGGAAGGCTGTTGGATAACTTACACTTTGCAGCAG
AAGGACGGAAGGAACATTTACAACATCCATGTGGAGGACAGTCTAGAGTGTGTGAAGGGCCCCAATGTGGCTGCCATCGTAGGGGGCACCGTGGTAGGTGTC
GTACTGATTGGTGTCCTCCTCCTGGTCATCTGGAAGGCCCTGACCCACCTGACTGACCTCAGGGAGTACAGGCGCTTTGAGAAGGAGAAACTCAAGTCCCAA
TGGAACAATGACAACCCCCTCTTCAAGAGTGCTACGACAACGGTCATGAACCCCAAGTTTGCTGAAAGCTAG

[0554] EVIR-C의 핵산 서열

[0555] 서열번호 71:

[0556] ATGGATTTTCAGGTCCAGATTTTCTCCTTCCTCCTCATTTCAGCCAGCGTCATTATGTCTCGGGGGGATATTGTCCTCACACAGACTCCCAGCTCCCTGCCT
GTGTCCGTCGGAGAGAAAGTGACCATGACATGCAAGTCTAGTCAGACACTGCTCTACTCTAACAATCAGAAGAACTACCTCGCATGGTATCAGCAGAAACCA
GGACAGAGCCCCAAGCTGCTCATCTCCTGGGCTTTCACCCGGAAATCCGGGGTGCCTGACCGCTTCACAGGTAGCGGCTCCGGAACTGATTTTACTCTGACC
ATTGGATCTGTGAAGGCAGAGGACCTCGCCGTCTACTATTGCCAGCAGTACAGTAATTATCCATGGACTTTTGGCGGAGGGACCAGGCTGGAAATCAAGAGA
GGTGGAGGAGGGTCCGGTGGAGGAGGGTCTGGTGGAGGAGGGAGTGGTGGAGGAGGGTCAGAGGTGCAGCTGCAGCAGTCTGGCCCCGAAGTGGTCAAAACT
GGAGCTTCAGTCAAAATCAGCTGTAAGGCATCTGGGTACAGCTTCACCGGCTACTTCATCAACTGGGTGAAGAAAAATTCAGGGAAGAGCCCTGAGTGGATC
GGCCACATTTCAAGCTCCTACGCCACAAGCACTTACAACCAGAAGTTCAAAAATAAGGCCGCTTTTACCGTGGACACATCTAGTTCAACCGCCTTCATGCAG
CTGAACTCCCTCACATCTGAAGATAGTGCTGTGTACTATTGTGTCAGGAGCGGCAACTACGAAGAATATGCTATGGATTACTGGGGGCAGGGGACCTCCGTG
ACTGTCTCAAGCACCGGTACTCAGAAGATGGCTTACTCATTCATTGAGCACACATTCCAGGTCCAGTACAAGAAGAAATCGGACAGCTGGGAGGACAGCAAG
ACAGAGAACCTAGATCGAGCCCATAGCATGGACCTCTCCCAGCTGGAGCCAGACACCTCATACTGCGCCAGGGTGAGGGTCAAGCCCATCTCTAACTACGAT
GGGATCTGGAGCAAGTGGAGCGAAGAGTACACTTGGAAGACTGACTGGGTGATGCCCACGCTGTGGATAGTCCTCATCCTGGTCTTTCTCATCCTCACCTTG
CTCCTGATCCTTCGCTTTGGCTGTGTCTCTGTATACAGGACGTACAGGAAGTGGAAGGAAAAGATCCCCAACCCCAGCAAGAGCCTCCTGTTCCAGGATGGA
GGTAAAGGTCTCTGGCCTCCTGGCAGCATGGCAGCCTTCGCCACTAAGAACCCCGCTCTCCAGGGGCCACAGAGCAGGCTTCTTGCTGAGCAACAGGGGGAG
TCATATGCACATTTGGAAGACAACAACGTGTCACCTCTCACTATAGAGGACCCTAATATAATTCGAGTTCCACCATCCGGGCCTGATACAACCCCAGCTGCC
TCATCCGAATCCACAGAGCAACTTCCCAATGTTCAAGTAGAGGGACCAACTCCTAACAGACCTAGGAAGCAATTACCCAGCTTTGACTTCAATGGGCCCTAC
CTGGGGCCTCCCCAATCCCACTCTCTGCCTGATCTCCCAGACCAGCTGGGTTCCCCCCAGGTGGGTGGGAGCCTGAAGCCAGCACTGCCAGGCTCCTTGGAG
TACATGTGTCTGCCCCCTGGAGGTCAAGCGCAACTGGTTCCATTGTCCCAGGTGATGGGGCAGGGCCAGGCTATGGATGTGCAGTGTGGGTCCAGCCTGGAG

ACCTCAGGGAGCCCTTCTGTGGAGCCAAAGGAGAACCCTCCAGTTGAGCTGAGCATGGAGGAACAGGAGGCACGGGACAACCCAGTGACTCTGCCCATAAGC
TCTGGGGGCCCTGAGGGCAGTATGATGGCCTCTGATTATGTCACTCCTGGAGATCCGGTGCTCACTCTGCCCACAGGGCCCCTGTCTACCTCTCTGGGCCCC
TCTCTAGGGTTGCCCTCAGCCCAAAGCCCCCGTCTCTGTCTTAAGCTGCCCAGGGTCCCCTCTGGAAGCCCAGCTCTAGGGCCACCAGGGTTTGAGGACTAT
GTGGAGCTGCCTCCAAGTGTGAGCCAGGCTGCCAAGTCCCCTCCAGGCCATCCTGCTCCTCCTGTGGCAAGCAGCCCCACAGTGATCCCAGGAGAGCCCAGG
GAGGAAGTGGGCCCAGCATCCCCACATCCCGAAGGCCTCCTTGTTCTTCAGCAGGTTGGGGACTACTGCTTCCTCCCTGGCCTGGGACCTGGCTCCCTCTCA
CCACACAGTAAGCCACCCTCTCCAAGTCTGTGTTCTGAGACTGAGGACCTAGTCCAGGACTTGTCTGTCAAAAAGTTTCCCTATCAGCCCATGCCCCAGGCG
CCAGCCATTCAGTTTTTCAAGTCCCTAAAGCATCAGGACTACCTGTCCCTGCCCCCTTGGGACAATAGCCAGTCTGGGAAGGTGTGCTGA

[0557] EVIR-C1의 핵산 서열

[0558] 서열번호 72:

[0559] ATGGATTTTCAGGTCCAGATTTTCTCCTTCCTCCTCATTTCAGCCAGCGTCATTATGTCTCGGGGGGATATTGTCCTCACACAGACTCCCAGCTCCCTGCCT
GTGTCCGTCGGAGAGAAAGTGACCATGACATGCAAGTCTAGTCAGACACTGCTCTACTCTAACAATCAGAAGAACTACCTCGCATGGTATCAGCAGAAACCA
GGACAGAGCCCCAAGCTGCTCATCTCCTGGGCTTTCACCCGGAAATCCGGGGTGCCTGACCGCTTCACAGGTAGCGGCTCCGGAACTGATTTTACTCTGACC
ATTGGATCTGTGAAGGCAGAGGACCTCGCCGTCTACTATTGCCAGCAGTACAGTAATTATCCATGGACTTTTGGCGGAGGGACCAGGCTGGAAATCAAGAGA
GGTGGAGGAGGGTCCGGTGGAGGAGGGTCTGGTGGAGGAGGGAGTGGTGGAGGAGGGTCAGAGGTGCAGCTGCAGCAGTCTGGCCCCGAAGTGGTCAAAACT
GGAGCTTCAGTCAAAATCAGCTGTAAGGCATCTGGGTACAGCTTCACCGGCTACTTCATCAACTGGGTGAAGAAAAATTCAGGGAAGAGCCCTGAGTGGATC
GGCCACATTTCAAGCTCCTACGCCACAAGCACTTACAACCAGAAGTTCAAAAATAAGGCCGCTTTTACCGTGGACACATCTAGTTCAACCGCCTTCATGCAG
CTGAACTCCCTCACATCTGAAGATAGTGCTGTGTACTATTGTGTCAGGAGCGGCAACTACGAAGAATATGCTATGGATTACTGGGGGCAGGGGACCTCCGTG
ACTGTCTCAAGCACCGGTACTCCATGCCAAAAGACTGCTGTAAGAGCCTTTGGGGCTGGACTCCTGCCCCCCCTGTATTCTCTAGTGTTCATCATTGGAGTG
GTGGGCAATGTCCTAGTGATTCTGGTGCTCATGCAGCATAGGAGGCTTCAAAGCATGACCAGCATCTACCTGTTCAACCTGGCTGTCTCTGATCTGGTCTTC
CTTTTCACTTTACCTTTCTGGATTGACTACAAGTTGAAAGACGACTGGATTTTTGGTGATGCCATGTGCAAGCTTCTCTCTGGGTTTTATTACCTGGGTTTA
TACAGTGAGATCTTCTTTATCATCCTGTTGACGATTGACAGATACCTGGCCATTGTCCATGCTGTGTTTGCCCTGAGGGCCCGAACTGTTACTTTTGGCATC
ATCACCAGTATTATCACCTGGGCCCTAGCCATCTTAGCTTCCATGCCTGCCTTATACTTTTTTAAGGCCCAGTGGGAGTTCACTCACCGTACCTGTAGCCCT
CATTTCCCCTACAAGAGCCTGAAGCAGTGGAAGAGGTTTCAAGCTCTAAAGCTAAACCTTCTTGGACTAATTTTGCCTCTGTTAGTCATGATAATCTGCTAT
GCAGGGATCATCAGAATTCTGCTCAGAAGACCCAGTGAGAAGAAGGTCAAAGCCGTGCGTCTGATATTTGCTATTACTCTTCTATTCTTCCTCCTCTGGACC
CCCTACAATCTGAGTGTATTTGTTTCTGCTTTCCAAGATGTTCTATTCACCAATCAGTGTGAGCAGAGTAAGCAACTGGACCTGGCCATGCAGGTGACTGAG
GTGATTGCCTACACCCACTGTTGTGTCAACCCAATCATTTATGTTTTTGTGGGTGAACGGTTCTGGAAGTACCTTCGGCAGCTGTTTCAAAGGCATGTGGCT
ATACCACTGGCAAAATGGCTGCCCTTCCTCTCTGTGGACCAACTAGAAAGGACCAGTTCTATATCTCCATCCACAGGAGAACATGAGCTCTCTGCTGGCTTC
TGA

[0560] EVIR-C5의 핵산 서열

[0561] 서열번호 73:

[0562] ATGGATTTTCAGGTCCAGATTTTCTCCTTCCTCCTCATTTCAGCCAGCGTCATTATGTCTCGGGGGGATATTGTCCTCACACAGACTCCCAGCTCCCTGCCT
GTGTCCGTCGGAGAGAAAGTGACCATGACATGCAAGTCTAGTCAGACACTGCTCTACTCTAACAATCAGAAGAACTACCTCGCATGGTATCAGCAGAAACCA
GGACAGAGCCCCAAGCTGCTCATCTCCTGGGCTTTCACCCGGAAATCCGGGGTGCCTGACCGCTTCACAGGTAGCGGCTCCGGAACTGATTTTACTCTGACC
ATTGGATCTGTGAAGGCAGAGGACCTCGCCGTCTACTATTGCCAGCAGTACAGTAATTATCCATGGACTTTTGGCGGAGGGACCAGGCTGGAAATCAAGAGA
GGTGGAGGAGGGTCCGGTGGAGGAGGGTCTGGTGGAGGAGGGAGTGGTGGAGGAGGGTCAGAGGTGCAGCTGCAGCAGTCTGGCCCCGAAGTGGTCAAAACT
GGAGCTTCAGTCAAAATCAGCTGTAAGGCATCTGGGTACAGCTTCACCGGCTACTTCATCAACTGGGTGAAGAAAAATTCAGGGAAGAGCCCTGAGTGGATC
GGCCACATTTCAAGCTCCTACGCCACAAGCACTTACAACCAGAAGTTCAAAAATAAGGCCGCTTTTACCGTGGACACATCTAGTTCAACCGCCTTCATGCAG
CTGAACTCCCTCACATCTGAAGATAGTGCTGTGTACTATTGTGTCAGGAGCGGCAACTACGAAGAATATGCTATGGATTACTGGGGGCAGGGGACCTCCGTG
ACTGTCTCAAGCACCGGTATGTCAGCACCCTGCCAAAAAATCAATGTGAAACAAATTGCGGCTCAGCTCCTGCCCCCACTCTACTCCCTGGTATTCATCTTT
GGTTTTGTGGGTAACATGATGGTCTTCCTCATCTTGATAAGCTGCAAAAAGCTGAAGAGCGTGACTGATATCTACCTGCTCAACCTGGCCATCTCTGACCTG
CTCTTCCTGCTCACACTACCATTCTGGGCTCACTATGCTGCAAATGAGTGGGTCTTTGGGAACATAATGTGTAAAGTATTCACAGGGCTCTATCACATTGGT
TATTTTGGTGGAATCTTCTTCATTATCCTCCTGACAATTGATAGGTACTTGGCTATTGTCCATGCTGTGTTTGCTTTAAAAGTCAGAACGGTCAACTTTGGG
GTGATAACAAGTGTAGTCACTTGGGCGGTGGCTGTGTTTGCCTCTCTCCCAGAAATAATCTTTACCAGATCTCAGAAAGAAGGTTTTCATTATACATGCAGT
CCTCATTTTCCACACACTCAGTATCATTTCTGGAAGAGTTTCCAAACATTAAAGATGGTCATCTTGAGCCTGATCCTGCCTCTACTTGTCATGGTCATCTGC
TACTCAGGAATTCTCCACACCCTGTTTCGCTGTAGGAATGAGAAGAAGAGGCACAGGGCTGTGAGGCTCATCTTTGCCATCATGATTGTCTACTTTCTCTTC
TGGACTCCCTACAACATTGTCCTCCTCCTGACCACCTTCCAGGAATTCTTTGGACTGAATAACTGCAGTAGTTCTAATAGACTAGACCAGGCCATGCAGGCA
ACAGAGACTCTTGGAATGACACACTGCTGCCTAAACCCTGTCATCTATGCCTTTGTTGGAGAGAAGTTCCGGAGTTATCTCTCAGTGTTCTTCCGAAAACAC
ATTGTCAAACGCTTTTGCAAACGGTGTTCAATTTTCCAGCAAGACAATCCTGATCGTGCAAGCTCAGTCTATACCCGATCCACAGGAGAACATGAAGTTTCT

ACTGGTTTATGA

[0563] EVIR-CX의 핵산 서열

[0564] 서열번호 74:

[0565] ATGGATTTTCAGGTCCAGATTTTCTCCTTCCTCCTCATTTCAGCCAGCGTCATTATGTCTCGGGGGGATATTGTCCTCACACAGACTCCCAGCTCCCTGCCT
GTGTCCGTCGGAGAGAAAGTGACCATGACATGCAAGTCTAGTCAGACACTGCTCTACTCTAACAATCAGAAGAACTACCTCGCATGGTATCAGCAGAAACCA
GGACAGAGCCCCAAGCTGCTCATCTCCTGGGCTTTCACCCGGAAATCCGGGGTGCCTGACCGCTTCACAGGTAGCGGCTCCGGAACTGATTTTACTCTGACC
ATTGGATCTGTGAAGGCAGAGGACCTCGCCGTCTACTATTGCCAGCAGTACAGTAATTATCCATGGACTTTTGGCGGAGGGACCAGGCTGGAAATCAAGAGA
GGTGGAGGAGGGTCCGGTGGAGGAGGGTCTGGTGGAGGAGGGAGTGGTGGAGGAGGGTCAGAGGTGCAGCTGCAGCAGTCTGGCCCCGAAGTGGTCAAAACT
GGAGCTTCAGTCAAAATCAGCTGTAAGGCATCTGGGTACAGCTTCACCGGCTACTTCATCAACTGGGTGAAGAAAAATTCAGGGAAGAGCCCTGAGTGGATC
GGCCACATTTCAAGCTCCTACGCCACAAGCACTTACAACCAGAAGTTCAAAAATAAGGCCGCTTTTACCGTGGACACATCTAGTTCAACCGCCTTCATGCAG
CTGAACTCCCTCACATCTGAAGATAGTGCTGTGTACTATTGTGTCAGGAGCGGCAACTACGAAGAATATGCTATGGATTACTGGGGGCAGGGGACCTCCGTG
ACTGTCTCAAGCACCGGGTTCCGGGATGAAAACGTCCATTTCAATAGGATCTTCCTGCCCACCATCTACTTCATCATCTTCTTGACTGGCATAGTCGGCAAT
GGATTGGTGATCCTGGTCATGGGTTACCAGAAGAAGCTAAGGAGCATGACGGACAAGTACCGGCTGCACCTGTCAGTGGCTGACCTCCTCTTTGTCATCACA
CTCCCCTTCTGGGCAGTTGATGCCATGGCTGACTGGTACTTTGGGAAATTTTTGTGTAAGGCTGTCCATATCATCTACACTGTCAACCTCTACAGCAGCGTT
CTCATCCTGGCCTTCATCAGCCTGGACCGGTACCTCGCTATTGTCCACGCCACCAACAGTCAGAGGCCAAGGAAACTGCTGGCTGAAAAGGCAGTCTATGTG
GGCGTCTGGATCCCAGCCCTCCTCCTGACTATACCTGACTTCATCTTTGCCGACGTCAGCCAGGGGGACATCAGTCAGGGGGATGACAGGTACATCTGTGAC
CGCCTTTACCCCGATAGCCTGTGGATGGTGGTGTTTCAATTCCAGCATATAATGGTGGGTCTCGTCCTGCCCGGCATCGTCATCCTCTCCTGTTACTGCATC
ATCATCTCTAAGCTGTCACACTCCAAGGGCCACCAGAAGCGCAAGGCCCTCAAGACGACAGTCATCCTCATCCTAGCTTTCTTTGCCTGCTGGCTGCCATAT
TATGTGGGGATCAGCATCGACTCCTTCATCCTTTTGGGGGTCATCAAGCAAGGATGTGACTTCGAGAGCATCGTGCACAAGTGGATCTCCATCACAGAGGCC
CTCGCCTTCTTCCACTGTTGCCTGAACCCCATCCTCTATGCCTTCCTCGGGGCCAAGTTCAAAAGCTCTGCCCAGCATGCACTCAACTCCATGAGCAGAGGC
TCCAGCCTCAAGATCCTTTCCAAAGGAAAGCGGGGTGGACACTCTTCCGTCTCCACGGAGTCAGAATCCTCCAGTTTTCACTCCAGCTAA

[0566] EVIR-S의 핵산 서열

[0567] 서열번호 75:

[0568] ATGGATTTTCAGGTCCAGATTTTCTCCTTCCTCCTCATTTCAGCCAGCGTCATTATGTCTCGGGGGGATATTGTCCTCACACAGACTCCCAGCTCCCTGCCT
GTGTCCGTCGGAGAGAAAGTGACCATGACATGCAAGTCTAGTCAGACACTGCTCTACTCTAACAATCAGAAGAACTACCTCGCATGGTATCAGCAGAAACCA
GGACAGAGCCCCAAGCTGCTCATCTCCTGGGCTTTCACCCGGAAATCCGGGGTGCCTGACCGCTTCACAGGTAGCGGCTCCGGAACTGATTTTACTCTGACC
ATTGGATCTGTGAAGGCAGAGGACCTCGCCGTCTACTATTGCCAGCAGTACAGTAATTATCCATGGACTTTTGGCGGAGGGACCAGGCTGGAAATCAAGAGA
GGTGGAGGAGGGTCCGGTGGAGGAGGGTCTGGTGGAGGAGGGAGTGGTGGAGGAGGGTCAGAGGTGCAGCTGCAGCAGTCTGGCCCCGAAGTGGTCAAAACT
GGAGCTTCAGTCAAAATCAGCTGTAAGGCATCTGGGTACAGCTTCACCGGCTACTTCATCAACTGGGTGAAGAAAAATTCAGGGAAGAGCCCTGAGTGGATC
GGCCACATTTCAAGCTCCTACGCCACAAGCACTTACAACCAGAAGTTCAAAAATAAGGCCGCTTTTACCGTGGACACATCTAGTTCAACCGCCTTCATGCAG
CTGAACTCCCTCACATCTGAAGATAGTGCTGTGTACTATTGTGTCAGGAGCGGCAACTACGAAGAATATGCTATGGATTACTGGGGGCAGGGGACCTCCGTG
ACTGTCTCAAGCACCGGTATTGCCACCACTGACCCTACTGCCCCAGGTACAGGAGGGACAGCTGTTGGGATGCTGAGCACAGACTCTGCCACACAGTGGAGT
CTAACCTCAGTAGAGACCGTCCAACCAGCATCCACAGAGGTAGAGACCTCGCAGCCAGCACCCATGGAGGCAGAGACCTCGCAGCCAGCACCCATGGAGGCA
GAGACCTCGCAGCCAGCACCCATGGAGGCAGACACCTCAAAGCCAGCACCCACGGAGGCAGAGACCTCAAAGCCAGCACCCACGGAGGCAGAGACCTCTCAG
CCAGCACCCAACGAGGCAGAGACCTCAAAACCAGCACCCACGGAGGCAGAGACCTCAAAACCAGCACCCACGGAGGCAGAGACCACCCAGCTTCCCAGGATT
CAGGCTGTAAAAACTCTGTTTACAACGTCTGCAGCCACCGAAGTCCCTTCCACAGAACCTACCACCATGGAGACGGCGTCCACAGAGTCTAACGAGTCTACC
ATCTTCCTTGGGCCATCCGTGACTCACTTACCTGACAGCGGCCTGAAGAAAGGGCTGATTGTGACCCCTGGGAATTCACCTGCCCCAACCCTGCCAGGGAGT
TCAGATCTCATCCCGGTGAAGCAATGTCTGCTGATTATCCTCATCTTGGCTTCTCTGGCCACCATCTTCCTCGTGTGCACAGTGGTGCTGGCGGTCCGTCTG
TCCCGTAAGACCCACATGTACCCAGTGCGGAACTACTCCCCCACGGAGATGATCTGCATCTCGTCCCTGCTACCTGAGGGGGGAGACGGGGCCCCTGTCACA
GCCAATGGGGGCCTGCCCAAGGTCCAGGACCTGAAGACAGAGCCCAGTGGGGACCGGGATGGGGACGACCTCACCCTGCACAGCTTCCTCCCTTAG

[0569] 항-HER2 scFv 트라스투주맵의 핵산 서열

[0570] 서열번호 76:

[0571] GATATTCAGATGACCCAGTCCCCCAGCTCCCTGTCAGCAAGCGTGGGCGACCGAGTCACTATCACCTGCCGAGCTAGCCAGGATGTGAACACCGCAGTCGCC
TGGTACCAGCAGAAGCCAGGGAAAGCACCCAAGCTGCTCATCTACTCCGCCTCTTTCCTGTATTCAGGAGTGCCAAGCAGGTTTAGTGGCTCAAGAAGCGGA
ACTGACTTCACACTGACTATCTCTAGTCTCCAGCCCGAGGATTTTGCAACCTACTATTGCCAGCAGCACTATACCACACCCCCTACCTTCGGTCAGGGCACA
AAAGTGGAAATTAAGCGGACCGGCTCCACATCTGGAAGTGGGAAGCCCGGTTCCGGCGAGGGATCTGAAGTGCAGCTGGTCGAGTCCGGAGGAGGACTCGTG
CAGCCTGGTGGCAGTCTGAGGCTCTCATGTGCCGCTAGCGGCTTCAACATCAAAGACACATACATTCATTGGGTGCGCCAGGCTCCTGGGAAGGGTCTGGAA

TGGGTCGCACGAATCTATCCAACTAATGGGTACACCCGATATGCTGACTCTGTGAAAGGCAGGTTCACAATTTCCGCCGATACATCTAAGAACACTGCTTAC
CTGCAGATGAATAGTCTCAGAGCTGAGGATACTGCAGTCTACTATTGTAGCCGGTGGGGAGGGGATGGCTTCTATGCTATGGATGTCTGGGGGCAGGGGACT
CTGGTGACTGTCTCAAGTGGTACCGGTACGCGTG

[0572] 항-HER2 scFv 퍼투주맵의 핵산 서열

[0573] 서열번호 77:

[0574] GATATTCAGATGACCCAGAGCCCAAGCTCCCTGTCAGCTAGCGTGGGCGACCGAGTCACCATCACATGCAAAGCCAGTCAGGATGTGTCAATTGGCGTCGCT
TGGTACCAGCAGAAGCCCGGAAAAGCTCCTAAGCTGCTCATCTATTCCGCATCTTACAGGTACACAGGCGTGCCCTCTCGCTTCAGTGGTTCAGGCAGCGGA
ACTGACTTTACTCTGACCATTTCTAGTCTCCAGCCTGAGGATTTCGCAACCTACTATTGTCAGCAGTACTATATCTACCCATATACCTTTGGGCAGGGTACA
AAAGTGGAAATTAAGAGAACAGTCGCAGCTCCAGGAGGAGGAGGTAGCGGAGGAGGGGGTTCCGGCGGAGGGGGTTCTGGCGGAGGGGGTAGTGAGGTGCAG
CTGGTCGAAAGCGGAGGAGGACTCGTGCAGCCTGGTGGCAGCCTGAGACTCTCCTGCGCAGCCTCTGGCTTCACCTTCACCGACTACACCATGGATTGGGTG
CGGCAGGCACCAGGAAAGGGACTGGAGTGGGTGGCAGACGTCAACCCCAATTCCGGAGGGTCTATCTACAACCAGAGGTTCAAAGGAAGGTTCACCCTGAGT
GTGGATCGATCAAAGAACACCCTGTATCTCCAGATGAATTCCCTGAGGGCCGAAGATACAGCCGTCTATTATTGTGCAAGAAACCTGGGTCCATCATTTTAT
TTTGACTATTGG

[0575] 항-HER2 scFv FRP5의 핵산 서열

[0576] 서열번호 78:

[0577] CAGGTCCAGCTCCAGCAGTCAGGTCCAGAACTCAAGAAGCCAGGGGAAACAGTCAAAATCTCATGTAAAGCCTCAGGATACCCATTCACTAACTATGGGATG
AATTGGGTGAAGCAGGCACCTGGCCAGGGACTGAAATGGATGGGTTGGATCAACACTAGCACCGGGGAGTCCACATTCGCCGACGATTTTAAGGGCCGGTTC
GACTTTTCTCTCGAAACCAGTGCAAATACAGCCTATCTGCAGATTAACAATCTCAAATCCGAGGATATGGCCACCTACTTCTGCGCTCGCTGGGAAGTGTAC
CACGGATATGTCCCATACTGGGGGCAGGGTACCACAGTGACAGTCAGCTCCGGAGGAGGAGGTTCAGGAGGAGGAGGTAGCGGAGGAGGAGGTTCCGACATC
CAGCTGACACAGTCTCATAAGTTTCTCTCCACTTCTGTGGGCGACAGGGTCTCTATTACCTGTAAAGCTAGTCAGGATGTGTATAACGCCGTCGCTTGGTAC
CAGCAGAAGCCCGGCCAGAGCCCTAAACTGCTCATCTATAGCGCCTCTAGTAGGTACACTGGAGTGCCAAGCAGATTCACCGGCAGTGGATCAGGGCCCGAC
TTCACCTTCACCATTTCAAGCGTGCAGGCTGAGGATCTGGCAGTCTACTTTTGCCAGCAGCATTTTCGCACCCCTTTCACCTTTGGAAGCGGGACTAAACTG
GAGATTAAGAGGA

[0578] dLNGFR로부터 유래된 힌지 도메인의 아미노산 서열

[0579] 서열번호 79:

[0580] LLGVSLGGAKEACPTGLYTHSGECCKACNLGEGVAQPCGANQTVCEPCLDSVTFSDVVSATEPCKPCTECVGLQSMSAPCVEADDAVCRCAYGYYQDETTGR
CEACRVCEAGSGLVFSCQDKQNTVCEECPDGTYSDEANHVDPCLPCTVCEDTERQLRECTRWADAECEEIPGRWITRSTPPEGSDSTAPSTQEPEAPPEQDL
IASTVAGVVTTVMGSSQPVVTRGTTDN

[0581] dLNGFR로부터 유래된 막관통 도메인의 아미노산 서열

[0582] 서열번호 80: LIPVYCSILAAVVVGLVAYIAF

[0583] dLNGFR로부터 유래된 세포내 도메인의 아미노산 서열

[0584] 서열번호 81: KRWNRGIL

[0585] FcɣRIIIA로부터 유래된 힌지 도메인의 아미노산 서열

[0586] 서열번호 82: HENSELLIPKATHNDSGSYFCRGLIGHNNKSSASFRISLGDPGSPSMFPP

[0587] FcɣRIIIA로부터 유래된 막관통 도메인의 아미노산 서열

[0588] 서열번호 83: WHQITFCLLIGLLFAIDTVLYF

[0589] FcɣRIIIA로부터 유래된 세포내 도메인의 아미노산 서열

[0590] 서열번호 84: SVRRGLQSPVADYEEPKIQWSKEPQDKTRVD

[0591] FLT3로부터 유래된 힌지 도메인의 아미노산 서열

[0592] 서열번호 85: PGPFPFIQDN

[0593] FLT3로부터 유래된 막관통 도메인의 아미노산 서열

[0594] 서열번호 86: ISFYATIGLCLPFIVVLIVLIC

[0595] FLT3로부터 유래된 세포내 도메인의 아미노산 서열

[0596] 서열번호 87:

[0597] HKYKKQFRYESQLQMIQVTGPLDNEYFYVDFRDYEYDLKWEFPRENLEFGKVLGSGAFGRVMNATAYGISKTGVSIQVAVKMLKEKADSCEKEALMSELKMM
THLGHHDNIVNLLGACTLSGPVYLIFEYCCYGDLLNYLRSKREKFHRTWTEIFKEHNFSFYPTFQAHSNSSMPGSREVQLHPPLDQLSGFNGNLIHSEDEIE
YENQKRLAEEEEEDLNVLTFEDLLCFAYQVAKGMEFLEFKSCVHRDLAARNVLVTHGKVVKICDFGLARDILSDSSYVVRGNARLPVKWMAPESLFEGIYTI
KSDVWSYGILLWEIFSLGVNPYPGIPVDANFYKLIQSGFKMEQPFYATEGIYFVMQSCWAFDSRKRPSFPNLTSFLGCQLAEAEEAMYQNMGGNVPEHPSIY
QNRRPLSREAGSEPPSPQAQVKIHGERS

[0598] TLR4로부터 유래된 힌지 도메인의 아미노산 서열

[0599] 서열번호 88:

[0600] QLYSLSTLDCSFNRIETSKGILQHFPKSLAFFNLTNNSVACICEHQKFLQWVKEQKQFLVNVEQMTCATPVEMNTSLVLDFNNSTCYMYKTIISVSVVS

[0601] TLR4로부터 유래된 막관통 도메인의 아미노산 서열

[0602] 서열번호 89: VIVVSTVAFLIYHFYFHLILI

[0603] TLR4로부터 유래된 세포내 도메인의 아미노산 서열

[0604] 서열번호 90:

[0605] AGCKKYSRGESIYDAFVIYSSQNEDWVRNELVKNLEEGVPRFHLCLHYRDFIPGVAIAANIIQEGFHKSRKVIVVVSRHFIQSRWCIFEYEIAQTWQFLSSR
SGIIFIVLEKVEKSLLRQQVELYRLLSRNTYLEWEDNPLGRHIFWRRLKNALLDGKASNPEQTAEEEQETATWT

[0606] CCR2로부터 유래된 힌지 도메인의 아미노산 서열

[0607] 서열번호 91: MEDNNMLPQFIHGILSTSHSLFTRSIQELDEGATTPYDYDDGEPCHKTSVKQIGA

[0608] ITGB2로부터 유래된 힌지 도메인의 아미노산 서열

[0609] 서열번호 92:

[0610] NARLVECSGRGHCQCNRCICDEGYQPPMCEDCPSCGSHCRDNHTSCAECLKFDKGPFEKNCSVQCAGMTLQTIPLKKKPCKERDSEGCWITYTLQQKDGRNI
YNIHVEDSLECVKGPN

[0611] ITGB2로부터 유래된 막관통 도메인의 아미노산 서열

[0612] 서열번호 93: VAAIVGGTVVGVVLIGVLLLVIW

[0613] ITGB2로부터 유래된 세포내 도메인의 아미노산 서열

[0614] 서열번호 94: KALTHLTDLREYRRFEKEKLKSQWNNDNPLFKSATTTVMNPKFAES

[0615] CSF2RB로부터 유래된 힌지 도메인의 아미노산 서열

[0616] 서열번호 95:

[0617] TQKMAYSFIEHTFQVQYKKKSDSWEDSKTENLDRAHSMDLSQLEPDTSYCARVRVKPISNYDGIWSKWSEEYTWKTDW

[0618] CSF2RB로부터 유래된 막관통 도메인의 아미노산 서열

[0619] 서열번호 96: VMPTLWIVLILVFLILTLLLIL

[0620] CSF2RB로부터 유래된 세포내 도메인의 아미노산 서열

[0621] 서열번호 97:

[0622] RFGCVSVYRTYRKWKEKIPNPSKSLLFQDGGKGLWPPGSMAAFATKNPALQGPQSRLLAEQQGESYAHLEDNNVSPLTIEDPNIIRVPPSGPDTTPAASSES
TEQLPNVQVEGPTPNRPRKQLPSFDFNGPYLGPPQSHSLPDLPDQLGSPQVGGSLKPALPGSLEYMCLPPGGQAQLVPLSQVMGQGQAMDVQCGSSLETSGS
PSVEPKENPPVELSMEEQEARDNPVTLPISSGGPEGSMMASDYVTPGDPVLTLPTGPLSTSLGPSLGLPSAQSPRLCLKLPRVPSGSPALGPPGFEDYVELP
PSVSQAAKSPPGHPAPPVASSPTVIPGEPREEVGPASPHPEGLLVLQQVGDYCFLPGLGPGSLSPHSKPPSPSLCSETEDLVQDLSVKKFPYQPMPQAPAIQ
FFKSLKHQDYLSLPPWDNSQSGKVC

[0623] CCR1로부터 유래된 힌지 도메인의 아미노산 서열

[0624] 서열번호 98: TPCQKTAVRAFGA

[0625] CCR5로부터 유래된 힌지 도메인의 아미노산 서열

[0626] 서열번호 99: MSAPCQKINVKQIAA

[0627] CXCR4로부터 유래된 힌지 도메인의 아미노산 서열

[0628] 서열번호 100: FRDENVHFNR

[0629] SELPLG로부터 유래된 힌지 도메인의 아미노산 서열

[0630] 서열번호 101:

[0631] IATTDPTAPGTGGTAVGMLSTDSATQWSLTSVETVQPASTEVETSQPAPMEAETSQPAPMEAETSQPAPMEADTSKPAPTEAETSKPAPTEAETSQPAPNEAETSKPAPTEAETSKPAPTEAETTQLPRIQAVKTLFTTSAATEVPSTEPTTMETASTESNESTIFLGPSVTHLPDSGLKKGLIVTPGNSPAPTLPGSSDLIPVKQC

[0632] SELPLG로부터 유래된 막관통 도메인의 아미노산 서열

[0633] 서열번호 102: LLIILILASLATIFLVCTVVL

[0634] SELPLG로부터 유래된 세포내 도메인의 아미노산 서열

[0635] 서열번호 103:

[0636] AVRLSRKTHMYPVRNYSPTEMICISSLLPEGGDGAPVTANGGLPKVQDLKTEPSGDRDGDDLTLHSFLP

[0637] DNA 조작을 촉진하는 펩티드의 아미노산 서열

[0638] 서열번호 104: TG

[0639] IgK 도메인의 핵산 서열(FRP5 및 트라스투주맵을 위해)

[0640] 서열번호 105:

[0641] ATGGATTTTCAGGTGCAGATTTTCTCTTTCCTCCTCATTTCCGCCTCAGTGATTATGTCAAGGGGG

[0642] IgK 도메인의 핵산 서열(퍼투주맵을 위해)

[0643] 서열번호 106:

[0644] ATGGATTTTCAGGTGCAGATTTTCTCCTTTCTCCTCATTTCAGCCAGCGTGATTATGTCTCGGGGG

[0645] 유전자 조작을 촉진하는 펩티드의 핵산 서열

[0646] 서열번호 107: ACCGGT

[0647] DNA 조작을 촉진하는 펩티드의 핵산 서열

[0648] 서열번호 108: ACCGGG

[0649] IgK 도메인의 핵산 서열(EVIR-N1을 위해)

[0650] 서열번호 109:

[0651] ATGGACTTCCAGGTGCAGATCTTCAGCTTCCTGCTGATCTCCGCCAGCGTGATCATGAGCAGAGGC

[0652] IgK 도메인의 핵산 서열(EVIR-N2를 위해)

[0653] 서열번호 110:

[0654] ATGGATTTTCAGGTGCAGATCTTCAGCTTCCTGCTGATCTCCGCCAGCGTGATCATGAGCAGAGGC

[0655] 항-TYRP1 scFv TA99의 핵산 서열

[0656] 서열번호 111:

[0657] GACATCCAGATGAGCCAGAGCCCTGCCAGCCTGTCTGCCTCTGTGGGCGAGACAGTGACCATCACCTGTAGAGCCAGCGGCAACATCTACAACTACCTGGCC
TGGTATCAGCAGAAGCAGGGCAAGAGCCCCCATCTGCTGGTGTACGACGCCAAGACACTGGCCGACGGCGTGCCCTCTAGATTCTCTGGCAGCGGCTCCGGC
ACCCAGTACAGCCTGAAGATCAGCTCCCTGCAGACCGAGGACTCCGGCAACTACTACTGCCAGCACTTCTGGTCCCTGCCCTTCACCTTCGGCAGCGGCACC
AAGCTGGAAATCAAGAGAGGCGGCGGAGGCTCTGGCGGAGGCGGATCTGGGGGCGGAGGAAGTGGCGGGGGAGGATCTGAAGTGCAGCTGCAGCAGTCTGGC
GCTGAGCTCGTGCGACCTGGCGCTCTCGTGAAGCTGAGCTGCAAGACCAGCGGCTTCAATATCAAGGACTACTTCCTGCACTGGGTGCGACAGAGGCCTGAC
CAGGGCCTGGAATGGATCGGCTGGATCAACCCCGACAACGGCAACACCGTGTACGACCCTAAGTTCCAGGGCACCGCCAGCCTGACAGCCGACACAAGCTCC
AACACAGTGTACCTGCAGCTGAGCGGCCTGACCTCCGAGGATACCGCCGTGTACTTCTGCACCAGAAGAGACTACACCTACGAGAAGGCCGCCCTGGACTAC
TGGGGCCAGGGAACAACCGTGACCGTGTCC

[0658] 항-GD2 scFv 14G2a의 핵산 서열

[0659] 서열번호 112:

[0660] GAAGTTCAGCTGCTGCAGAGCGGACCCGAACTGGAAAAACCTGGCGCCTCCGTGATGATCAGCTGCAAGGCCTCTGGCAGCTCCTTCACCGGCTACAACATG
AACTGGGTCCGACAGAACATCGGCAAGAGCCTGGAATGGATCGGCGCCATCGATCCTTACTACGGCGGCACCAGCTACAACCAGAAGTTCAAGGGCAGAGCC
ACACTGACCGTGGACAAGAGCAGCAGCACAGCCTACATGCATCTGAAGTCCCTGACCAGCGAGGACAGCGCCGTGTACTACTGTGTGTCCGGCATGGAATAC
TGGGGCCAGGGCACAAGCGTGACAGTCTCTTCTGGCGGCGGTGGATCTGGCGGAGGCGGAAGTGGTGGCGGCGGATCTGATGTGGTCATGACACAGACCCCT
CTGAGCCTGCCTGTGTCTCTGGGAGATCAGGCCAGCATCAGCTGTAGAAGCAGCCAGAGCCTGGTGCACAGAAACGGCAACACCTACCTGCACTGGTATCTG
CAGAAGCCCGGCCAGTCTCCTAAGCTGCTGATCCACAAGGTGTCCAACAGATTCAGCGGCGTGCCCGACAGATTCTCTGGCTCTGGAAGCGGCACCGACTTC
ACCCTGAAGATTAGCAGAGTGGAAGCCGAGGACCTGGGCGTGTACTTCTGTAGCCAGAGCACACACGTGCCACCTCTGACATTTGGCGCTGGCACCAAGCTG
GAACTG

[0661] TA99-계 항-TYRP1 scFv의 아미노산 서열

[0662] 서열번호 113:

[0663] DIQMSQSPASLSASVGETVTITCRASGNIYNYLAWYQQKQGKSPHLLVYDAKTLADGVPSRFSGSGSGTQYSLKISSLQTEDSGNYYCQHFWSLPFTFGSGT
KLEIKRGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLQQSGAELVRPGALVKLSCKTSGFNIKDYFLHWVRQRPDQGLEWIGWINPDNGNTVYDPKFQGTASLTADTSS
NTVYLQLSGLTSEDTAVYFCTRRDYTYEKAALDYWGQGTTVTVS

[0664] 14G2a-계 항-GD2 scFv의 아미노산 서열

[0665] 서열번호 114:

[0666] EVQLLQSGPELEKPGASVMISCKASGSSFTGYNMNWVRQNIGKSLEWIGAIDPYYGGTSYNQKFKGRATLTVDKSSSTAYMHLKSLTSEDSAVYYCVSGMEY
WGQGTSVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDVVMTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSLVHRNGNTYLHWYLQKPGQSPKLLIHKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDF
TLKISRVEAEDLGVYFCSQSTHVPPLTFGAGTKLEL

[0667] Cxcl9_Fw_XmaI의 핵산 서열

[0668] 서열번호 115: AAAAACCCGGGTCACTCCAACACAGTGACTC

[0669] Cxcl9_Rv_SalI/NheI의 핵산 서열

[0670] 서열번호 116: AAAAAGTCGACGCTAGCCAGGGTGCTTGTTGGTAAAGT

[0671] Cxcl9의 핵산 서열

[0672] 서열번호 117:

[0673] tcactccaacacagtgactcaatagaactcagctctgccatgaagtccgctgttcttttcctcttgggcatcatcttcctggagcagtgtggagttcgagga
accctagtgataaggaatgcacgatgctcctgcatcagcaccagccgaggcacgatccactacaaatccctcaaagacctcaaacagtttgccccaagcccc
aattgcaacaaaactgaaatcattgctacactgaagaacggagatcaaacctgcctagatccggactcggcaaatgtgaagaagctgatgaaagaatgggaa
aagaagatcagccaaaagaaaaagcaaaagaggggaaaaaacatcaaaagaacatgaaaaacagaaaacccaaaacaccccaaagtcgtcgtcgttcaagg
aagactacataagagaccattactttaccaacaagcaccctg

[0674] GM-CSF_Fw_XmaI의 핵산 서열

[0675] 서열번호 118: AAAAACCCGGGCAGAGAGAAAGGCTAAGGTCC

[0676] GM-CSF_Rv_SalI/NheI의 핵산 서열

[0677] 서열번호 119: AAAAAGTCGACGCTAGCAGTCTGAGAAGCTGGATT

[0678] GM-CSF의 핵산 서열

[0679] 서열번호 120:

[0680] CAGAGAGAAAGGCTAAGGTCCTGAGGAGGATGTGGCTGCAGAATTTACTTTTCCTGGGCATTGTGGTCTACAGCCTCTCAGCACCCACCCGCTCACCCATCA
CTGTCACCCGGCCTTGGAAGCATGTAGAGGCCATCAAAGAAGCCCTGAACCTCCTGGATGACATGCCTGTCACGTTGAATGAAGAGGTAGAAGTCGTCTCTA
ACGAGTTCTCCTTCAAGAAGCTAACATGTGTGCAGACCCGCCTGAAGATATTCGAGCAGGGTCTACGGGGCAATTTCACCAAACTCAAGGGCGCCTTGAACA
TGACAGCCAGCTACTACCAGACATACTGCCCCCCAACTCCGGAAACGGACTGTGAAACACAAGTTACCACCTATGCGGATTTCATAGACAGCCTTAAAACCT
TTCTGACTGATATCCCCTTTGAATGCAAAAAACCAGGCCAAAAATGAGGAAGCCCAGGCCAGCTCTGAATCCAGCTTCTCAGACT

[0681] IFNγ_Fw_XmaI의 핵산 서열

[0682] 서열번호 121: AAAAACCCGGGAGTTCTGGGCTTCTCCTCCT

[0683] IFNγ_Rv_SalI/NheI의 핵산 서열

[0684] 서열번호 122: AAAAAGTCGACGCTAGCGACAATCTCTTCCCCACCCC

[0685] IFNγ의 핵산 서열

[0686] 서열번호 123:

[0687] AGTTCTGGGCTTCTCCTCCTGCGGCCTAGCTCTGAGACAATGAACGCTACACACTGCATCTTGGCTTTGCAGCTCTTCCTCATGGCTGTTTCTGGCTGTTAC
TGCCACGGCACAGTCATTGAAAGCCTAGAAAGTCTGAATAACTATTTTAACTCAAGTGGCATAGATGTGGAAGAAAAGAGTCTCTTCTTGGATATCTGGAGG
AACTGGCAAAAGGATGGTGACATGAAAATCCTGCAGAGCCAGATTATCTCTTTCTACCTCAGACTCTTTGAAGTCTTGAAAGACAATCAGGCCATCAGCAAC
AACATAAGCGTCATTGAATCACACCTGATTACTACCTTCTTCAGCAACAGCAAGGCGAAAAAGGATGCATTCATGAGTATTGCCAAGTTTGAGGTCAACAAC
CCACAGGTCCAGCGCCAAGCATTCAATGAGCTCATCCGAGTGGTCCACCAGCTGTTGCCGGAATCCAGCCTCAGGAAGCGGAAAAGGAGTCGCTGCTGATTC
GGGGTGGGGAAGAGATTGTC

[0688] LIN28_Fw_BamHI의 핵산 서열

[0689] 서열번호 124: AAAAAGGATCCCTTTGCCTCCGGACTTCTCTGG

[0690] LIN28_Rv_SalI의 핵산 서열

[0691] 서열번호 125: AAAAAGTCGACAAAGACAGGGTGACACTGGGA

[0692] LIN28의 핵산 서열(PstI 및 SmaI- 마우스 영양막 세포)

[0693] 서열번호 126:

[0694] CTTTGCCTCCGGACTTCTCTGGGGCCAGCAGCCGCCCGACCTGGGGCCCGGGGCCACGGGCTCAGCAGACGACCATGGGCTCGGTGTCCAACCAGCAGTTTG
CAGGTGGCTGCGCCAAGGCAGCGGAGAAGGCGCCAGAGGAGGCGCCGCCTGACGCGGCCCGAGCGGCAGACGAGCCGCAGCTGCTGCACGGGGCCGGCATCT
GTAAGTGGTTCAACGTGCGCATGGGGTTCGGCTTCCTGTCTATGACCGCCCGCGCTGGGGTCGCGCTCGACCCCCCGGTGGACGTCTTTGTGCACCAGAGCA
AGCTGCACATGGAAGGGTTCCGAAGCCTCAAGGAGGGTGAGGCGGTGGAGTTCACCTTTAAGAAGTCTGCCAAGGGTCTGGAATCCATCCGTGTCACTGGCC
CTGGTGGTGTGTTCTGTATTGGAAGTGAGCGGCGGCCAAAGGGGAAGAACATGCAGAAGCGAAGATCCAAAGGAGACAGGTGCTACAACTGCGGTGGGCTAG
ACCATCATGCCAAGGAATGCAAGCTGCCACCCCAGCCCAAGAAGTGCCACTTTTGCCAAAGCATCAACCATATGGTGGCCTCGTGTCCACTGAAGGCCCAGC
AGGGCCCCAGTTCTCAGGGAAAGCCTGCCTACTTCCGGGAGGAAGAGGAAGAGATCCACAGCCCTGCCCTGCTCCCAGAAGCCCAGAATTGAGGCCCAGGAG
TCAGGGTTATTCTTTGGCTAATGGGGAGTTTAAGGAAAGAGGCATCAATCTGCAGAGTGGAGAAAGTGGGGGTAAGGGTGGGTTGCGTGGGTAGCTTGCACT
GCCGTGTCTCAGGCCGGGGTTCCCAGTGTCACCCTGTCTTT

[0695] CD40의 핵산 서열(AfeI/NheI-블런트 쌍방향성으로 GeneArt CD40 블런트 부위(SmaI-AgeI-블런트))

[0696] 서열번호 127:

[0697] GCCACCATGGTCTCTCTCCCTCGGCTGTGTGCTCTGTGGGGTTGTCTGCTCACCGCTGTGCATCTCGGCCAGTGTGTGACTTGTTCTGATAAACAGTACCTG
CATGACGGGCAGTGCTGTGATCTGTGCCAGCCCGGTTCTAGGCTCACCAGTCATTGTACAGCCCTGGAGAAGACTCAGTGCCACCCTTGTGACTCAGGGGAG
TTCAGCGCTCAGTGGAACCGAGAAATTAGGTGCCACCAGCATAGACACTGTGAGCCTAATCAGGGGCTGCGGGTGAAGAAAGAGGGTACCGCAGAAAGTGAC
ACTGTCTGCACCTGTAAGGAGGGCCAGCATTGCACCTCAAAAGATTGCGAAGCTTGTGCACAGCACACACCTTGTATCCCAGGCTTCGGAGTGATGGAGATG
GCTACTGAAACCACAGACACCGTGTGCCACCCATGTCCCGTCGGATTCTTTTCTAACCAGAGCTCCCTCTTTGAGAAGTGCTATCCATGGACAAGCTGTGAG

GATAAGAACCTGGAAGTGCTCCAGAAAGGCACATCCCAGACTAATGTCATTTGCGGACTGAAATCTCGGATGCGCGCCCTGCTCGTGATCCCAGTGGTCATG
GGCATCCTCATTACTATCTTCGGAGTGTTTCTGTACATTAAGAAAGTGGTCAAGAAACCCAAGGACAACGAGATCCTCCCACCTGCAGCTAGGAGACAGGAC
CCCCAGGAGATGGAAGATTATCCTGGACATAATACAGCAGCCCCAGTGCAGGAAACTCTGCACGGGTGTCAGCCCGTCACCCAGGAGGATGGCAAGGAAAGC
AGAATCTCCGTCCAGGAAAGGCAGGTCACTGATAGCATCGCACTCCGCCCACTCGTCTGA

[0698] 항-HER2 scFv CHA21(1)의 핵산 서열

[0699] 서열번호 128:

[0700] GATATTGTCCTCACACAGACTCCCAGCTCCCTGCCTGTGTCCGTCGGAGAGAAAGTGACCATGACATGCAAGTCTAGTCAGACACTGCTCTACTCTAACAAT
CAGAAGAACTACCTCGCATGGTATCAGCAGAAACCAGGACAGAGCCCCAAGCTGCTCATCTCCTGGGCTTTCACCCGGAAATCCGGGGTGCCTGACCGCTTC
ACAGGTAGCGGCTCCGGAACTGATTTTACTCTGACCATTGGATCTGTGAAGGCAGAGGACCTCGCCGTCTACTATTGCCAGCAGTACAGTAATTATCCATGG
ACTTTTGGCGGAGGGACCAGGCTGGAAATCAAGAGAGGTGGAGGAGGGTCCGGTGGAGGAGGGTCTGGTGGAGGAGGGAGTGGTGGAGGAGGGTCAGAGGTG
CAGCTGCAGCAGTCTGGCCCCGAAGTGGTCAAAACTGGAGCTTCAGTCAAAATCAGCTGTAAGGCATCTGGGTACAGCTTCACCGGCTACTTCATCAACTGG
GTGAAGAAAAATTCAGGGAAGAGCCCTGAGTGGATCGGCCACATTTCAAGCTCCTACGCCACAAGCACTTACAACCAGAAGTTCAAAAATAAGGCCGCTTTT
ACCGTGGACACATCTAGTTCAACCGCCTTCATGCAGCTGAACTCCCTCACATCTGAAGATAGTGCTGTGTACTATTGTGTCAGGAGCGGCAACTACGAAGAA
TATGCTATGGATTACTGGGGGCAGGGGACCTCCGTGACTGTCTCAAGC

[0701] IgK 도메인(1)의 핵산 서열

[0702] 서열번호 129:

[0703] ATGGATTTTCAGGTCCAGATTTTCTCCTTCCTCCTCATTTCAGCCAGCGTCATTATGTCTCGGGGG

[0704] EVIR-N1의 핵산 서열

[0705] 서열번호 130:

[0706] ATGGACTTCCAGGTGCAGATCTTCAGCTTCCTGCTGATCTCCGCCAGCGTGATCATGAGCAGAGGCGACATCCAGATGAGCCAGAGCCCTGCCAGCCTGTCT
GCCTCTGTGGGCGAGACAGTGACCATCACCTGTAGAGCCAGCGGCAACATCTACAACTACCTGGCCTGGTATCAGCAGAAGCAGGGCAAGAGCCCCCATCTG
CTGGTGTACGACGCCAAGACACTGGCCGACGGCGTGCCCTCTAGATTCTCTGGCAGCGGCTCCGGCACCCAGTACAGCCTGAAGATCAGCTCCCTGCAGACC
GAGGACTCCGGCAACTACTACTGCCAGCACTTCTGGTCCCTGCCCTTCACCTTCGGCAGCGGCACCAAGCTGGAAATCAAGAGAGGCGGCGGAGGCTCTGGC
GGAGGCGGATCTGGGGGCGGAGGAAGTGGCGGGGGAGGATCTGAAGTGCAGCTGCAGCAGTCTGGCGCTGAGCTCGTGCGACCTGGCGCTCTCGTGAAGCTG
AGCTGCAAGACCAGCGGCTTCAATATCAAGGACTACTTCCTGCACTGGGTGCGACAGAGGCCTGACCAGGGCCTGGAATGGATCGGCTGGATCAACCCCGAC
AACGGCAACACCGTGTACGACCCTAAGTTCCAGGGCACCGCCAGCCTGACAGCCGACACAAGCTCCAACACAGTGTACCTGCAGCTGAGCGGCCTGACCTCC
GAGGATACCGCCGTGTACTTCTGCACCAGAAGAGACTACACCTACGAGAAGGCCGCCCTGGACTACTGGGGCCAGGGAACAACCGTGACCGTGTCCACCGGT
CTTCTGGGGGTGTCCCTTGGAGGTGCCAAGGAGGCATGCCCCACAGGCCTGTACACACACAGCGGTGAGTGCTGCAAAGCCTGCAACCTGGGCGAGGGTGTG
GCCCAGCCTTGTGGAGCCAACCAGACCGTGTGTGAGCCCTGCCTGGACAGCGTGACGTTCTCCGACGTGGTGAGCGCGACCGAGCCGTGCAAGCCGTGCACC
GAGTGCGTGGGGCTCCAGAGCATGTCGGCGCCGTGCGTGGAGGCCGACGACGCCGTGTGCCGCTGCGCCTACGGCTACTACCAGGATGAGACGACTGGGCGC
TGCGAGGCGTGCCGCGTGTGCGAGGCGGGCTCGGGCCTCGTGTTCTCCTGCCAGGACAAGCAGAACACCGTGTGCGAGGAGTGCCCCGACGGCACGTATTCC
GACGAGGCCAACCACGTGGACCCGTGCCTGCCCTGCACCGTGTGCGAGGACACCGAGCGCCAGCTCCGCGAGTGCACACGCTGGGCCGACGCCGAGTGCGAG
GAGATCCCTGGCCGTTGGATTACACGGTCCACACCCCCAGAGGGCTCGGACAGCACAGCCCCCAGCACCCAGGAGCCTGAGGCACCTCCAGAACAAGACCTC
ATAGCCAGCACGGTGGCAGGTGTGGTGACCACAGTGATGGGCAGCTCCCAGCCCGTGGTGACCCGAGGCACCACCGACAACCTCATCCCTGTCTATTGCTCC
ATCCTGGCTGCTGTGGTTGTGGGCCTTGTGGCCTACATAGCCTTCAAGAGGTGGAACAGGGGGATCCTCTAG

[0707] EVIR-N2의 핵산 서열

[0708] 서열번호 131:

[0709] ATGGATTTTCAGGTGCAGATCTTCAGCTTCCTGCTGATCTCCGCCAGCGTGATCATGAGCAGAGGCGAAGTTCAGCTGCTGCAGAGCGGACCCGAACTGGAA
AAACCTGGCGCCTCCGTGATGATCAGCTGCAAGGCCTCTGGCAGCTCCTTCACCGGCTACAACATGAACTGGGTCCGACAGAACATCGGCAAGAGCCTGGAA
TGGATCGGCGCCATCGATCCTTACTACGGCGGCACCAGCTACAACCAGAAGTTCAAGGGCAGAGCCACACTGACCGTGGACAAGAGCAGCAGCACAGCCTAC
ATGCATCTGAAGTCCCTGACCAGCGAGGACAGCGCCGTGTACTACTGTGTGTCCGGCATGGAATACTGGGGCCAGGGCACAAGCGTGACAGTCTCTTCTGGC
GGCGGTGGATCTGGCGGAGGCGGAAGTGGTGGCGGCGGATCTGATGTGGTCATGACACAGACCCCTCTGAGCCTGCCTGTGTCTCTGGGAGATCAGGCCAGC
ATCAGCTGTAGAAGCAGCCAGAGCCTGGTGCACAGAAACGGCAACACCTACCTGCACTGGTATCTGCAGAAGCCCGGCCAGTCTCCTAAGCTGCTGATCCAC
AAGGTGTCCAACAGATTCAGCGGCGTGCCCGACAGATTCTCTGGCTCTGGAAGCGGCACCGACTTCACCCTGAAGATTAGCAGAGTGGAAGCCGAGGACCTG
GGCGTGTACTTCTGTAGCCAGAGCACACACGTGCCACCTCTGACATTTGGCGCTGGCACCAAGCTGGAACTGACCGGTCTTCTGGGGGTGTCCCTTGGAGGT
GCCAAGGAGGCATGCCCCACAGGCCTGTACACACACAGCGGTGAGTGCTGCAAAGCCTGCAACCTGGGCGAGGGTGTGGCCCAGCCTTGTGGAGCCAACCAG

ACCGTGTGTGAGCCCTGCCTGGACAGCGTGACGTTCTCCGACGTGGTGAGCGCGACCGAGCCGTGCAAGCCGTGCACCGAGTGCGTGGGGCTCCAGAGCATG
TCGGCGCCGTGCGTGGAGGCCGACGACGCCGTGTGCCGCTGCGCCTACGGCTACTACCAGGATGAGACGACTGGGCGCTGCGAGGCGTGCCGCGTGTGCGAG
GCGGGCTCGGGCCTCGTGTTCTCCTGCCAGGACAAGCAGAACACCGTGTGCGAGGAGTGCCCCGACGGCACGTATTCCGACGAGGCCAACCACGTGGACCCG
TGCCTGCCCTGCACCGTGTGCGAGGACACCGAGCGCCAGCTCCGCGAGTGCACACGCTGGGCCGACGCCGAGTGCGAGGAGATCCCTGGCCGTTGGATTACA
CGGTCCACACCCCCAGAGGGCTCGGACAGCACAGCCCCCAGCACCCAGGAGCCTGAGGCACCTCCAGAACAAGACCTCATAGCCAGCACGGTGGCAGGTGTG
GTGACCACAGTGATGGGCAGCTCCCAGCCCGTGGTGACCCGAGGCACCACCGACAACCTCATCCCTGTCTATTGCTCCATCCTGGCTGCTGTGGTTGTGGGC
CTTGTGGCCTACATAGCCTTCAAGAGGTGGAACAGGGGGATCCTCTAG

[0710] EVIR-N1의 아미노산 서열

[0711] 서열번호 132:

[0712] MDFQVQIFSFLLISASVIMSRGDIQMSQSPASLSASVGETVTITCRASGNIYNYLAWYQQKQGKSPHLLVYDAKTLADGVPSRFSGSGSGTQYSLKISSLQT
EDSGNYYCQHFWSLPFTFGSGTKLEIKRGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLQQSGAELVRPGALVKLSCKTSGFNIKDYFLHWVRQRPDQGLEWIGWINPD
NGNTVYDPKFQGTASLTADTSSNTVYLQLSGLTSEDTAVYFCTRRDYTYEKAALDYWGQGTTVTVSTGLLGVSLGGAKEACPTGLYTHSGECCKACNLGEGV
AQPCGANQTVCEPCLDSVTFSDVVSATEPCKPCTECVGLQSMSAPCVEADDAVCRCAYGYYQDETTGRCEACRVCEAGSGLVFSCQDKQNTVCEECPDGTYS
DEANHVDPCLPCTVCEDTERQLRECTRWADAECEEIPGRWITRSTPPEGSDSTAPSTQEPEAPPEQDLIASTVAGVVTTVMGSSQPVVTRGTTDNLIPVYCS
ILAAVVVGLVAYIAFKRWNRGIL

[0713] EVIR-N2의 아미노산 서열

[0714] 서열번호 133:

[0715] MDFQVQIFSFLLISASVIMSRGEVQLLQSGPELEKPGASVMISCKASGSSFTGYNMNWVRQNIGKSLEWIGAIDPYYGGTSYNQKFKGRATLTVDKSSSTAY
MHLKSLTSEDSAVYYCVSGMEYWGQGTSVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDVVMTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSLVHRNGNTYLHWYLQKPGQSPKLLIH
KVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFCSQSTHVPPLTFGAGTKLELTGLLGVSLGGAKEACPTGLYTHSGECCKACNLGEGVAQPCGANQ
TVCEPCLDSVTFSDVVSATEPCKPCTECVGLQSMSAPCVEADDAVCRCAYGYYQDETTGRCEACRVCEAGSGLVFSCQDKQNTVCEECPDGTYSDEANHVDP
CLPCTVCEDTERQLRECTRWADAECEEIPGRWITRSTPPEGSDSTAPSTQEPEAPPEQDLIASTVAGVVTTVMGSSQPVVTRGTTDNLIPVYCSILAAVVVG
LVAYIAFKRWNRGIL

[0716] TYRP1 Fw의 핵산 서열

[0717] 서열번호 134: AAAAAAACCGGTGACCTGTGTTCTGAACTCTTGC

[0718] TYRP1 Rv의 핵산 서열

[0719] 서열번호 135: AAAAAAGTCGACACTGTCATCACTGGAGAGCA

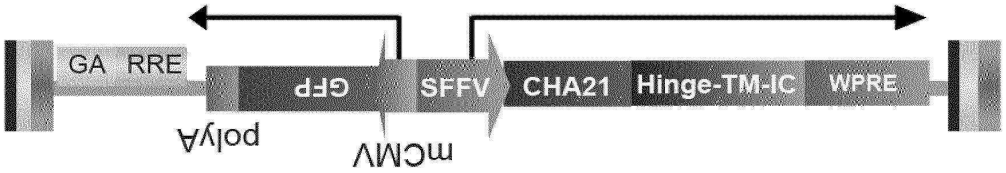
[0720] 항-*B2m* gRNA의 핵산 서열

[0721] 서열번호 136:

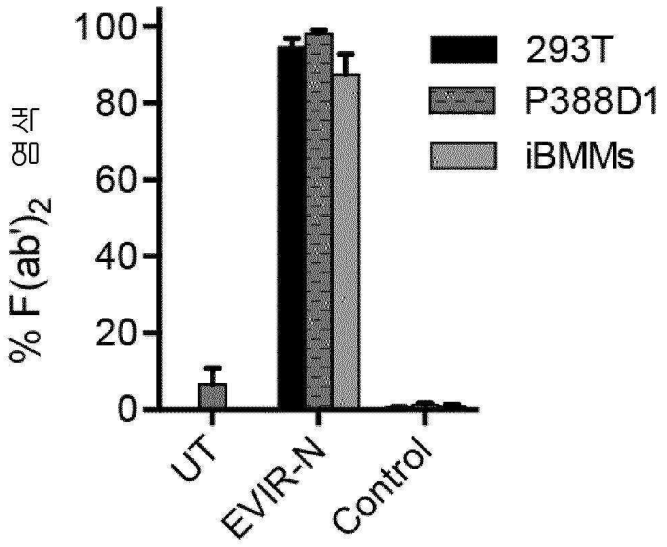
[0722] GGTCGTCAGCATGGCTCGCTGTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGCTTTTTT
T

도면

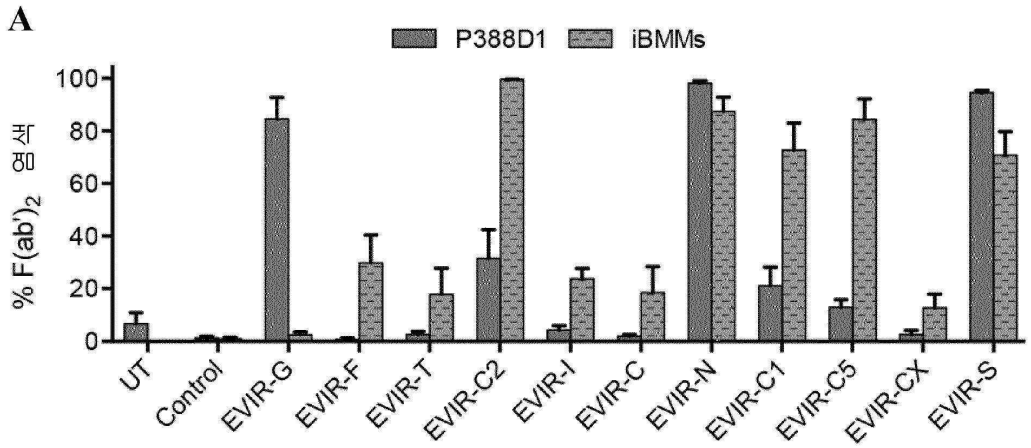
도면1



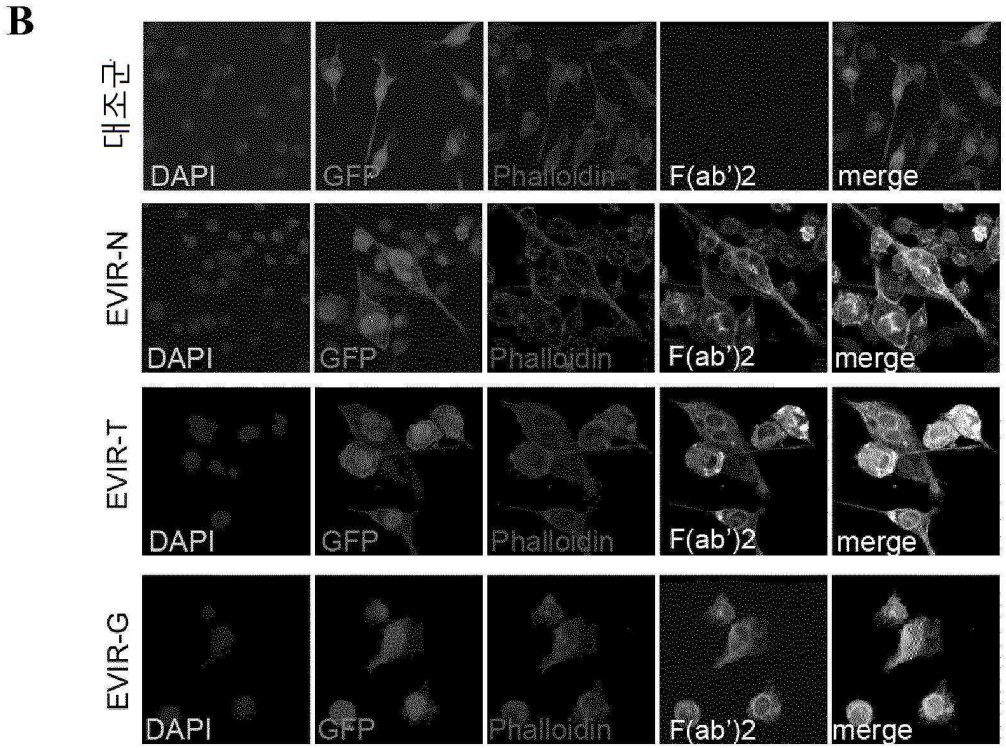
도면2


100
80
60
40
20
0
% F(ab')2 염색
293T
P388D1
iBMMs
UT
EVIR-N
Control

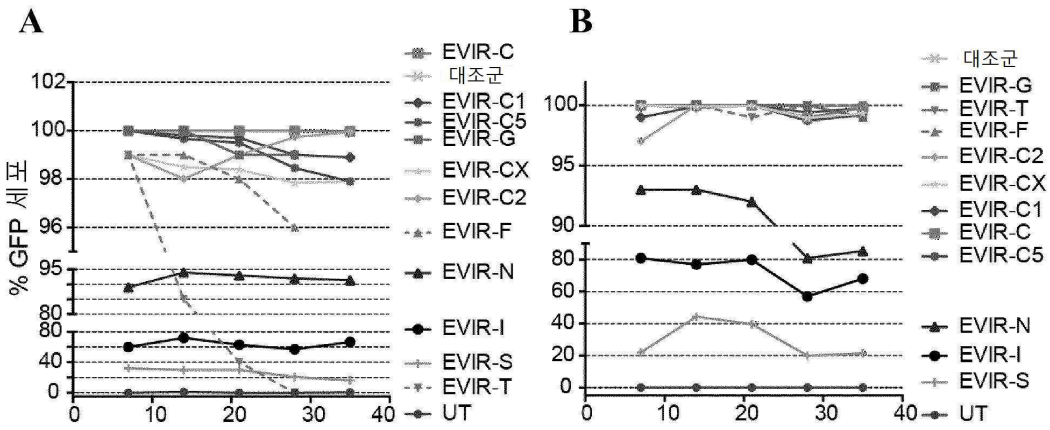
도면3a


A
P388D1
iBMMs
100
80
60
40
20
0
% F(ab')2 염색
UT
Control
EVIR-G
EVIR-F
EVIR-T
EVIR-C2
EVIR-I
EVIR-C
EVIR-N
EVIR-C1
EVIR-C5
EVIR-CX
EVIR-S

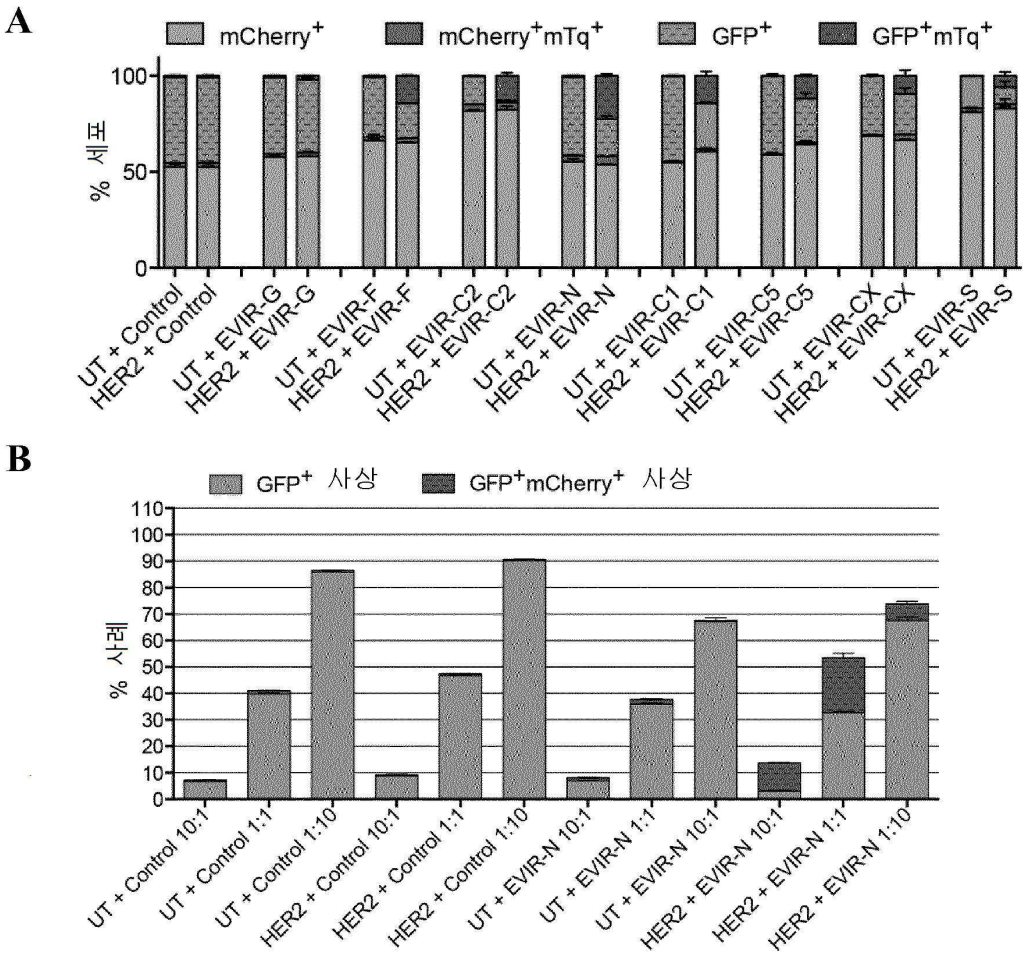
도면3b


B
대조군
EVIR-N
EVIR-T
EVIR-G
DAPI
GFP
Phalloidin
F(ab')2
merge

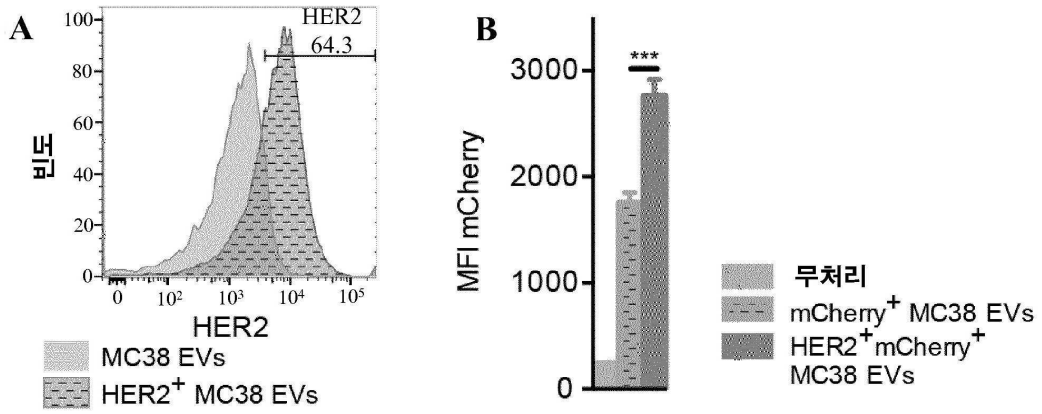
도면4


A
% GFP 세포
102
100
98
96
95
80
80
40
0
0
10
20
30
40
EVIR-C
대조군
EVIR-C1
EVIR-C5
EVIR-G
EVIR-CX
EVIR-C2
EVIR-F
EVIR-N
EVIR-I
EVIR-S
EVIR-T
UT
B
100
95
90
80
60
40
20
0
0
10
20
30
40
대조군
EVIR-G
EVIR-T
EVIR-F
EVIR-C2
EVIR-CX
EVIR-C1
EVIR-C
EVIR-C5
EVIR-N
EVIR-I
EVIR-S
UT

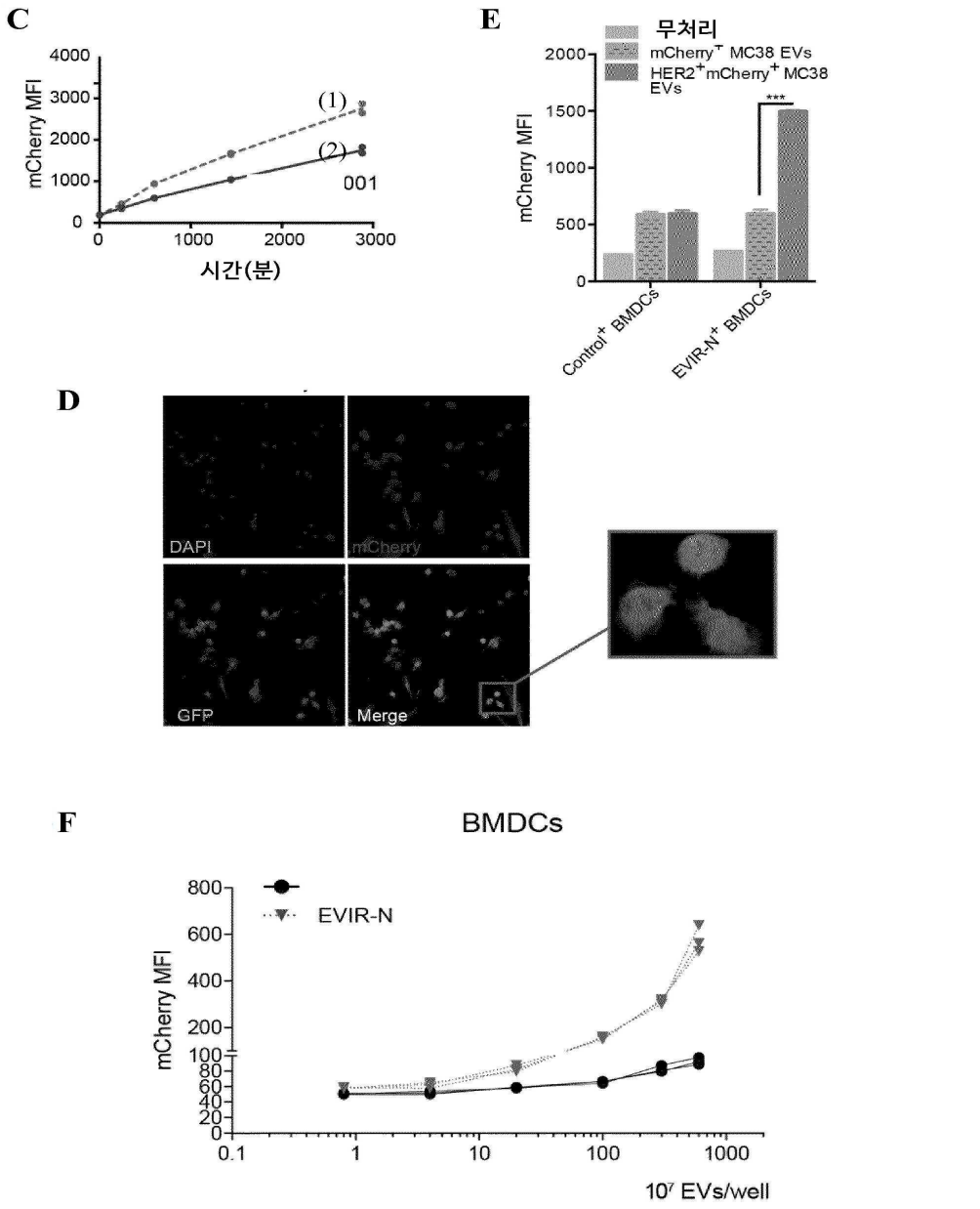
도면5


A
mCherry+
mCherry+mTq+
GFP+
GFP+mTq+
% 세포
100
50
0
UT + Control
HER2 + Control
UT + EVIR-G
HER2 + EVIR-G
UT + EVIR-F
HER2 + EVIR-F
UT + EVIR-C2
HER2 + EVIR-C2
UT + EVIR-N
HER2 + EVIR-N
UT + EVIR-C1
HER2 + EVIR-C1
UT + EVIR-C5
HER2 + EVIR-C5
UT + EVIR-CX
HER2 + EVIR-CX
UT + EVIR-S
HER2 + EVIR-S
B
GFP+ 사상
GFP+mCherry+ 사상
% 사례
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
UT + Control 10:1
UT + Control 1:1
UT + Control 1:10
HER2 + Control 10:1
HER2 + Control 1:1
HER2 + Control 1:10
UT + EVIR-N 10:1
UT + EVIR-N 1:1
UT + EVIR-N 10:1
HER2 + EVIR-N 10:1
HER2 + EVIR-N 1:1
HER2 + EVIR-N 1:10

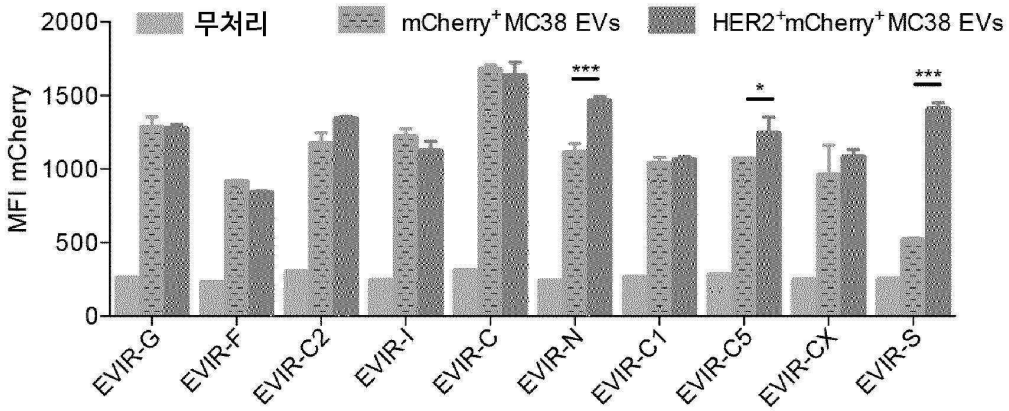
도면6a


A
HER2
64.3
빈도
100
80
60
40
20
0
0
10²
10³
10⁴
10⁵
HER2
MC38 EVs
HER2+ MC38 EVs
B
***
MFI mCherry
3000
2000
1000
0
무처리
mCherry+ MC38 EVs
HER2+mCherry+
MC38 EVs

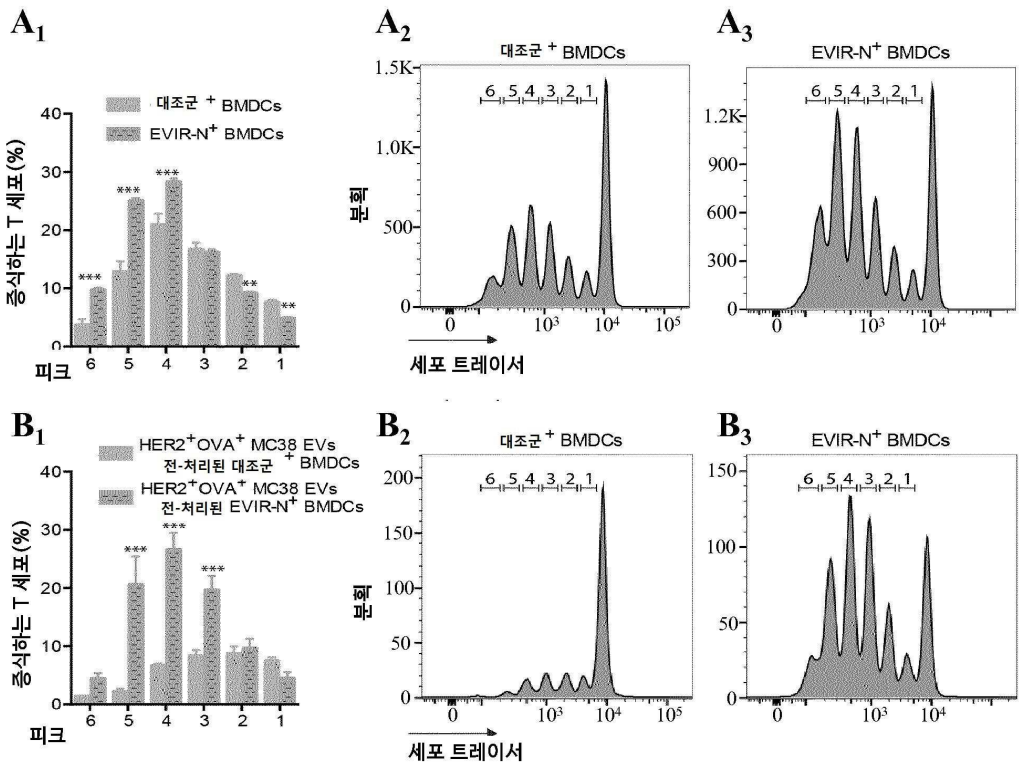
도면6b


C
mCherry MFI
4000
3000
2000
1000
0
(1)
(2)
001
0
1000
2000
3000
시간(분)
E
무처리
mCherry+ MC38 EVs
HER2+mCherry+ MC38 EVs
mCherry MFI
2000
1500
1000
500
0
***
Control+ BMDCs
EVIR-N+ BMDCs
D
DAPI
mCherry
GFP
Merge
F
BMDCs
EVIR-N
mCherry MFI
800
600
400
200
100
80
60
40
20
0
0.1
1
10
100
1000
10⁷ EVs/well

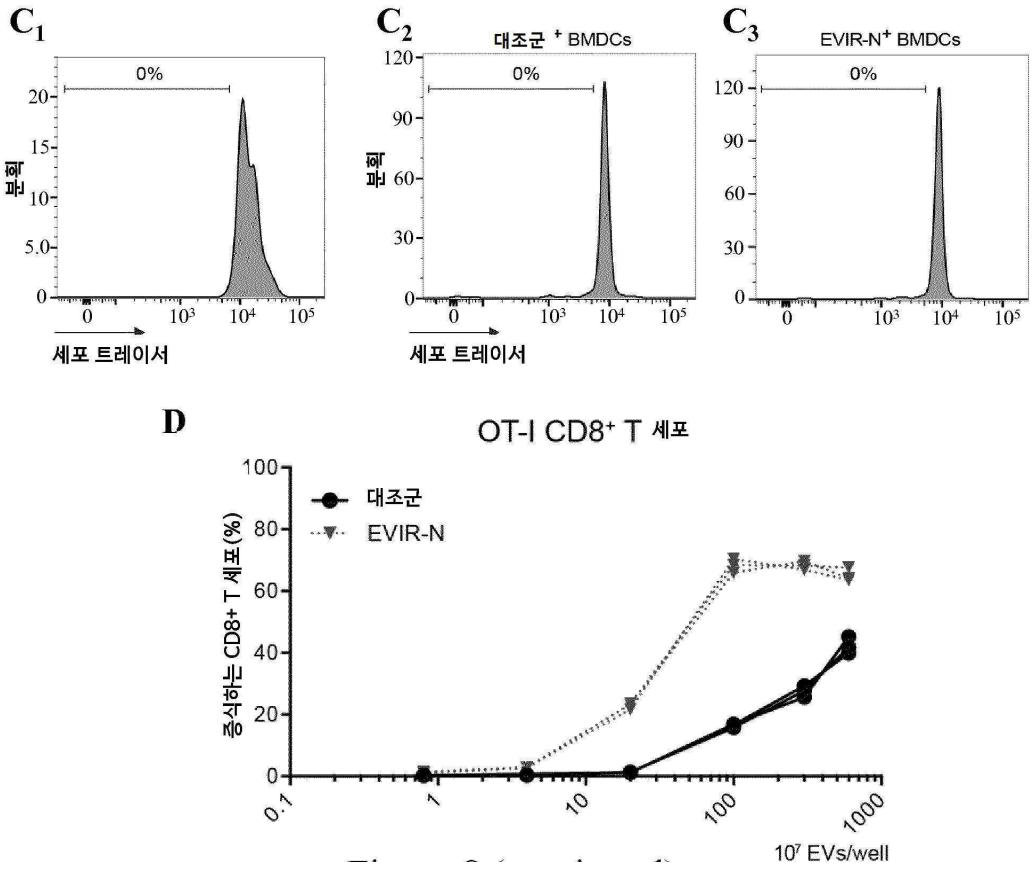
도면7


2000
1500
1000
500
0
MFI mCherry
무처리
mCherry+MC38 EVs
HER2+mCherry+MC38 EVs
***
*
***
EVIR-G
EVIR-F
EVIR-C2
EVIR-I
EVIR-C
EVIR-N
EVIR-C1
EVIR-C5
EVIR-CX
EVIR-S

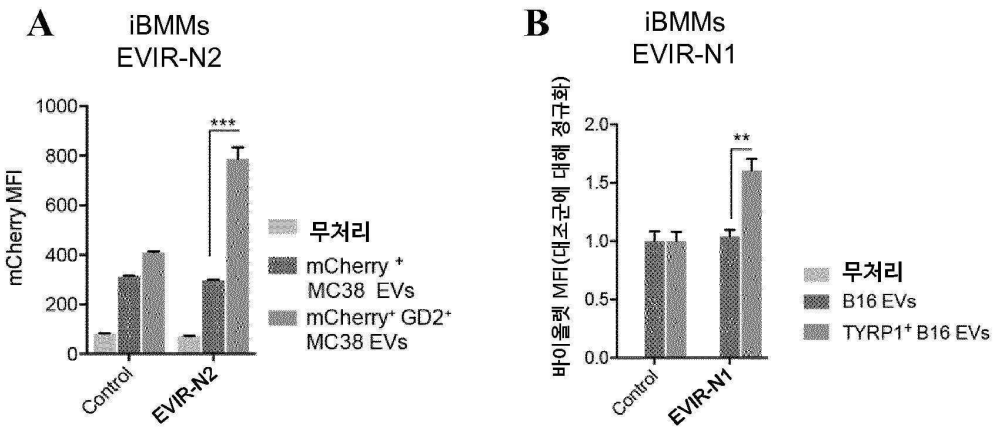
도면8a


A1
대조군 + BMDCs
EVIR-N+ BMDCs
증식하는 T 세포(%)
피크
A2
대조군 + BMDCs
분획
세포 트레이서
A3
EVIR-N+ BMDCs
B1
HER2+OVA+ MC38 EVs 전-처리된 대조군 + BMDCs
HER2+OVA+ MC38 EVs 전-처리된 EVIR-N+ BMDCs
증식하는 T 세포(%)
피크
B2
대조군 + BMDCs
분획
세포 트레이서
B3
EVIR-N+ BMDCs

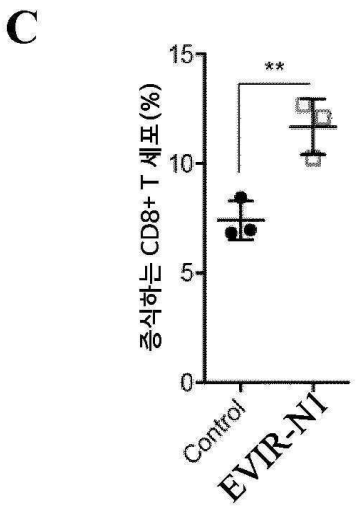
도면8b


C1
0%
분획
세포 트레이서
C2
대조군 + BMDCs
0%
분획
세포 트레이서
C3
EVIR-N+ BMDCs
0%
D
OT-I CD8+ T 세포
대조군
EVIR-N
증식하는 CD8+ T 세포(%)
10⁷ EVs/well

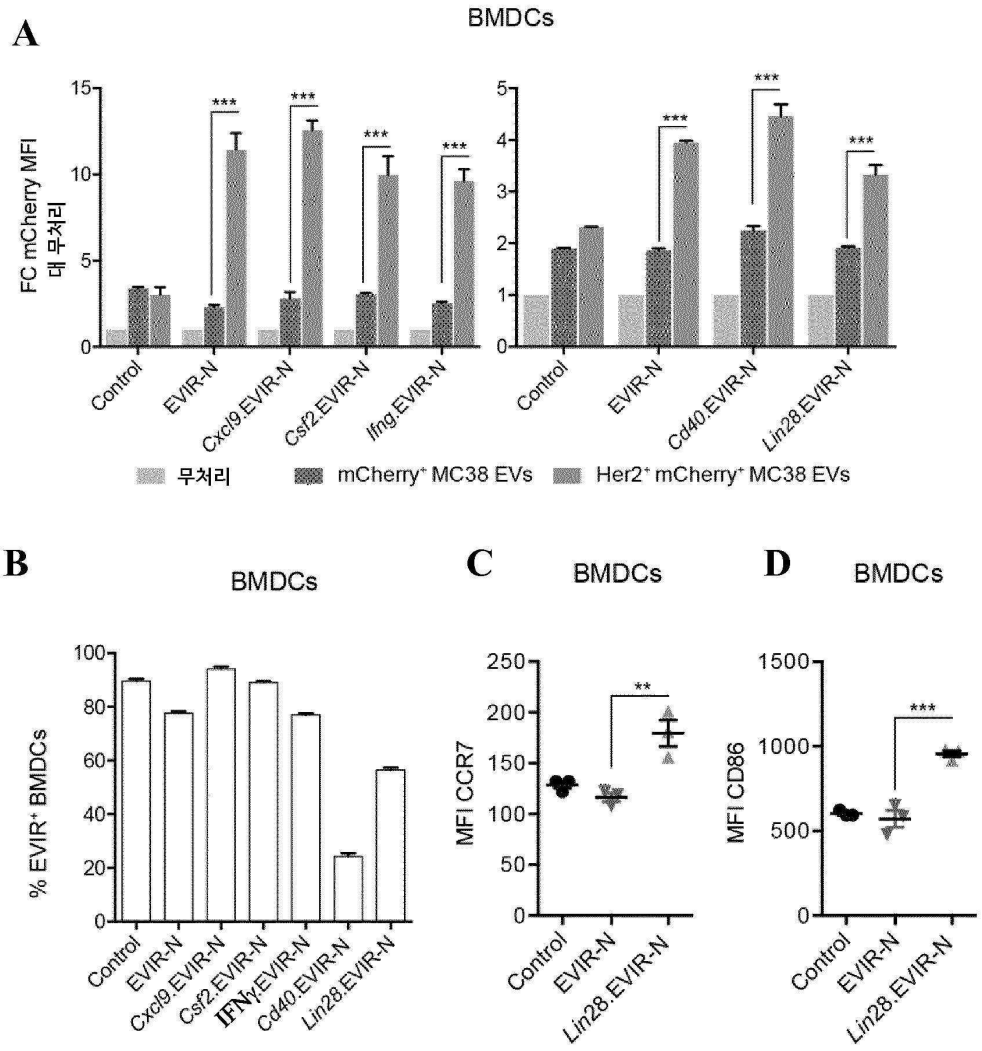
도면9a


A
iBMMs
EVIR-N2
mCherry MFI
1000
800
600
400
200
0
***
Control
EVIR-N2
무처리
mCherry + MC38 EVs
mCherry+ GD2+ MC38 EVs
B
iBMMs
EVIR-N1
바이올렛 MFI(대조군에 대해 정규화)
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
**
Control
EVIR-N1
무처리
B16 EVs
TYRP1+ B16 EVs

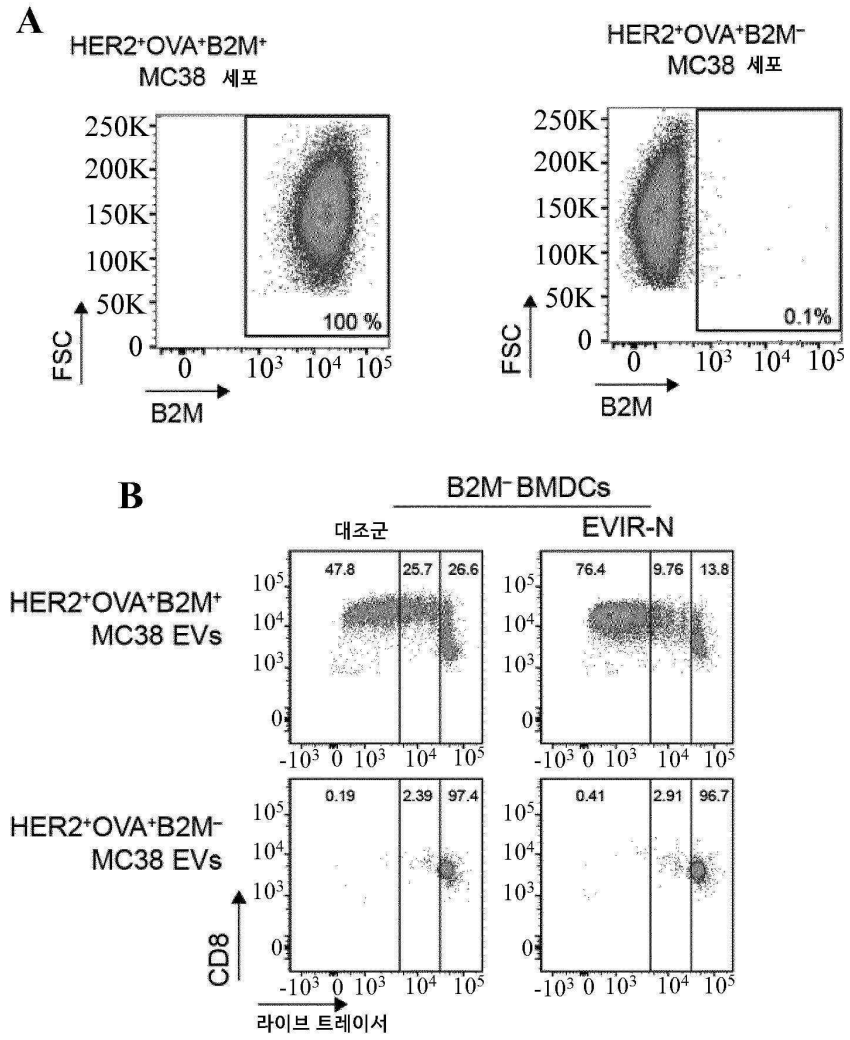
도면9b


C
증식하는 CD8+ T 세포 (%)
15
10
5
0
**
Control
EVIR-N1

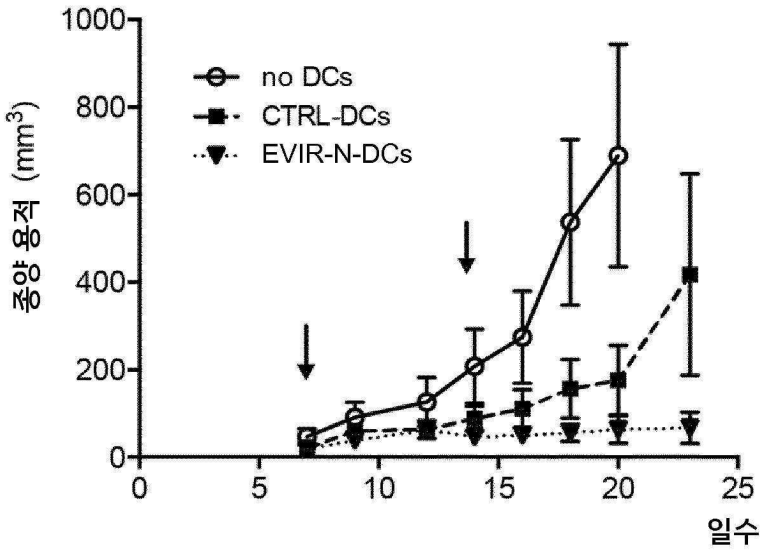
도면10


A
BMDCs
FC mCherry MFI
대 무처리
Control
EVIR-N
Cxcl9.EVIR-N
Csf2.EVIR-N
Ifng.EVIR-N
Cd40.EVIR-N
Lin28.EVIR-N
무처리
mCherry+ MC38 EVs
Her2+ mCherry+ MC38 EVs
B
BMDCs
% EVIR+ BMDCs
IFNγ.EVIR-N
C
BMDCs
MFI CCR7
D
BMDCs
MFI CD86

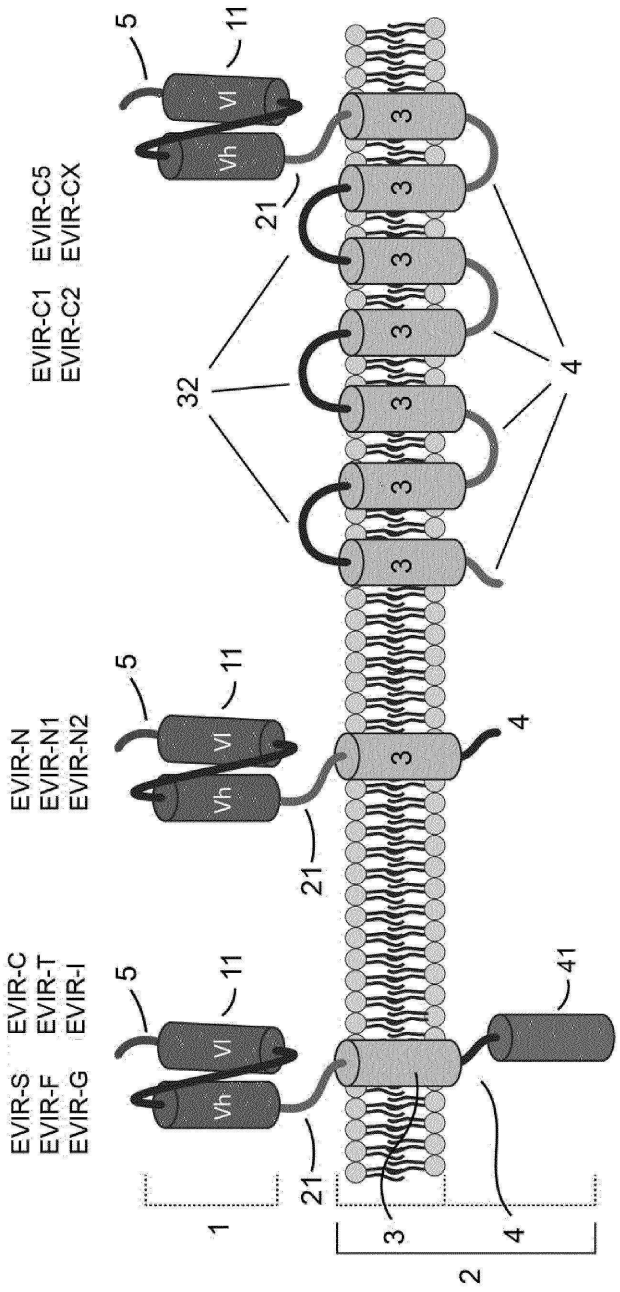
도면11


A
HER2+OVA+B2M+
MC38 세포
250K
200K
150K
100K
50K
0
FSC
100 %
0
10³ 10⁴ 10⁵
B2M
HER2+OVA+B2M-
MC38 세포
0.1%
B
B2M- BMDCs
대조군
EVIR-N
HER2+OVA+B2M+
MC38 EVs
47.8
25.7
26.6
76.4
9.76
13.8
HER2+OVA+B2M-
MC38 EVs
0.19
2.39
97.4
0.41
2.91
96.7
CD8
라이브 트레이서

도면12


종양 용적 (mm³)
1000
800
600
400
200
0
no DCs
CTRL-DCs
EVIR-N-DCs
0
5
10
15
20
25
일수

도면13



서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> ECOLE POLYTECHNIQUE FEDERALE DE LAUSANNE (EPFL)

<120> ENGINEERED ANTIGEN PRESENTING CELLS AND USES THEREOF

<130> IPA180795-CH

<150> EP16153966.3

<151> 2016-02-02

<160> 136

<170> PatentIn version 3.3

<210> 1

<211> 765

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nucleic acid sequence of anti-HER2 scFv CHA21

<400> 1

ggggatattg tcctcacaca gactcccagc tccctgcctg tgtccgtcgg agagaaagtg 60

accatgacat gcaagtctag tcagacactg ctctactcta acaatcagaa gaactacctc 120

gcatggtatc agcagaaacc aggacagagc cccaagctgc tcatctcctg ggctttcacc 180

cggaaatccg gggtgcctga ccgcttcaca ggtagcggct ccggaactga ttttactctg 240

accattggat ctgtgaaggc agaggacctc gccgtctact attgccagca gtacagtaat 300

tatccatgga cttttggcgg agggaccagg ctggaaatca agagaggtgg aggagggtcc 360

ggtggaggag ggtctggtgg aggagggagt ggtggaggag ggtcagaggt gcagctgcag 420

cagtctggcc ccgaagtggt caaaactgga gcttcagtca aaatcagctg taaggcatct 480

gggtacagct tcaccggcta cttcatcaac tgggtgaaga aaaattcagg gaagagccct 540

gagtggatcg gccacatttc aagctcctac gccacaagca cttacaacca gaagttcaaa 600

aataaggccg cttttaccgt ggacacatct agttcaaccg ccttcatgca gctgaactcc 660

ctcacatctg aagatagtgc tgtgtactat tgtgtcagga gcggcaacta cgaagaatat 720

gctatggatt actgggggca ggggacctcc gtgactgtct caagc 765

<210> 2

<211> 63

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nucleic acid sequence of IgK domain

<400> 2

atggattttc aggtccagat tttctccttc ctcctcattt cagccagcgt cattatgtct 60

cgg 63

<210> 3

<211> 12

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nucleic acid sequence of S5_BamHI_Kozak

<400> 3

ggatccgcca cc 12

<210> 4

<211> 27

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nucleic acid sequence of S3_BamHI_AgeI_MluI_SalI_stop_XhoI

<400> 4

accggtacgc gtgtcgactg actcgag 27

<210> 5

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nucleic acid sequence of S5_FCgRIIIa_BamHI_Kozak.start_AgeI

<400> 5

ggatccgcca ccatgaccgg t 21

<210> 6

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nucleic acid sequence of S3_FCgRIIIa_MluI_SalI_stop_XhoI

<400> 6

acgcgtgtcg actgactcga g 21

<210> 7

<211> 30

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nucleic acid sequence of dLNGFR_Fw_AgeI

<400> 7

aaaaaaccgg tcttctgggg gtgtcccttg 30

<210> 8

<211> 31

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nucleic acid sequence of dLNGFR_Rv_MluI

<400> 8

aaaaaacgcg tagttagcct cccccatctc c 31

<210> 9

<211> 32

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nucleic acid sequence of FLT3_Fw_AgeI

<400> 9

aaaaaaccgg tccaggcccc ttccctttca tc 32

<210> 10

<211> 31

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nucleic acid sequence of FLT3_Rv_XhoI

<400> 10

aaaaactcga gagaggcgag gctaatcttg g 31

<210> 11

<211> 32

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nucleic acid sequence of Tlr4_Fw_AgeI

<400> 11

aaaaaaccgg tcagctgtat tccctcagca ct 32

<210> 12

<211> 31

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nucleic acid sequence of Tlr4_Rv_SalI

<400> 12

aaaaagtcga ctgggtttag gccccagagt t 31

<210> 13

<211

> 36

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nucleic acid sequence of Ccr2_Fw_AgeI

<400> 13

aaaaaaccgg tatggaagac aataatatgt tacctc 36

<210> 14

<211> 31

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nucleic acid sequence of Ccr2_Rv_MluI

<400> 14

aaaaaacgcg tatgtacaaa ctgctccctc c 31

<210> 15

<211> 31

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nucleic acid sequence of Itgb2_Fw_AgeI

<400> 15

aaaaaaccgg taatgcacgg ctggtagagt g 31

<210> 16

<211> 31

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nucleic acid sequence of Itgb2_Rv_MluI

<400> 16

aaaaaacgcg tgggggtcac atctgcttga t 31

<210> 17

<211> 36

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nucleic acid sequence of Csf2rb_Fw_AgeI

<400> 17

aaaaaaccgg tactcagaag atggcttact cattca 36

<210> 18

<

211> 31

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nucleic acid sequence of Csf2rb_Rv_MluI

<400> 18

aaaaaacgcg ttggtgagat tgggaggaga c 31

<210> 19

<211> 32

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nucleic acid sequence of Ccr1_Fw_AgeI

<400> 19

aaaaaaccgg tactccatgc caaaagactg ct 32

<210> 20

<211> 34

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nucleic acid sequence of Ccr1_Rv_MluI

<400> 20

aaaaaacgcg taccttcctt ggttgacacc tatg 34

<210> 21

<211> 32

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nucleic acid sequence of Ccr5_Fw_AgeI

<400> 21

aaaaaaccgg tatgtcagca ccctgccaaa aa 32

<210> 22

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nucleic acid sequence of Ccr5_Rv_MluI

<400> 22

aaaaaacgcg tcattcctac tcccaagctg cat 33

<210> 23

<211

> 31

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nucleic acid sequence of Cxcr4_Fw_XmaI

<400> 23

aaaaacccgg gttccgggat gaaaacgtcc a 31

<210> 24

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nucleic acid sequence of Cxcr4_Rv_MluI

<400> 24

aaaaaacgcg ttgcataagt gttagctgga gtg 33

<210> 25

<211> 30

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nucleic acid sequence of Selplg_Fw_AgeI

<400> 25

aaaaaaccgg tattgccacc actgacccta 30

<210> 26

<211> 31

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nucleic acid sequence of Selplg_Rv_MluI

<400> 26

aaaaaacgcg tgcaaaggtc tcgcttaggt g 31

<210> 27

<211> 254

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Amino acid sequence of anti-HER2 CHA21

<400> 27

Asp Ile Val Leu Thr Gln Thr Pro Ser Ser Leu Pro Val Ser Val Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Lys Ser Ser Gln Thr Leu Leu Tyr Ser
20 25 30

Asn Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Ser Pro Lys Leu Leu Ile Ser Trp Ala Phe Thr Arg Lys Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Gly Ser Val Lys Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
85 90 95

Tyr Ser Asn Tyr Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Arg Leu Glu Ile
100 105 110

Lys Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu
130 135 140

Val Val Lys Thr Gly Ala Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly
145 150 155 160

Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr Phe Ile Asn Trp Val Lys Lys Asn Ser Gly
165 170 175

Lys Ser Pro Glu Trp Ile Gly His Ile Ser Ser Ser Tyr Ala Thr Ser
180 185 190

Thr Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asn Lys Ala Ala Phe Thr Val Asp Thr
195 200 205

Ser Ser Ser Thr Ala Phe Met Gln Leu Asn Ser Leu Thr Ser Glu Asp
210 215 220

Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg Ser Gly Asn Tyr Glu Glu Tyr Ala
225 230 235 240
Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
245 250

<210> 28
<211> 250
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Amino acid sequence of anti-HER2 trastuzumab-based scFv

<220><221> misc_feature
<222> (250)..(250)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
<400> 28
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala
20 25 30
Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro Pro
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Gly Ser Thr
100 105 110

Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Glu Val Gln Leu
115 120 125
Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu
130 135 140
Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr Tyr Ile His Trp

145 150 155 160

Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Tyr

165 170 175

Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe

180 185 190

Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn

195 200 205

Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Trp Gly

210 215 220

Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

225 230 235 240

Thr Val Ser Ser Gly Thr Gly Thr Arg Xaa

245 250

<210> 29

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Amino acid sequence of anti-HER2 pertuzumab-based scFv

<400> 29

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Ile Gly

20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Ile Tyr Pro Tyr

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu

130 135 140

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe

145 150 155 160

Thr Phe Thr Asp Tyr Thr Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys

165 170 175

Gly Leu Glu Trp Val Ala Asp Val Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ser Ile

180 185 190

Tyr Asn Gln Arg Phe Lys Gly Arg Phe Thr Leu Ser Val Asp Arg Ser

195 200 205

Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr

210 215 220

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asn Leu Gly Pro Ser Phe Tyr Phe Asp

225 230 235 240

Tyr Trp

<210> 30

<211> 243

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Amino acid sequence of anti-HER2 FRP5-based scFv

<220><221> misc_feature

<222> (243)..(243)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 30

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu

1 5 10 15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Pro Phe Thr Asn Tyr

20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Lys Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Ser Thr Gly Glu Ser Thr Phe Ala Asp Asp Phe

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Asp Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys Ser Glu Asp Met Ala Thr Tyr Phe Cys

85 90 95

Ala Arg Trp Glu Val Tyr His Gly Tyr Val Pro Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser His Lys Phe

130 135 140

Leu Ser Thr Ser Val Gly Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser

145 150 155 160

Gln Asp Val Tyr Asn Ala Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln

165 170 175

Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Ser Arg Tyr Thr Gly Val

180 185 190

Pro Ser Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Pro Asp Phe Thr Phe Thr

195 200 205

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln

210 215 220

His Phe Arg Thr Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile

225 230 235 240

Lys Arg Xaa

<210> 31

<211> 261

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Amino acid sequence of proteinic domain derived from dLNGFR

<400> 31

Leu Leu Gly Val Ser Leu Gly Gly Ala Lys Glu Ala Cys Pro Thr Gly
1 5 10 15

Leu Tyr Thr His Ser Gly Glu Cys Cys Lys Ala Cys Asn Leu Gly Glu
20 25 30

Gly Val Ala Gln Pro Cys Gly Ala Asn Gln Thr Val Cys Glu Pro Cys
35 40 45

Leu Asp Ser Val Thr Phe Ser Asp Val Val Ser Ala Thr Glu Pro Cys
50 55 60

Lys Pro Cys Thr Glu Cys Val Gly Leu Gln Ser Met Ser Ala Pro Cys
65 70 75 80

Val Glu Ala Asp Asp Ala Val Cys Arg Cys Ala Tyr Gly Tyr Tyr Gln
85 90 95

Asp Glu Thr Thr Gly Arg Cys Glu Ala Cys Arg Val Cys Glu Ala Gly
100 105 110

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

Glu Cys Pro Asp Gly Thr Tyr Ser Asp Glu Ala Asn His Val Asp Pro
130 135 140

Cys Leu Pro Cys Thr Val Cys Glu Asp Thr Glu Arg Gln Leu Arg Glu
145 150 155 160

Cys Thr Arg Trp Ala Asp Ala Glu Cys Glu Glu Ile Pro Gly Arg Trp
165 170 175

Ile Thr Arg Ser Thr Pro Pro Glu Gly Ser Asp Ser Thr Ala Pro Ser
180 185 190

Thr Gln Glu Pro Glu Ala Pro Pro Glu Gln Asp Leu Ile Ala Ser Thr
195 200 205

Val Ala Gly Val Val Thr Thr Val Met Gly Ser Ser Gln Pro Val Val

210 215 220

Thr Arg Gly Thr Thr Asp Asn Leu Ile Pro Val Tyr Cys Ser Ile Leu

225 230 235 240

Ala Ala Val Val Val Gly Leu Val Ala Tyr Ile Ala Phe Lys Arg Trp

245 250 255

Asn Arg Gly Ile Leu

260

<210> 32

<211> 103

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> Amino acid sequence of proteinic domain derived from FcgRIIIA

<400> 32

His Glu Asn Ser Glu Leu Leu Ile Pro Lys Ala Thr His Asn Asp Ser

1 5 10 15

Gly Ser Tyr Phe Cys Arg Gly Leu Ile Gly His Asn Asn Lys Ser Ser

20 25 30

Ala Ser Phe Arg Ile Ser Leu Gly Asp Pro Gly Ser Pro Ser Met Phe

35 40 45

Pro Pro Trp His Gln Ile Thr Phe Cys Leu Leu Ile Gly Leu Leu Phe

50 55 60

Ala Ile Asp Thr Val Leu Tyr Phe Ser Val Arg Arg Gly Leu Gln Ser

65 70 75 80

Pro Val Ala Asp Tyr Glu Glu Pro Lys Ile Gln Trp Ser Lys Glu Pro

85 90 95

Gln Asp Lys Thr Arg Val Asp

100

<210> 33

<211> 468

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Amino acid sequence of proteinic domain derived from FLT3

<400> 33

Pro Gly Pro Phe Pro Phe Ile Gln Asp Asn Ile Ser Phe Tyr Ala Thr
1 5 10 15
Ile Gly Leu Cys Leu Pro Phe Ile Val Val Leu Ile Val Leu Ile Cys
20 25 30
His Lys Tyr Lys Lys Gln Phe Arg Tyr Glu Ser Gln Leu Gln Met Ile
35 40 45
Gln Val Thr Gly Pro Leu Asp Asn Glu Tyr Phe Tyr Val Asp Phe Arg
50 55 60

Asp Tyr Glu Tyr Asp Leu Lys Trp Glu Phe Pro Arg Glu Asn Leu Glu
65 70 75 80
Phe Gly Lys Val Leu Gly Ser Gly Ala Phe Gly Arg Val Met Asn Ala
85 90 95
Thr Ala Tyr Gly Ile Ser Lys Thr Gly Val Ser Ile Gln Val Ala Val
100 105 110
Lys Met Leu Lys Glu Lys Ala Asp Ser Cys Glu Lys Glu Ala Leu Met
115 120 125

Ser Glu Leu Lys Met Met Thr His Leu Gly His His Asp Asn Ile Val
130 135 140
Asn Leu Leu Gly Ala Cys Thr Leu Ser Gly Pro Val Tyr Leu Ile Phe
145 150 155 160
Glu Tyr Cys Cys Tyr Gly Asp Leu Leu Asn Tyr Leu Arg Ser Lys Arg
165 170 175
Glu Lys Phe His Arg Thr Trp Thr Glu Ile Phe Lys Glu His Asn Phe
180 185 190

Ser Phe Tyr Pro Thr Phe Gln Ala His Ser Asn Ser Ser Met Pro Gly
195 200 205
Ser Arg Glu Val Gln Leu His Pro Pro Leu Asp Gln Leu Ser Gly Phe
210 215 220
Asn Gly Asn Leu Ile His Ser Glu Asp Glu Ile Glu Tyr Glu Asn Gln

225 230 235 240

Lys Arg Leu Ala Glu Glu Glu Glu Glu Asp Leu Asn Val Leu Thr Phe

245 250 255

Glu Asp Leu Leu Cys Phe Ala Tyr Gln Val Ala Lys Gly Met Glu Phe

260 265 270

Leu Glu Phe Lys Ser Cys Val His Arg Asp Leu Ala Ala Arg Asn Val

275 280 285

Leu Val Thr His Gly Lys Val Val Lys Ile Cys Asp Phe Gly Leu Ala

290 295 300

Arg Asp Ile Leu Ser Asp Ser Ser Tyr Val Val Arg Gly Asn Ala Arg

305 310 315 320

Leu Pro Val Lys Trp Met Ala Pro Glu Ser Leu Phe Glu Gly Ile Tyr

325 330 335

Thr Ile Lys Ser Asp Val Trp Ser Tyr Gly Ile Leu Leu Trp Glu Ile

340 345 350

Phe Ser Leu Gly Val Asn Pro Tyr Pro Gly Ile Pro Val Asp Ala Asn

355 360 365

Phe Tyr Lys Leu Ile Gln Ser Gly Phe Lys Met Glu Gln Pro Phe Tyr

370 375 380

Ala Thr Glu Gly Ile Tyr Phe Val Met Gln Ser Cys Trp Ala Phe Asp

385 390 395 400

Ser Arg Lys Arg Pro Ser Phe Pro Asn Leu Thr Ser Phe Leu Gly Cys

405 410 415

Gln Leu Ala Glu Ala Glu Glu Ala Met Tyr Gln Asn Met Gly Gly Asn

420 425 430

Val Pro Glu His Pro Ser Ile Tyr Gln Asn Arg Arg Pro Leu Ser Arg

435 440 445

Glu Ala Gly Ser Glu Pro Pro Ser Pro Gln Ala Gln Val Lys Ile His

450 455 460

Gly Glu Arg Ser

465

<210> 34

<211> 296

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Amino acid sequence of proteinic domain derived from TLR4

<400> 34

Gln Leu Tyr Ser Leu Ser Thr Leu Asp Cys Ser Phe Asn Arg Ile Glu
1 5 10 15

Thr Ser Lys Gly Ile Leu Gln His Phe Pro Lys Ser Leu Ala Phe Phe

20 25 30

Asn Leu Thr Asn Asn Ser Val Ala Cys Ile Cys Glu His Gln Lys Phe
35 40 45

Leu Gln Trp Val Lys Glu Gln Lys Gln Phe Leu Val Asn Val Glu Gln
50 55 60

Met Thr Cys Ala Thr Pro Val Glu Met Asn Thr Ser Leu Val Leu Asp
65 70 75 80

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

85 90 95

Val Val Ser Val Ile Val Val Ser Thr Val Ala Phe Leu Ile Tyr His
100 105 110

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

Gly Glu Ser Ile Tyr Asp Ala Phe Val Ile Tyr Ser Ser Gln Asn Glu
130 135 140

Asp Trp Val Arg Asn Glu Leu Val Lys Asn Leu Glu Glu Gly Val Pro

145 150 155 160

Arg Phe His Leu Cys Leu His Tyr Arg Asp Phe Ile Pro Gly Val Ala
165 170 175

Ile Ala Ala Asn Ile Ile Gln Glu Gly Phe His Lys Ser Arg Lys Val
180 185 190

Ile Val Val Val Ser Arg His Phe Ile Gln Ser Arg Trp Cys Ile Phe
195 200 205

Glu Tyr Glu Ile Ala Gln Thr Trp Gln Phe Leu Ser Ser Arg Ser Gly

210 215 220

Ile Ile Phe Ile Val Leu Glu Lys Val Glu Lys Ser Leu Leu Arg Gln
225 230 235 240
Gln Val Glu Leu Tyr Arg Leu Leu Ser Arg Asn Thr Tyr Leu Glu Trp
245 250 255
Glu Asp Asn Pro Leu Gly Arg His Ile Phe Trp Arg Arg Leu Lys Asn
260 265 270
Ala Leu Leu Asp Gly Lys Ala Ser Asn Pro Glu Gln Thr Ala Glu Glu

275 280 285

Glu Gln Glu Thr Ala Thr Trp Thr
290 295

<210> 35

<211> 373

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Amino acid sequence of proteinic domain derived from CCR2

<400> 35

Met Glu Asp Asn Asn Met Leu Pro Gln Phe Ile His Gly Ile Leu Ser
1 5 10 15
Thr Ser His Ser Leu Phe Thr Arg Ser Ile Gln Glu Leu Asp Glu Gly
20 25 30

Ala Thr Thr Pro Tyr Asp Tyr Asp Asp Gly Glu Pro Cys His Lys Thr
35 40 45
Ser Val Lys Gln Ile Gly Ala Trp Ile Leu Pro Pro Leu Tyr Ser Leu
50 55 60
Val Phe Ile Phe Gly Phe Val Gly Asn Met Leu Val Ile Ile Ile Leu
65 70 75 80
Ile Gly Cys Lys Lys Leu Lys Ser Met Thr Asp Ile Tyr Leu Leu Asn
85 90 95

Leu Ala Ile Ser Asp Leu Leu Phe Leu Leu Thr Leu Pro Phe Trp Ala

100 105 110

His Tyr Ala Ala Asn Glu Trp Val Phe Gly Asn Ile Met Cys Lys Val

115 120 125

Phe Thr Gly Leu Tyr His Ile Gly Tyr Phe Gly Gly Ile Phe Phe Ile

130 135 140

Ile Leu Leu Thr Ile Asp Arg Tyr Leu Ala Ile Val His Ala Val Phe

145 150 155 160

Ala Leu Lys Ala Arg Thr Val Thr Phe Gly Val Ile Thr Ser Val Val

165 170 175

Thr Trp Val Val Ala Val Phe Ala Ser Leu Pro Gly Ile Ile Phe Thr

180 185 190

Lys Ser Lys Gln Asp Asp His His Tyr Thr Cys Gly Pro Tyr Phe Thr

195 200 205

Gln Leu Trp Lys Asn Phe Gln Thr Ile Met Arg Asn Ile Leu Ser Leu

210 215 220

Ile Leu Pro Leu Leu Val Met Val Ile Cys Tyr Ser Gly Ile Leu His

225 230 235 240

Thr Leu Phe Arg Cys Arg Asn Glu Lys Lys Arg His Arg Ala Val Arg

245 250 255

Leu Ile Phe Ala Ile Met Ile Val Tyr Phe Leu Phe Trp Thr Pro Tyr

260 265 270

Asn Ile Val Leu Phe Leu Thr Thr Phe Gln Glu Ser Leu Gly Met Ser

275 280 285

Asn Cys Val Ile Asp Lys His Leu Asp Gln Ala Met Gln Val Thr Glu

290 295 300

Thr Leu Gly Met Thr His Cys Cys Ile Asn Pro Val Ile Tyr Ala Phe

305 310 315 320

Val Gly Glu Lys Phe Arg Arg Tyr Leu Ser Ile Phe Phe Arg Lys His

325 330 335

Ile Ala Lys Arg Leu Cys Lys Gln Cys Pro Val Phe Tyr Arg Glu Thr

340 345 350

Ala Asp Arg Val Ser Ser Thr Phe Thr Pro Ser Thr Gly Glu Gln Glu

355 360 365

Val Ser Val Gly Leu

370

<210> 36

<211> 187

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Amino acid sequence of proteinic domain derived from ITGB2

<400> 36

Asn Ala Arg Leu Val Glu Cys Ser Gly Arg Gly His Cys Gln Cys Asn

1 5 10 15

Arg Cys Ile Cys Asp Glu Gly Tyr Gln Pro Pro Met Cys Glu Asp Cys

20 25 30

Pro Ser Cys Gly Ser His Cys Arg Asp Asn His Thr Ser Cys Ala Glu

35 40 45

Cys Leu Lys Phe Asp Lys Gly Pro Phe Glu Lys Asn Cys Ser Val Gln

50 55 60

Cys Ala Gly Met Thr Leu Gln Thr Ile Pro Leu Lys Lys Lys Pro Cys

65 70 75 80

Lys Glu Arg Asp Ser Glu Gly Cys Trp Ile Thr Tyr Thr Leu Gln Gln

85 90 95

Lys Asp Gly Arg Asn Ile Tyr Asn Ile His Val Glu Asp Ser Leu Glu

100 105 110

Cys Val Lys Gly Pro Asn Val Ala Ala Ile Val Gly Gly Thr Val Val

115 120 125

Gly Val Val Leu Ile Gly Val Leu Leu Leu Val Ile Trp Lys Ala Leu

130 135 140

Thr His Leu Thr Asp Leu Arg Glu Tyr Arg Arg Phe Glu Lys Glu Lys

145 150 155 160

Leu Lys Ser Gln Trp Asn Asn Asp Asn Pro Leu Phe Lys Ser Ala Thr

165 170 175

Thr Thr Val Met Asn Pro Lys Phe Ala Glu Ser
180 185

<210> 37

<211> 533

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Amino acid sequence of proteinic domain derived from CSF2RB

<400> 37

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

Tyr Lys Lys Lys Ser Asp Ser Trp Glu Asp Ser Lys Thr Glu Asn Leu
20 25 30

Asp Arg Ala His Ser Met Asp Leu Ser Gln Leu Glu Pro Asp Thr Ser
35 40 45

Tyr Cys Ala Arg Val Arg Val Lys Pro Ile Ser Asn Tyr Asp Gly Ile
50 55 60

Trp Ser Lys Trp Ser Glu Glu Tyr Thr Trp Lys Thr Asp Trp Val Met
65 70 75 80

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

Leu Leu Ile Leu Arg Phe Gly Cys Val Ser Val Tyr Arg Thr Tyr Arg
100 105 110

Lys Trp Lys Glu Lys Ile Pro Asn Pro Ser Lys Ser Leu Leu Phe Gln
115 120 125

Asp Gly Gly Lys Gly Leu Trp Pro Pro Gly Ser Met Ala Ala Phe Ala
130 135 140

Thr Lys Asn Pro Ala Leu Gln Gly Pro Gln Ser Arg Leu Leu Ala Glu
145 150 155 160

Gln Gln Gly Glu Ser Tyr Ala His Leu Glu Asp Asn Asn Val Ser Pro
165 170 175

Leu Thr Ile Glu Asp Pro Asn Ile Ile Arg Val Pro Pro Ser Gly Pro
180 185 190

Asp Thr Thr Pro Ala Ala Ser Ser Glu Ser Thr Glu Gln Leu Pro Asn
195 200 205

Val Gln Val Glu Gly Pro Thr Pro Asn Arg Pro Arg Lys Gln Leu Pro
210 215 220
Ser Phe Asp Phe Asn Gly Pro Tyr Leu Gly Pro Pro Gln Ser His Ser
225 230 235 240
Leu Pro Asp Leu Pro Asp Gln Leu Gly Ser Pro Gln Val Gly Gly Ser
245 250 255
Leu Lys Pro Ala Leu Pro Gly Ser Leu Glu Tyr Met Cys Leu Pro Pro
260 265 270

Gly Gly Gln Ala Gln Leu Val Pro Leu Ser Gln Val Met Gly Gln Gly
275 280 285
Gln Ala Met Asp Val Gln Cys Gly Ser Ser Leu Glu Thr Ser Gly Ser
290 295 300
Pro Ser Val Glu Pro Lys Glu Asn Pro Pro Val Glu Leu Ser Met Glu
305 310 315 320
Glu Gln Glu Ala Arg Asp Asn Pro Val Thr Leu Pro Ile Ser Ser Gly
325 330 335

Gly Pro Glu Gly Ser Met Met Ala Ser Asp Tyr Val Thr Pro Gly Asp
340 345 350
Pro Val Leu Thr Leu Pro Thr Gly Pro Leu Ser Thr Ser Leu Gly Pro
355 360 365
Ser Leu Gly Leu Pro Ser Ala Gln Ser Pro Arg Leu Cys Leu Lys Leu
370 375 380
Pro Arg Val Pro Ser Gly Ser Pro Ala Leu Gly Pro Pro Gly Phe Glu
385 390 395 400

Asp Tyr Val Glu Leu Pro Pro Ser Val Ser Gln Ala Ala Lys Ser Pro
405 410 415
Pro Gly His Pro Ala Pro Pro Val Ala Ser Ser Pro Thr Val Ile Pro
420 425 430
Gly Glu Pro Arg Glu Glu Val Gly Pro Ala Ser Pro His Pro Glu Gly

435 440 445

Leu Leu Val Leu Gln Gln Val Gly Asp Tyr Cys Phe Leu Pro Gly Leu

450 455 460

Gly Pro Gly Ser Leu Ser Pro His Ser Lys Pro Pro Ser Pro Ser Leu

465 470 475 480

Cys Ser Glu Thr Glu Asp Leu Val Gln Asp Leu Ser Val Lys Lys Phe

485 490 495

Pro Tyr Gln Pro Met Pro Gln Ala Pro Ala Ile Gln Phe Phe Lys Ser

500 505 510

Leu Lys His Gln Asp Tyr Leu Ser Leu Pro Pro Trp Asp Asn Ser Gln

515 520 525

Ser Gly Lys Val Cys

530

<210> 38

<211> 334

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Amino acid sequence of proteinic domain derived from CCR1

<400> 38

Thr Pro Cys Gln Lys Thr Ala Val Arg Ala Phe Gly Ala Gly Leu Leu

1 5 10 15

Pro Pro Leu Tyr Ser Leu Val Phe Ile Ile Gly Val Val Gly Asn Val

20 25 30

Leu Val Ile Leu Val Leu Met Gln His Arg Arg Leu Gln Ser Met Thr

35 40 45

Ser Ile Tyr Leu Phe Asn Leu Ala Val Ser Asp Leu Val Phe Leu Phe

50 55 60

Thr Leu Pro Phe Trp Ile Asp Tyr Lys Leu Lys Asp Asp Trp Ile Phe

65 70 75 80

Gly Asp Ala Met Cys Lys Leu Leu Ser Gly Phe Tyr Tyr Leu Gly Leu

85 90 95

Tyr Ser Glu Ile Phe Phe Ile Ile Leu Leu Thr Ile Asp Arg Tyr Leu

100 105 110

Ala Ile Val His Ala Val Phe Ala Leu Arg Ala Arg Thr Val Thr Phe

115 120 125

Gly Ile Ile Thr Ser Ile Ile Thr Trp Ala Leu Ala Ile Leu Ala Ser

130 135 140

Met Pro Ala Leu Tyr Phe Phe Lys Ala Gln Trp Glu Phe Thr His Arg

145 150 155 160

Thr Cys Ser Pro His Phe Pro Tyr Lys Ser Leu Lys Gln Trp Lys Arg

165 170 175

Phe Gln Ala Leu Lys Leu Asn Leu Leu Gly Leu Ile Leu Pro Leu Leu

180 185 190

Val Met Ile Ile Cys Tyr Ala Gly Ile Ile Arg Ile Leu Leu Arg Arg

195 200 205

Pro Ser Glu Lys Lys Val Lys Ala Val Arg Leu Ile Phe Ala Ile Thr

210 215 220

Leu Leu Phe Phe Leu Leu Trp Thr Pro Tyr Asn Leu Ser Val Phe Val

225 230 235 240

Ser Ala Phe Gln Asp Val Leu Phe Thr Asn Gln Cys Glu Gln Ser Lys

245 250 255

Gln Leu Asp Leu Ala Met Gln Val Thr Glu Val Ile Ala Tyr Thr His

260 265 270

Cys Cys Val Asn Pro Ile Ile Tyr Val Phe Val Gly Glu Arg Phe Trp

275 280 285

Lys Tyr Leu Arg Gln Leu Phe Gln Arg His Val Ala Ile Pro Leu Ala

290 295 300

Lys Trp Leu Pro Phe Leu Ser Val Asp Gln Leu Glu Arg Thr Ser Ser

305 310 315 320

Ile Ser Pro Ser Thr Gly Glu His Glu Leu Ser Ala Gly Phe

325 330

<210> 39

<211> 337

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Amino acid sequence of proteinic domain derived from CCR5

<400> 39

Met Ser Ala Pro Cys Gln Lys Ile Asn Val Lys Gln Ile Ala Ala Gln

1 5 10 15

Leu Leu Pro Pro Leu Tyr Ser Leu Val Phe Ile Phe Gly Phe Val Gly

20 25 30

Asn Met Met Val Phe Leu Ile Leu Ile Ser Cys Lys Lys Leu Lys Ser

35 40 45

Val Thr Asp Ile Tyr Leu Leu Asn Leu Ala Ile Ser Asp Leu Leu Phe

50 55 60

Leu Leu Thr Leu Pro Phe Trp Ala His Tyr Ala Ala Asn Glu Trp Val

65 70 75 80

Phe Gly Asn Ile Met Cys Lys Val Phe Thr Gly Leu Tyr His Ile Gly

85 90 95

Tyr Phe Gly Gly Ile Phe Phe Ile Ile Leu Leu Thr Ile Asp Arg Tyr

100 105 110

Leu Ala Ile Val His Ala Val Phe Ala Leu Lys Val Arg Thr Val Asn

115 120 125

Phe Gly Val Ile Thr Ser Val Val Thr Trp Ala Val Ala Val Phe Ala

130 135 140

Ser Leu Pro Glu Ile Ile Phe Thr Arg Ser Gln Lys Glu Gly Phe His

145 150 155 160

Tyr Thr Cys Ser Pro His Phe Pro His Thr Gln Tyr His Phe Trp Lys

165 170 175

Ser Phe Gln Thr Leu Lys Met Val Ile Leu Ser Leu Ile Leu Pro Leu

180 185 190

Leu Val Met Val Ile Cys Tyr Ser Gly Ile Leu His Thr Leu Phe Arg

195 200 205

Cys Arg Asn Glu Lys Lys Arg His Arg Ala Val Arg Leu Ile Phe Ala
210 215 220
Ile Met Ile Val Tyr Phe Leu Phe Trp Thr Pro Tyr Asn Ile Val Leu
225 230 235 240
Leu Leu Thr Thr Phe Gln Glu Phe Phe Gly Leu Asn Asn Cys Ser Ser
245 250 255
Ser Asn Arg Leu Asp Gln Ala Met Gln Ala Thr Glu Thr Leu Gly Met

260 265 270
Thr His Cys Cys Leu Asn Pro Val Ile Tyr Ala Phe Val Gly Glu Lys
275 280 285
Phe Arg Ser Tyr Leu Ser Val Phe Phe Arg Lys His Ile Val Lys Arg
290 295 300
Phe Cys Lys Arg Cys Ser Ile Phe Gln Gln Asp Asn Pro Asp Arg Ala
305 310 315 320
Ser Ser Val Tyr Thr Arg Ser Thr Gly Glu His Glu Val Ser Thr Gly

325 330 335
Leu

<210> 40
<211> 329
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Amino acid sequence of proteinic domain derived from CXCR4
<400> 40
Phe Arg Asp Glu Asn Val His Phe Asn Arg Ile Phe Leu Pro Thr Ile
1 5 10 15
Tyr Phe Ile Ile Phe Leu Thr Gly Ile Val Gly Asn Gly Leu Val Ile
20 25 30
Leu Val Met Gly Tyr Gln Lys Lys Leu Arg Ser Met Thr Asp Lys Tyr

35 40 45
Arg Leu His Leu Ser Val Ala Asp Leu Leu Phe Val Ile Thr Leu Pro
50 55 60

Phe Trp Ala Val Asp Ala Met Ala Asp Trp Tyr Phe Gly Lys Phe Leu
65 70 75 80
Cys Lys Ala Val His Ile Ile Tyr Thr Val Asn Leu Tyr Ser Ser Val
85 90 95
Leu Ile Leu Ala Phe Ile Ser Leu Asp Arg Tyr Leu Ala Ile Val His

100 105 110
Ala Thr Asn Ser Gln Arg Pro Arg Lys Leu Leu Ala Glu Lys Ala Val
115 120 125
Tyr Val Gly Val Trp Ile Pro Ala Leu Leu Leu Thr Ile Pro Asp Phe
130 135 140
Ile Phe Ala Asp Val Ser Gln Gly Asp Ile Ser Gln Gly Asp Asp Arg
145 150 155 160
Tyr Ile Cys Asp Arg Leu Tyr Pro Asp Ser Leu Trp Met Val Val Phe

165 170 175
Gln Phe Gln His Ile Met Val Gly Leu Val Leu Pro Gly Ile Val Ile
180 185 190
Leu Ser Cys Tyr Cys Ile Ile Ile Ser Lys Leu Ser His Ser Lys Gly
195 200 205
His Gln Lys Arg Lys Ala Leu Lys Thr Thr Val Ile Leu Ile Leu Ala
210 215 220
Phe Phe Ala Cys Trp Leu Pro Tyr Tyr Val Gly Ile Ser Ile Asp Ser

225 230 235 240
Phe Ile Leu Leu Gly Val Ile Lys Gln Gly Cys Asp Phe Glu Ser Ile
245 250 255
Val His Lys Trp Ile Ser Ile Thr Glu Ala Leu Ala Phe Phe His Cys
260 265 270
Cys Leu Asn Pro Ile Leu Tyr Ala Phe Leu Gly Ala Lys Phe Lys Ser
275 280 285
Ser Ala Gln His Ala Leu Asn Ser Met Ser Arg Gly Ser Ser Leu Lys

290 295 300
Ile Leu Ser Lys Gly Lys Arg Gly Gly His Ser Ser Val Ser Thr Glu

305 310 315 320

Ser Glu Ser Ser Ser Phe His Ser Ser

325

<210> 41

<211> 297

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Amino acid sequence of proteinic domain derived from SELPLG

<400> 41

Ile Ala Thr Thr Asp Pro Thr Ala Pro Gly Thr Gly Gly Thr Ala Val

1 5 10 15

Gly Met Leu Ser Thr Asp Ser Ala Thr Gln Trp Ser Leu Thr Ser Val

20 25 30

Glu Thr Val Gln Pro Ala Ser Thr Glu Val Glu Thr Ser Gln Pro Ala

35 40 45

Pro Met Glu Ala Glu Thr Ser Gln Pro Ala Pro Met Glu Ala Glu Thr

50 55 60

Ser Gln Pro Ala Pro Met Glu Ala Asp Thr Ser Lys Pro Ala Pro Thr

65 70 75 80

Glu Ala Glu Thr Ser Lys Pro Ala Pro Thr Glu Ala Glu Thr Ser Gln

85 90 95

Pro Ala Pro Asn Glu Ala Glu Thr Ser Lys Pro Ala Pro Thr Glu Ala

100 105 110

Glu Thr Ser Lys Pro Ala Pro Thr Glu Ala Glu Thr Thr Gln Leu Pro

115 120 125

Arg Ile Gln Ala Val Lys Thr Leu Phe Thr Thr Ser Ala Ala Thr Glu

130 135 140

Val Pro Ser Thr Glu Pro Thr Thr Met Glu Thr Ala Ser Thr Glu Ser

145 150 155 160

Asn Glu Ser Thr Ile Phe Leu Gly Pro Ser Val Thr His Leu Pro Asp

165 170 175

Ser Gly Leu Lys Lys Gly Leu Ile Val Thr Pro Gly Asn Ser Pro Ala

180 185 190

Pro Thr Leu Pro Gly Ser Ser Asp Leu Ile Pro Val Lys Gln Cys Leu

195 200 205

Leu Ile Ile Leu Ile Leu Ala Ser Leu Ala Thr Ile Phe Leu Val Cys

210 215 220

Thr Val Val Leu Ala Val Arg Leu Ser Arg Lys Thr His Met Tyr Pro

225 230 235 240

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

245 250 255

Pro Glu Gly Gly Asp Gly Ala Pro Val Thr Ala Asn Gly Gly Leu Pro

260 265 270

Lys Val Gln Asp Leu Lys Thr Glu Pro Ser Gly Asp Arg Asp Gly Asp

275 280 285

Asp Leu Thr Leu His Ser Phe Leu Pro

290 295

<210> 42

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Amino acid sequence of IgK domain

<400> 42

Met Asp Phe Gln Val Gln Ile Phe Ser Phe Leu Leu Ile Ser Ala Ser

1 5 10 15

Val Ile Met Ser Arg Gly

20

<210> 43

<211> 786

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nucleic acid sequence of proteinic domain derived from dLNGFR

<400> 43

cttctggggg tgtcccttgg aggtgccaag gaggcatgcc ccacaggcct gtacacacac 60

agcggtgagt gctgcaaagc ctgcaacctg ggcgagggtg tggcccagcc ttgtggagcc 120

aaccagaccg tgtgtgagcc ctgcctggac agcgtgacgt tctccgacgt ggtgagcgcg 180

accgagccgt gcaagccgtg caccgagtgc gtggggctcc agagcatgtc ggcgccgtgc 240

gtggaggccg acgacgccgt gtgccgctgc gcctacggct actaccagga tgagacgact 300

gggcgctgcg aggcgtgccg cgtgtgcgag gcgggctcgg gcctcgtgtt ctcctgccag 360

gacaagcaga acaccgtgtg cgaggagtgc cccgacggca cgtattccga cgaggccaac 420

cacgtggacc cgtgcctgcc ctgcaccgtg tgcgaggaca ccgagcgcca gctccgcgag 480

tgcacacgct gggccgacgc cgagtgcgag gagatccctg gccgttggat tacacggtcc 540

acacccccag agggctcgga cagcacagcc cccagcaccc aggagcctga ggcacctcca 600

gaacaagacc tcatagccag cacggtggca ggtgtggtga ccacagtgat gggcagctcc 660

cagcccgtgg tgacccgagg caccaccgac aacctcatcc ctgtctattg ctccatcctg 720

gctgctgtgg ttgtgggcct tgtggcctac atagccttca agaggtggaa caggggggatc 780

ctctag 786

<210> 44

<211> 312

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nucleic acid sequence of proteinic domain derived from FcgRIIIA

<400> 44

cacgagaact ccgaactgct gattcctaag gcaactcaca acgactccgg ctcctatttc 60

tgtagagggc tgattggaca taacaacaag agctccgcct cattcaggat tagcctgggc 120

gacccagggt ctcccagtat gttccccccct tggcaccaga tcacctttg cctgctgatt 180

ggactgctgt tcgctatcga tacagtgctg tacttttctg tccggagagg cctgcagtca 240

cccgtggcag attacgaaga acccaagatt cagtggagca aggagcccca ggataagacg 300

cgtgtcgact ga 312

<210> 45

<211> 1407

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nucleic acid sequence of proteinic domain derived from FLT3

<400> 45

ccaggcccct tccctttcat ccaagacaac atctccttct atgcgaccat tgggctctgt 60

ctccccttca ttgttgttct cattgtgttg atctgccaca aatacaaaaa gcaatttagg 120

tacgagagtc agctgcagat gatccaggtg actggccccc tggataacga gtacttctac 180
gttgacttca gggactatga atatgacctt aagtgggagt tcccgagaga gaacttagag 240
tttgggaagg tcctggggtc tggcgctttc gggagggtga tgaacgccac ggcctatggc 300
attagtaaaa cgggagtctc aattcaggtg gcggtgaaga tgctaaaaga gaaagctgac 360
agctgtgaaa aagaagctct catgtcggag ctcaaaatga tgacccacct gggacaccat 420
gacaacatcg tgaatctgct gggggcatgc acactgtcag ggccagtgta cttgattttt 480
gaatattgtt gctatggtga cctcctcaac tacctaagaa gtaaaagaga gaagtttcac 540

aggacatgga cagagatttt taaggaacat aatttcagtt tttaccctac tttccaggca 600
cattcaaatt ccagcatgcc tggttcacga gaagttcagt tacacccgcc cttggatcag 660
ctctcagggt tcaatgggaa tttaattcat tctgaagatg agattgaata tgaaaaccag 720
aagaggctgg cagaagaaga ggaggaagat ttgaacgtgc tgacgtttga agacctcctt 780
tgctttgcgt accaagtggc caaaggcatg gaattcctgg agttcaagtc gtgtgtccac 840
agagacctgg cagccaggaa tgtgttggtc acccacggga aggtggtgaa gatctgtgac 900
tttggactgg cccgagacat cctgagcgac tccagctacg tcgtcagggg caacgcacgg 960

ctgccggtga agtggatggc acctgagagc ttatttgaag ggatctacac aatcaagagt 1020
gacgtctggt cctacggcat ccttctctgg gagatatttt cactgggtgt gaacccttac 1080
cctggcattc ctgtcgacgc taacttctat aaactgattc agagtggatt taaaatggag 1140
cagccattct atgccacaga agggatatac tttgtaatgc aatcctgctg ggcttttgac 1200
tcaaggaagc ggccatcctt ccccaacctg acttcatttt taggatgtca gctggcagag 1260
gcagaagaag cgatgtatca gaacatgggt ggcaacgtcc cagaacatcc atccatctac 1320
caaaacaggc ggcccctcag cagagaggca ggctcagagc cgccatcgcc acaggcccag 1380

gtgaagattc acggagaaag aagttag 1407

<210> 46

<211> 891

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nucleic acid sequence of proteinic domain derived from TLR4

<400> 46

cagctgtatt ccctcagcac tcttgattgc agtttcaatc gcatagagac atctaaagga 60
atactgcaac attttccaaa gagtctagcc ttcttcaatc ttactaacaa ttctgttgct 120

tgtatatgtg aacatcagaa attcctgcag tgggtcaagg aacagaagca gttcttggtg 180

aatgttgaac aaatgacatg tgcaacacct gtagagatga atacctcctt agtgttggat 240

tttaataatt ctacctgtta tatgtacaag acaatcatca gtgtgtcagt ggtcagtgtg 300

attgtggtat ccactgtagc atttctgata taccacttct attttcacct gatacttatt 360

gctggctgta aaaagtacag cagaggagaa agcatctatg atgcatttgt gatctactcg 420

agtcagaatg aggactgggt gagaaatgag ctggtaaaga atttagaaga aggagtgccc 480

cgctttcacc tctgccttca ctacagagac tttattcctg gtgtagccat tgctgccaac 540

atcatccagg aaggcttcca caagagccgg aaggttattg tggtagtgtc tagacacttt 600

attcagagcc gttggtgtat ctttgaatat gagattgctc aaacatggca gtttctgagc 660

agccgctctg gcatcatctt cattgtcctt gagaaggttg agaagtccct gctgaggcag 720

caggtggaat tgtatcgcct tcttagcaga aacacctacc tggaatggga ggacaatcct 780

ctggggaggc acatcttctg gagaagactt aaaaatgccc tattggatgg aaaagcctcg 840

aatcctgagc aaacagcaga ggaagaacaa gaaacggcaa cttggacctg a 891

<210> 47

<211> 1122

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nucleic acid sequence of proteinic domain derived from CCR2

<400> 47

atggaagaca ataatatgtt acctcagttc atccatggca tactatcaac atctcattct 60

ctatttacac gaagtatcca agagcttgat gaaggggcca ccacaccgta tgactacgat 120

gatggtgagc cttgtcataa aaccagtgtg aagcaaattg gagcttggat cctgcctcca 180

ctctactccc tggtattcat ctttggtttt gtgggcaaca tgttggtcat tataattctg 240

ataggctgta aaaagctgaa gagcatgact gatatctatc tgctcaacct ggccatctct 300

gacctgctct tcctgctcac attaccattc tgggctcact atgctgcaaa tgagtgggtc 360

tttgggaata taatgtgtaa agtattcaca gggctctatc acattggtta ttttggtgga 420

atctttttca ttatcctcct gacaattgat aggtacttgg ctattgttca tgctgtgttt 480

gctttaaaag ccaggacagt tacctttggg gtgataacaa gtgtagtcac ttgggtggtg 540

gctgtgtttg cctctctacc aggaatcata tttactaaat ccaaacaaga tgatcaccat 600

tacacctgtg gcccttattt tacacaacta tggaagaatt tccaaacaat aatgagaaat 660

atcttgagcc tgatcctgcc tctacttgtc atggtcatct gctactcagg aattctccac 720

accctgtttc gctgtaggaa tgagaagaag aggcacaggg ctgtgaggct catctttgcc 780

atcatgattg tctactttct cttctggact ccatacaata ttgttctctt cttgaccacc 840

ttccaggaat ccttgggaat gagtaactgt gtgattgaca agcacttaga ccaggccatg 900

caggtgacag agactcttgg aatgacacac tgctgcatta atcctgtcat ttatgccttt 960

gttggagaga agttccgaag gtatctctcc atatttttca gaaagcacat tgctaaacgt 1020

ctctgcaaac agtgcccagt tttctatagg gagacagcag atcgagtgag ctctacattc 1080

actccttcca ctggggagca agaggtctcg gttgggttgt aa 1122

<210> 48

<211> 564

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nucleic acid sequence of proteinic domain derived from ITGB2

<400> 48

aatgcacggc tggtagagtg cagtggccgt ggccactgcc aatgcaacag gtgcatatgt 60

gacgaaggct accagccacc gatgtgtgag gattgtccca gctgtggctc gcactgcagg 120

gacaaccaca cctcttgtgc cgagtgcctg aagtttgata agggcccttt tgagaagaac 180

tgtagtgttc agtgtgctgg tatgacgctg cagactatcc ctttgaagaa aaagccctgc 240

aaggagaggg actcggaagg ctgttggata acttacactt tgcagcagaa ggacggaagg 300

aacatttaca acatccatgt ggaggacagt ctagagtgtg tgaagggccc caatgtggct 360

gccatcgtag ggggcaccgt ggtaggtgtc gtactgattg gtgtcctcct cctggtcatc 420

tggaaggccc tgacccacct gactgacctc agggagtaca ggcgctttga gaaggagaaa 480

ctcaagtccc aatggaacaa tgacaacccc ctcttcaaga gtgctacgac aacggtcatg 540

aaccccaagt ttgctgaaag ctag 564

<210> 49

<211> 1602

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nucleic acid sequence of proteinic domain derived from CSF2RB

<400> 49

actcagaaga tggcttactc attcattgag cacacattcc aggtccagta caagaagaaa 60

tcggacagct gggaggacag caagacagag aacctagatc gagcccatag catggacctc 120

tcccagctgg agccagacac ctcatactgc gccagggtga gggtcaagcc catctctaac 180

tacgatggga tctggagcaa gtggagcgaa gagtacactt ggaagactga ctgggtgatg 240

cccacgctgt ggatagtcct catcctggtc tttctcatcc tcaccttgct cctgatcctt 300

cgctttggct gtgtctctgt atacaggacg tacaggaagt ggaaggaaaa gatccccaac 360

cccagcaaga gcctcctgtt ccaggatgga ggtaaaggtc tctggcctcc tggcagcatg 420

gcagccttcg ccactaagaa ccccgctctc caggggccac agagcaggct tcttgctgag 480

caacaggggg agtcatatgc acatttggaa gacaacaacg tgtcacctct cactatagag 540

gaccctaata taattcgagt tccaccatcc gggcctgata caaccccagc tgcctcatcc 600

gaatccacag agcaacttcc caatgttcaa gtagagggac caactcctaa cagacctagg 660

aagcaattac ccagctttga cttcaatggg ccctacctgg ggcctcccca atcccactct 720

ctgcctgatc tcccagacca gctgggttcc ccccaggtgg gtgggagcct gaagccagca 780

ctgccaggct ccttggagta catgtgtctg ccccctggag gtcaagcgca actggttcca 840

ttgtcccagg tgatggggca gggccaggct atggatgtgc agtgtgggtc cagcctggag 900

acctcaggga gcccttctgt ggagccaaag gagaaccctc cagttgagct gagcatggag 960

gaacaggagg cacgggacaa cccagtgact ctgcccataa gctctggggg ccctgagggc 1020

agtatgatgg cctctgatta tgtcactcct ggagatccgg tgctcactct gcccacaggg 1080

cccctgtcta cctctctggg cccctctcta gggttgccct cagcccaaag cccccgtctc 1140

tgtcttaagc tgcccagggt cccctctgga agcccagctc tagggccacc agggtttgag 1200

gactatgtgg agctgcctcc aagtgtgagc caggctgcca agtcccctcc aggccatcct 1260

gctcctcctg tggcaagcag ccccacagtg atcccaggag agcccaggga ggaagtgggc 1320

ccagcatccc cacatcccga aggcctcctt gttcttcagc aggttgggga ctactgcttc 1380

ctccctggcc tgggacctgg ctccctctca ccacacagta agccaccctc tccaagtctg 1440

tgttctgaga ctgaggacct agtccaggac ttgtctgtca aaaagtttcc ctatcagccc 1500

atgccccagg cgccagccat tcagtttttc aagtccctaa agcatcagga ctacctgtcc 1560

ctgccccctt gggacaatag ccagtctggg aaggtgtgct ga 1602

<210> 50

<211> 1005

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nucleic acid sequence of proteinic domain derived from CCR1

<400> 50

actccatgcc aaaagactgc tgtaagagcc tttggggctg gactcctgcc ccccctgtat 60

tctctagtgt tcatcattgg agtggtgggc aatgtcctag tgattctggt gctcatgcag 120

cataggaggc ttcaaagcat gaccagcatc tacctgttca acctggctgt ctctgatctg 180

gtcttccttt tcactttacc tttctggatt gactacaagt tgaaagacga ctggattttt 240

ggtgatgcca tgtgcaagct tctctctggg ttttattacc tgggtttata cagtgagatc 300

ttctttatca tcctgttgac gattgacaga tacctggcca ttgtccatgc tgtgtttgcc 360

ctgagggccc gaactgttac ttttggcatc atcaccagta ttatcacctg ggccctagcc 420

atcttagctt ccatgcctgc cttatacttt tttaaggccc agtgggagtt cactcaccgt 480

acctgtagcc ctcatttccc ctacaagagc ctgaagcagt ggaagaggtt tcaagctcta 540

aagctaaacc ttcttggact aattttgcct ctgttagtca tgataatctg ctatgcaggg 600

atcatcagaa ttctgctcag aagacccagt gagaagaagg tcaaagccgt gcgtctgata 660

tttgctatta ctcttctatt cttcctcctc tggacccccct acaatctgag tgtatttgtt 720

tctgctttcc aagatgttct attcaccaat cagtgtgagc agagtaagca actggacctg 780

gccatgcagg tgactgaggt gattgcctac acccactgtt gtgtcaaccc aatcatttat 840

gtttttgtgg gtgaacggtt ctggaagtac cttcggcagc tgtttcaaag gcatgtggct 900

ataccactgg caaaatggct gcccttcctc tctgtggacc aactagaaag gaccagttct 960

atatctccat ccacaggaga acatgagctc tctgctggct tctga 1005

<210> 51

<211> 1014

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nucleic acid sequence of proteinic domain derived from CCR5

<400> 51

atgtcagcac cctgccaaaa aatcaatgtg aaacaaattg cggctcagct cctgccccca 60

ctctactccc tggtattcat ctttggtttt gtgggtaaca tgatggtctt cctcatcttg 120

ataagctgca aaaagctgaa gagcgtgact gatatctacc tgctcaacct ggccatctct 180

gacctgctct tcctgctcac actaccattc tgggctcact atgctgcaaa tgagtgggtc 240

tttgggaaca taatgtgtaa agtattcaca gggctctatc acattggtta ttttggtgga 300

atcttcttca ttatcctcct gacaattgat aggtacttgg ctattgtcca tgctgtgttt 360

gctttaaaag tcagaacggt caactttggg gtgataacaa gtgtagtcac ttgggcggtg 420

gctgtgtttg cctctctccc agaaataatc tttaccagat ctcagaaaga aggttttcat 480

tatacatgca gtcctcattt tccacacact cagtatcatt tctggaagag tttccaaaca 540

ttaaagatgg tcatcttgag cctgatcctg cctctacttg tcatggtcat ctgctactca 600

ggaattctcc acaccctgtt tcgctgtagg aatgagaaga agaggcacag ggctgtgagg 660

ctcatctttg ccatcatgat tgtctacttt ctcttctgga ctccctacaa cattgtcctc 720

ctcctgacca ccttccagga attctttgga ctgaataact gcagtagttc taatagacta 780

gaccaggcca tgcaggcaac agagactctt ggaatgacac actgctgcct aaaccctgtc 840

atctatgcct ttgttggaga gaagttccgg agttatctct cagtgttctt ccgaaaacac 900

attgtcaaac gcttttgcaa acggtgttca attttccagc aagacaatcc tgatcgtgca 960

agctcagtct atacccgatc cacaggagaa catgaagttt ctactggttt atga 1014

<210> 52

<211> 990

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nucleic acid sequence of proteinic domain derived from CXCR4

<400> 52

ttccgggatg aaaacgtcca tttcaatagg atcttcctgc ccaccatcta cttcatcatc 60

ttcttgactg gcatagtcgg caatggattg gtgatcctgg tcatgggtta ccagaagaag 120

ctaaggagca tgacggacaa gtaccggctg cacctgtcag tggctgacct cctctttgtc 180

atcacactcc ccttctgggc agttgatgcc atggctgact ggtactttgg gaaatttttg 240

tgtaaggctg tccatatcat ctacactgtc aacctctaca gcagcgttct catcctggcc 300

ttcatcagcc tggaccggta cctcgctatt gtccacgcca ccaacagtca gaggccaagg 360

aaactgctgg ctgaaaaggc agtctatgtg ggcgtctgga tcccagccct cctcctgact 420

atacctgact tcatctttgc cgacgtcagc cagggggaca tcagtcaggg ggatgacagg 480

tacatctgtg accgccttta ccccgatagc ctgtggatgg tggtgtttca attccagcat 540

ataatggtgg gtctcgtcct gcccggcatc gtcatcctct cctgttactg catcatcatc 600

tctaagctgt cacactccaa gggccaccag aagcgcaagg ccctcaagac gacagtcatc 660

ctcatcctag ctttctttgc ctgctggctg ccatattatg tggggatcag catcgactcc 720

ttcatccttt tgggggtcat caagcaagga tgtgacttcg agagcatcgt gcacaagtgg 780

atctccatca cagaggccct cgccttcttc cactgttgcc tgaaccccat cctctatgcc 840

ttcctcgggg ccaagttcaa aagctctgcc cagcatgcac tcaactccat gagcagaggc 900

tccagcctca agatcctttc caaaggaaag cggggtggac actcttccgt ctccacggag 960

tcagaatcct ccagttttca ctccagctaa 990

<210> 53

<211> 894

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nucleic acid sequence of proteinic domain derived from SELPLG

<400> 53

attgccacca ctgaccctac tgccccaggt acaggaggga cagctgttgg gatgctgagc 60

acagactctg ccacacagtg gagtctaacc tcagtagaga ccgtccaacc agcatccaca 120

gaggtagaga cctcgcagcc agcacccatg gaggcagaga cctcgcagcc agcacccatg 180

gaggcagaga cctcgcagcc agcacccatg gaggcagaca cctcaaagcc agcacccacg 240

gaggcagaga cctcaaagcc agcacccacg gaggcagaga cctctcagcc agcacccaac 300

gaggcagaga cctcaaaacc agcacccacg gaggcagaga cctcaaaacc agcacccacg 360

gaggcagaga ccacccagct tcccaggatt caggctgtaa aaactctgtt tacaacgtct 420

gcagccaccg aagtcccttc cacagaacct accaccatgg agacggcgtc cacagagtct 480

aacgagtcta ccatcttcct tgggccatcc gtgactcact tacctgacag cggcctgaag 540

aaagggctga ttgtgacccc tgggaattca cctgccccaa ccctgccagg gagttcagat 600

ctcatcccgg tgaagcaatg tctgctgatt atcctcatct tggcttctct ggccaccatc 660

ttcctcgtgt gcacagtggt gctggcggtc cgtctgtccc gtaagaccca catgtaccca 720

gtgcggaact actcccccac ggagatgatc tgcatctcgt ccctgctacc tgaggggga 780

gacggggccc ctgtcacagc caatgggggc ctgcccaagg tccaggacct gaagacagag 840

cccagtgggg accgggatgg ggacgacctc accctgcaca gcttcctccc ttag 894

<210> 54

<211> 539

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Amino acid sequence of EVIR-N

<400> 54

Met Asp Phe Gln Val Gln Ile Phe Ser Phe Leu Leu Ile Ser Ala Ser

1 5 10 15

Val Ile Met Ser Arg Gly Asp Ile Val Leu Thr Gln Thr Pro Ser Ser

20 25 30

```
Leu Pro Val Ser Val Gly Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Lys Ser Ser
        35                  40                  45

Gln Thr Leu Leu Tyr Ser Asn Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr
    50                  55                  60
Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Ser Trp Ala Phe
65                  70                  75                  80
Thr Arg Lys Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly
                85                  90                  95
Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Gly Ser Val Lys Ala Glu Asp Leu Ala
            100                 105                 110

Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Asn Tyr Pro Trp Thr Phe Gly Gly
        115                 120                 125
Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
    130                 135                 140
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu
145                 150                 155                 160
Gln Gln Ser Gly Pro Glu Val Val Lys Thr Gly Ala Ser Val Lys Ile
                165                 170                 175

Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr Phe Ile Asn Trp
            180                 185                 190
Val Lys Lys Asn Ser Gly Lys Ser Pro Glu Trp Ile Gly His Ile Ser
        195                 200                 205
Ser Ser Tyr Ala Thr Ser Thr Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asn Lys Ala
    210                 215                 220
Ala Phe Thr Val Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Phe Met Gln Leu Asn
225                 230                 235                 240

Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg Ser Gly
                245                 250                 255
Asn Tyr Glu Glu Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val
            260                 265                 270
Thr Val Ser Ser Thr Gly Leu Leu Gly Val Ser Leu Gly Gly Ala Lys
```

275 280 285

Glu Ala Cys Pro Thr Gly Leu Tyr Thr His Ser Gly Glu Cys Cys Lys

290 295 300

Ala Cys Asn Leu Gly Glu Gly Val Ala Gln Pro Cys Gly Ala Asn Gln

305 310 315 320

Thr Val Cys Glu Pro Cys Leu Asp Ser Val Thr Phe Ser Asp Val Val

325 330 335

Ser Ala Thr Glu Pro Cys Lys Pro Cys Thr Glu Cys Val Gly Leu Gln

340 345 350

Ser Met Ser Ala Pro Cys Val Glu Ala Asp Asp Ala Val Cys Arg Cys

355 360 365

Ala Tyr Gly Tyr Tyr Gln Asp Glu Thr Thr Gly Arg Cys Glu Ala Cys

370 375 380

Arg Val Cys Glu Ala Gly Ser Gly Leu Val Phe Ser Cys Gln Asp Lys

385 390 395 400

Gln Asn Thr Val Cys Glu Glu Cys Pro Asp Gly Thr Tyr Ser Asp Glu

405 410 415

Ala Asn His Val Asp Pro Cys Leu Pro Cys Thr Val Cys Glu Asp Thr

420 425 430

Glu Arg Gln Leu Arg Glu Cys Thr Arg Trp Ala Asp Ala Glu Cys Glu

435 440 445

Glu Ile Pro Gly Arg Trp Ile Thr Arg Ser Thr Pro Pro Glu Gly Ser

450 455 460

Asp Ser Thr Ala Pro Ser Thr Gln Glu Pro Glu Ala Pro Pro Glu Gln

465 470 475 480

Asp Leu Ile Ala Ser Thr Val Ala Gly Val Val Thr Thr Val Met Gly

485 490 495

Ser Ser Gln Pro Val Val Thr Arg Gly Thr Thr Asp Asn Leu Ile Pro

500 505 510

Val Tyr Cys Ser Ile Leu Ala Ala Val Val Val Gly Leu Val Ala Tyr

515 520 525

Ile Ala Phe Lys Arg Trp Asn Arg Gly Ile Leu

530 535

<210> 55

<211> 381

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Amino acid sequence of EVIR-G

<400> 55

Met Asp Phe Gln Val Gln Ile Phe Ser Phe Leu Leu Ile Ser Ala Ser

1 5 10 15

Val Ile Met Ser Arg Gly Asp Ile Val Leu Thr Gln Thr Pro Ser Ser

20 25 30

Leu Pro Val Ser Val Gly Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Lys Ser Ser

35 40 45

Gln Thr Leu Leu Tyr Ser Asn Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr

50 55 60

Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Ser Trp Ala Phe

65 70 75 80

Thr Arg Lys Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly

85 90 95

Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Gly Ser Val Lys Ala Glu Asp Leu Ala

100 105 110

Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Asn Tyr Pro Trp Thr Phe Gly Gly

115 120 125

Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

130 135 140

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu

145 150 155 160

Gln Gln Ser Gly Pro Glu Val Val Lys Thr Gly Ala Ser Val Lys Ile

165 170 175

Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr Phe Ile Asn Trp

180 185 190

Val Lys Lys Asn Ser Gly Lys Ser Pro Glu Trp Ile Gly His Ile Ser

195 200 205

Ser Ser Tyr Ala Thr Ser Thr Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asn Lys Ala

210 215 220

Ala Phe Thr Val Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Phe Met Gln Leu Asn

225 230 235 240

Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg Ser Gly

245 250 255

Asn Tyr Glu Glu Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val

260 265 270

Thr Val Ser Ser Thr Gly His Glu Asn Ser Glu Leu Leu Ile Pro Lys

275 280 285

Ala Thr His Asn Asp Ser Gly Ser Tyr Phe Cys Arg Gly Leu Ile Gly

290 295 300

His Asn Asn Lys Ser Ser Ala Ser Phe Arg Ile Ser Leu Gly Asp Pro

305 310 315 320

Gly Ser Pro Ser Met Phe Pro Pro Trp His Gln Ile Thr Phe Cys Leu

325 330 335

Leu Ile Gly Leu Leu Phe Ala Ile Asp Thr Val Leu Tyr Phe Ser Val

340 345 350

Arg Arg Gly Leu Gln Ser Pro Val Ala Asp Tyr Glu Glu Pro Lys Ile

355 360 365

Gln Trp Ser Lys Glu Pro Gln Asp Lys Thr Arg Val Asp

370 375 380

<210> 56

<211> 746

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> Amino acid sequence of EVIR-F

<400> 56

Met Asp Phe Gln Val Gln Ile Phe Ser Phe Leu Leu Ile Ser Ala Ser

1 5 10 15

Val Ile Met Ser Arg Gly Asp Ile Val Leu Thr Gln Thr Pro Ser Ser

20 25 30

Leu Pro Val Ser Val Gly Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Lys Ser Ser

35 40 45

Gln Thr Leu Leu Tyr Ser Asn Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr

50 55 60

Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Ser Trp Ala Phe

65 70 75 80

Thr Arg Lys Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly

85 90 95

Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Gly Ser Val Lys Ala Glu Asp Leu Ala

100 105 110

Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Asn Tyr Pro Trp Thr Phe Gly Gly

115 120 125

Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

130 135 140

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu

145 150 155 160

Gln Gln Ser Gly Pro Glu Val Val Lys Thr Gly Ala Ser Val Lys Ile

165 170 175

Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr Phe Ile Asn Trp

180 185 190

Val Lys Lys Asn Ser Gly Lys Ser Pro Glu Trp Ile Gly His Ile Ser

195 200 205

Ser Ser Tyr Ala Thr Ser Thr Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asn Lys Ala

210 215 220

Ala Phe Thr Val Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Phe Met Gln Leu Asn

225 230 235 240

Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg Ser Gly

245 250 255

Asn Tyr Glu Glu Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val
260 265 270
Thr Val Ser Ser Thr Gly Pro Gly Pro Phe Pro Phe Ile Gln Asp Asn
275 280 285
Ile Ser Phe Tyr Ala Thr Ile Gly Leu Cys Leu Pro Phe Ile Val Val
290 295 300
Leu Ile Val Leu Ile Cys His Lys Tyr Lys Lys Gln Phe Arg Tyr Glu

305 310 315 320
Ser Gln Leu Gln Met Ile Gln Val Thr Gly Pro Leu Asp Asn Glu Tyr
325 330 335
Phe Tyr Val Asp Phe Arg Asp Tyr Glu Tyr Asp Leu Lys Trp Glu Phe
340 345 350
Pro Arg Glu Asn Leu Glu Phe Gly Lys Val Leu Gly Ser Gly Ala Phe
355 360 365
Gly Arg Val Met Asn Ala Thr Ala Tyr Gly Ile Ser Lys Thr Gly Val

370 375 380
Ser Ile Gln Val Ala Val Lys Met Leu Lys Glu Lys Ala Asp Ser Cys
385 390 395 400
Glu Lys Glu Ala Leu Met Ser Glu Leu Lys Met Met Thr His Leu Gly
405 410 415
His His Asp Asn Ile Val Asn Leu Leu Gly Ala Cys Thr Leu Ser Gly
420 425 430
Pro Val Tyr Leu Ile Phe Glu Tyr Cys Cys Tyr Gly Asp Leu Leu Asn

435 440 445
Tyr Leu Arg Ser Lys Arg Glu Lys Phe His Arg Thr Trp Thr Glu Ile
450 455 460
Phe Lys Glu His Asn Phe Ser Phe Tyr Pro Thr Phe Gln Ala His Ser
465 470 475 480
Asn Ser Ser Met Pro Gly Ser Arg Glu Val Gln Leu His Pro Pro Leu
485 490 495
Asp Gln Leu Ser Gly Phe Asn Gly Asn Leu Ile His Ser Glu Asp Glu

500 505 510

Ile Glu Tyr Glu Asn Gln Lys Arg Leu Ala Glu Glu Glu Glu Glu Asp

515 520 525

Leu Asn Val Leu Thr Phe Glu Asp Leu Leu Cys Phe Ala Tyr Gln Val

530 535 540

Ala Lys Gly Met Glu Phe Leu Glu Phe Lys Ser Cys Val His Arg Asp

545 550 555 560

Leu Ala Ala Arg Asn Val Leu Val Thr His Gly Lys Val Val Lys Ile

565 570 575

Cys Asp Phe Gly Leu Ala Arg Asp Ile Leu Ser Asp Ser Ser Tyr Val

580 585 590

Val Arg Gly Asn Ala Arg Leu Pro Val Lys Trp Met Ala Pro Glu Ser

595 600 605

Leu Phe Glu Gly Ile Tyr Thr Ile Lys Ser Asp Val Trp Ser Tyr Gly

610 615 620

Ile Leu Leu Trp Glu Ile Phe Ser Leu Gly Val Asn Pro Tyr Pro Gly

625 630 635 640

Ile Pro Val Asp Ala Asn Phe Tyr Lys Leu Ile Gln Ser Gly Phe Lys

645 650 655

Met Glu Gln Pro Phe Tyr Ala Thr Glu Gly Ile Tyr Phe Val Met Gln

660 665 670

Ser Cys Trp Ala Phe Asp Ser Arg Lys Arg Pro Ser Phe Pro Asn Leu

675 680 685

Thr Ser Phe Leu Gly Cys Gln Leu Ala Glu Ala Glu Glu Ala Met Tyr

690 695 700

Gln Asn Met Gly Gly Asn Val Pro Glu His Pro Ser Ile Tyr Gln Asn

705 710 715 720

Arg Arg Pro Leu Ser Arg Glu Ala Gly Ser Glu Pro Pro Ser Pro Gln

725 730 735

Ala Gln Val Lys Ile His Gly Glu Arg Ser

740 745

<210> 57

<211> 574

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Amino acid sequence of EVIR-T

<400> 57

Met Asp Phe Gln Val Gln Ile Phe Ser Phe Leu Leu Ile Ser Ala Ser
1 5 10 15

Val Ile Met Ser Arg Gly Asp Ile Val Leu Thr Gln Thr Pro Ser Ser
20 25 30

Leu Pro Val Ser Val Gly Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Lys Ser Ser
35 40 45

Gln Thr Leu Leu Tyr Ser Asn Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr
50 55 60

Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Ser Trp Ala Phe
65 70 75 80

Thr Arg Lys Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly
85 90 95

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

Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Asn Tyr Pro Trp Thr Phe Gly Gly
115 120 125

Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
130 135 140

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu
145 150 155 160

Gln Gln Ser Gly Pro Glu Val Val Lys Thr Gly Ala Ser Val Lys Ile
165 170 175

Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr Phe Ile Asn Trp
180 185 190

Val Lys Lys Asn Ser Gly Lys Ser Pro Glu Trp Ile Gly His Ile Ser
195 200 205

Ser Ser Tyr Ala Thr Ser Thr Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asn Lys Ala
210 215 220
Ala Phe Thr Val Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Phe Met Gln Leu Asn
225 230 235 240
Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg Ser Gly
245 250 255

Asn Tyr Glu Glu Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val
260 265 270
Thr Val Ser Ser Thr Gly Gln Leu Tyr Ser Leu Ser Thr Leu Asp Cys
275 280 285
Ser Phe Asn Arg Ile Glu Thr Ser Lys Gly Ile Leu Gln His Phe Pro
290 295 300
Lys Ser Leu Ala Phe Phe Asn Leu Thr Asn Asn Ser Val Ala Cys Ile
305 310 315 320

Cys Glu His Gln Lys Phe Leu Gln Trp Val Lys Glu Gln Lys Gln Phe
325 330 335
Leu Val Asn Val Glu Gln Met Thr Cys Ala Thr Pro Val Glu Met Asn
340 345 350
Thr Ser Leu Val Leu Asp Phe Asn Asn Ser Thr Cys Tyr Met Tyr Lys
355 360 365
Thr Ile Ile Ser Val Ser Val Val Ser Val Ile Val Val Ser Thr Val
370 375 380

Ala Phe Leu Ile Tyr His Phe Tyr Phe His Leu Ile Leu Ile Ala Gly
385 390 395 400
Cys Lys Lys Tyr Ser Arg Gly Glu Ser Ile Tyr Asp Ala Phe Val Ile
405 410 415
Tyr Ser Ser Gln Asn Glu Asp Trp Val Arg Asn Glu Leu Val Lys Asn
420 425 430
Leu Glu Glu Gly Val Pro Arg Phe His Leu Cys Leu His Tyr Arg Asp
435 440 445

Phe Ile Pro Gly Val Ala Ile Ala Ala Asn Ile Ile Gln Glu Gly Phe

450 455 460

His Lys Ser Arg Lys Val Ile Val Val Ser Arg His Phe Ile Gln
465 470 475 480

Ser Arg Trp Cys Ile Phe Glu Tyr Glu Ile Ala Gln Thr Trp Gln Phe
485 490 495

Leu Ser Ser Arg Ser Gly Ile Ile Phe Ile Val Leu Glu Lys Val Glu
500 505 510

Lys Ser Leu Leu Arg Gln Gln Val Glu Leu Tyr Arg Leu Leu Ser Arg
515 520 525

Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Glu Asp Asn Pro Leu Gly Arg His Ile Phe
530 535 540

Trp Arg Arg Leu Lys Asn Ala Leu Leu Asp Gly Lys Ala Ser Asn Pro
545 550 555 560

Glu Gln Thr Ala Glu Glu Glu Gln Glu Thr Ala Thr Trp Thr
565 570

<210> 58

<211> 651

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Amino acid sequence of EVIR-C2

<400> 58

Met Asp Phe Gln Val Gln Ile Phe Ser Phe Leu Leu Ile Ser Ala Ser
1 5 10 15

Val Ile Met Ser Arg Gly Asp Ile Val Leu Thr Gln Thr Pro Ser Ser
20 25 30

Leu Pro Val Ser Val Gly Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Lys Ser Ser
35 40 45

Gln Thr Leu Leu Tyr Ser Asn Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr
50 55 60

Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Ser Trp Ala Phe
65 70 75 80

Thr Arg Lys Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly

85 90 95

Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Gly Ser Val Lys Ala Glu Asp Leu Ala

100 105 110

Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Asn Tyr Pro Trp Thr Phe Gly Gly

115 120 125

Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

130 135 140

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu

145 150 155 160

Gln Gln Ser Gly Pro Glu Val Val Lys Thr Gly Ala Ser Val Lys Ile

165 170 175

Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr Phe Ile Asn Trp

180 185 190

Val Lys Lys Asn Ser Gly Lys Ser Pro Glu Trp Ile Gly His Ile Ser

195 200 205

Ser Ser Tyr Ala Thr Ser Thr Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asn Lys Ala

210 215 220

Ala Phe Thr Val Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Phe Met Gln Leu Asn

225 230 235 240

Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg Ser Gly

245 250 255

Asn Tyr Glu Glu Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val

260 265 270

Thr Val Ser Ser Thr Gly Met Glu Asp Asn Asn Met Leu Pro Gln Phe

275 280 285

Ile His Gly Ile Leu Ser Thr Ser His Ser Leu Phe Thr Arg Ser Ile

290 295 300

Gln Glu Leu Asp Glu Gly Ala Thr Thr Pro Tyr Asp Tyr Asp Asp Gly

305 310 315 320

Glu Pro Cys His Lys Thr Ser Val Lys Gln Ile Gly Ala Trp Ile Leu

325 330 335

Pro Pro Leu Tyr Ser Leu Val Phe Ile Phe Gly Phe Val Gly Asn Met
340 345 350
Leu Val Ile Ile Ile Leu Ile Gly Cys Lys Lys Leu Lys Ser Met Thr
355 360 365

Asp Ile Tyr Leu Leu Asn Leu Ala Ile Ser Asp Leu Leu Phe Leu Leu
370 375 380
Thr Leu Pro Phe Trp Ala His Tyr Ala Ala Asn Glu Trp Val Phe Gly
385 390 395 400
Asn Ile Met Cys Lys Val Phe Thr Gly Leu Tyr His Ile Gly Tyr Phe
405 410 415
Gly Gly Ile Phe Phe Ile Ile Leu Leu Thr Ile Asp Arg Tyr Leu Ala
420 425 430

Ile Val His Ala Val Phe Ala Leu Lys Ala Arg Thr Val Thr Phe Gly
435 440 445
Val Ile Thr Ser Val Val Thr Trp Val Val Ala Val Phe Ala Ser Leu
450 455 460
Pro Gly Ile Ile Phe Thr Lys Ser Lys Gln Asp Asp His His Tyr Thr
465 470 475 480
Cys Gly Pro Tyr Phe Thr Gln Leu Trp Lys Asn Phe Gln Thr Ile Met
485 490 495

Arg Asn Ile Leu Ser Leu Ile Leu Pro Leu Leu Val Met Val Ile Cys
500 505 510
Tyr Ser Gly Ile Leu His Thr Leu Phe Arg Cys Arg Asn Glu Lys Lys
515 520 525
Arg His Arg Ala Val Arg Leu Ile Phe Ala Ile Met Ile Val Tyr Phe
530 535 540
Leu Phe Trp Thr Pro Tyr Asn Ile Val Leu Phe Leu Thr Thr Phe Gln
545 550 555 560

Glu Ser Leu Gly Met Ser Asn Cys Val Ile Asp Lys His Leu Asp Gln
565 570 575
Ala Met Gln Val Thr Glu Thr Leu Gly Met Thr His Cys Cys Ile Asn

580 585 590

Pro Val Ile Tyr Ala Phe Val Gly Glu Lys Phe Arg Arg Tyr Leu Ser

595 600 605

Ile Phe Phe Arg Lys His Ile Ala Lys Arg Leu Cys Lys Gln Cys Pro

610 615 620

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

625 630 635 640

Ser Thr Gly Glu Gln Glu Val Ser Val Gly Leu

645 650

<210> 59

<211> 465

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Amino acid sequence of EVIR-I

<400> 59

Met Asp Phe Gln Val Gln Ile Phe Ser Phe Leu Leu Ile Ser Ala Ser

1 5 10 15

Val Ile Met Ser Arg Gly Asp Ile Val Leu Thr Gln Thr Pro Ser Ser

20 25 30

Leu Pro Val Ser Val Gly Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Lys Ser Ser

35 40 45

Gln Thr Leu Leu Tyr Ser Asn Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr

50 55 60

Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Ser Trp Ala Phe

65 70 75 80

Thr Arg Lys Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly

85 90 95

Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Gly Ser Val Lys Ala Glu Asp Leu Ala

100 105 110

Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Asn Tyr Pro Trp Thr Phe Gly Gly

115 120 125

Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

130 135 140

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu

145 150 155 160

Gln Gln Ser Gly Pro Glu Val Val Lys Thr Gly Ala Ser Val Lys Ile

165 170 175

Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr Phe Ile Asn Trp

180 185 190

Val Lys Lys Asn Ser Gly Lys Ser Pro Glu Trp Ile Gly His Ile Ser

195 200 205

Ser Ser Tyr Ala Thr Ser Thr Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asn Lys Ala

210 215 220

Ala Phe Thr Val Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Phe Met Gln Leu Asn

225 230 235 240

Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg Ser Gly

245 250 255

Asn Tyr Glu Glu Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val

260 265 270

Thr Val Ser Ser Thr Gly Asn Ala Arg Leu Val Glu Cys Ser Gly Arg

275 280 285

Gly His Cys Gln Cys Asn Arg Cys Ile Cys Asp Glu Gly Tyr Gln Pro

290 295 300

Pro Met Cys Glu Asp Cys Pro Ser Cys Gly Ser His Cys Arg Asp Asn

305 310 315 320

His Thr Ser Cys Ala Glu Cys Leu Lys Phe Asp Lys Gly Pro Phe Glu

325 330 335

Lys Asn Cys Ser Val Gln Cys Ala Gly Met Thr Leu Gln Thr Ile Pro

340 345 350

Leu Lys Lys Lys Pro Cys Lys Glu Arg Asp Ser Glu Gly Cys Trp Ile

355 360 365

Thr Tyr Thr Leu Gln Gln Lys Asp Gly Arg Asn Ile Tyr Asn Ile His

370 375 380

Val Glu Asp Ser Leu Glu Cys Val Lys Gly Pro Asn Val Ala Ala Ile
385 390 395 400
Val Gly Gly Thr Val Val Gly Val Val Leu Ile Gly Val Leu Leu Leu

405 410 415
Val Ile Trp Lys Ala Leu Thr His Leu Thr Asp Leu Arg Glu Tyr Arg
420 425 430
Arg Phe Glu Lys Glu Lys Leu Lys Ser Gln Trp Asn Asn Asp Asn Pro
435 440 445
Leu Phe Lys Ser Ala Thr Thr Thr Val Met Asn Pro Lys Phe Ala Glu
450 455 460
Ser
465

<210> 60

<211> 811

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Amino acid sequence of EVIR-C

<400> 60

Met Asp Phe Gln Val Gln Ile Phe Ser Phe Leu Leu Ile Ser Ala Ser
1 5 10 15
Val Ile Met Ser Arg Gly Asp Ile Val Leu Thr Gln Thr Pro Ser Ser
20 25 30
Leu Pro Val Ser Val Gly Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Lys Ser Ser
35 40 45
Gln Thr Leu Leu Tyr Ser Asn Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr

50 55 60
Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Ser Trp Ala Phe
65 70 75 80
Thr Arg Lys Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly
85 90 95
Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Gly Ser Val Lys Ala Glu Asp Leu Ala
100 105 110

Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Asn Tyr Pro Trp Thr Phe Gly Gly

115 120 125

Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

130 135 140

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu

145 150 155 160

Gln Gln Ser Gly Pro Glu Val Val Lys Thr Gly Ala Ser Val Lys Ile

165 170 175

Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr Phe Ile Asn Trp

180 185 190

Val Lys Lys Asn Ser Gly Lys Ser Pro Glu Trp Ile Gly His Ile Ser

195 200 205

Ser Ser Tyr Ala Thr Ser Thr Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asn Lys Ala

210 215 220

Ala Phe Thr Val Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Phe Met Gln Leu Asn

225 230 235 240

Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg Ser Gly

245 250 255

Asn Tyr Glu Glu Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val

260 265 270

Thr Val Ser Ser Thr Gly Thr Gln Lys Met Ala Tyr Ser Phe Ile Glu

275 280 285

His Thr Phe Gln Val Gln Tyr Lys Lys Lys Ser Asp Ser Trp Glu Asp

290 295 300

Ser Lys Thr Glu Asn Leu Asp Arg Ala His Ser Met Asp Leu Ser Gln

305 310 315 320

Leu Glu Pro Asp Thr Ser Tyr Cys Ala Arg Val Arg Val Lys Pro Ile

325 330 335

Ser Asn Tyr Asp Gly Ile Trp Ser Lys Trp Ser Glu Glu Tyr Thr Trp

340 345 350

Lys Thr Asp Trp Val Met Pro Thr Leu Trp Ile Val Leu Ile Leu Val

355 360 365

Phe Leu Ile Leu Thr Leu Leu Leu Ile Leu Arg Phe Gly Cys Val Ser

370 375 380

Val Tyr Arg Thr Tyr Arg Lys Trp Lys Glu Lys Ile Pro Asn Pro Ser

385 390 395 400

Lys Ser Leu Leu Phe Gln Asp Gly Gly Lys Gly Leu Trp Pro Pro Gly

405 410 415

Ser Met Ala Ala Phe Ala Thr Lys Asn Pro Ala Leu Gln Gly Pro Gln

420 425 430

Ser Arg Leu Leu Ala Glu Gln Gln Gly Glu Ser Tyr Ala His Leu Glu

435 440 445

Asp Asn Asn Val Ser Pro Leu Thr Ile Glu Asp Pro Asn Ile Ile Arg

450 455 460

Val Pro Pro Ser Gly Pro Asp Thr Thr Pro Ala Ala Ser Ser Glu Ser

465 470 475 480

Thr Glu Gln Leu Pro Asn Val Gln Val Glu Gly Pro Thr Pro Asn Arg

485 490 495

Pro Arg Lys Gln Leu Pro Ser Phe Asp Phe Asn Gly Pro Tyr Leu Gly

500 505 510

Pro Pro Gln Ser His Ser Leu Pro Asp Leu Pro Asp Gln Leu Gly Ser

515 520 525

Pro Gln Val Gly Gly Ser Leu Lys Pro Ala Leu Pro Gly Ser Leu Glu

530 535 540

Tyr Met Cys Leu Pro Pro Gly Gly Gln Ala Gln Leu Val Pro Leu Ser

545 550 555 560

Gln Val Met Gly Gln Gly Gln Ala Met Asp Val Gln Cys Gly Ser Ser

565 570 575

Leu Glu Thr Ser Gly Ser Pro Ser Val Glu Pro Lys Glu Asn Pro Pro

580 585 590

Val Glu Leu Ser Met Glu Glu Gln Glu Ala Arg Asp Asn Pro Val Thr

595 600 605

Leu Pro Ile Ser Ser Gly Gly Pro Glu Gly Ser Met Met Ala Ser Asp

610 615 620

Tyr Val Thr Pro Gly Asp Pro Val Leu Thr Leu Pro Thr Gly Pro Leu

625 630 635 640

Ser Thr Ser Leu Gly Pro Ser Leu Gly Leu Pro Ser Ala Gln Ser Pro

645 650 655

Arg Leu Cys Leu Lys Leu Pro Arg Val Pro Ser Gly Ser Pro Ala Leu

660 665 670

Gly Pro Pro Gly Phe Glu Asp Tyr Val Glu Leu Pro Pro Ser Val Ser

675 680 685

Gln Ala Ala Lys Ser Pro Pro Gly His Pro Ala Pro Pro Val Ala Ser

690 695 700

Ser Pro Thr Val Ile Pro Gly Glu Pro Arg Glu Glu Val Gly Pro Ala

705 710 715 720

Ser Pro His Pro Glu Gly Leu Leu Val Leu Gln Gln Val Gly Asp Tyr

725 730 735

Cys Phe Leu Pro Gly Leu Gly Pro Gly Ser Leu Ser Pro His Ser Lys

740 745 750

Pro Pro Ser Pro Ser Leu Cys Ser Glu Thr Glu Asp Leu Val Gln Asp

755 760 765

Leu Ser Val Lys Lys Phe Pro Tyr Gln Pro Met Pro Gln Ala Pro Ala

770 775 780

Ile Gln Phe Phe Lys Ser Leu Lys His Gln Asp Tyr Leu Ser Leu Pro

785 790 795 800

Pro Trp Asp Asn Ser Gln Ser Gly Lys Val Cys

805 810

<210> 61

<211> 612

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Amino acid sequence of EVIR-C1

<400> 61

Met Asp Phe Gln Val Gln Ile Phe Ser Phe Leu Leu Ile Ser Ala Ser
1 5 10 15
Val Ile Met Ser Arg Gly Asp Ile Val Leu Thr Gln Thr Pro Ser Ser
20 25 30
Leu Pro Val Ser Val Gly Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Lys Ser Ser
35 40 45
Gln Thr Leu Leu Tyr Ser Asn Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr
50 55 60

Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Ser Trp Ala Phe
65 70 75 80
Thr Arg Lys Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly
85 90 95
Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Gly Ser Val Lys Ala Glu Asp Leu Ala
100 105 110
Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Asn Tyr Pro Trp Thr Phe Gly Gly
115 120 125

Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
130 135 140
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu
145 150 155 160
Gln Gln Ser Gly Pro Glu Val Val Lys Thr Gly Ala Ser Val Lys Ile
165 170 175
Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr Phe Ile Asn Trp
180 185 190

Val Lys Lys Asn Ser Gly Lys Ser Pro Glu Trp Ile Gly His Ile Ser
195 200 205
Ser Ser Tyr Ala Thr Ser Thr Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asn Lys Ala
210 215 220
Ala Phe Thr Val Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Phe Met Gln Leu Asn
225 230 235 240
Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg Ser Gly

245 250 255

Asn Tyr Glu Glu Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val
260 265 270

Thr Val Ser Ser Thr Gly Thr Pro Cys Gln Lys Thr Ala Val Arg Ala
275 280 285

Phe Gly Ala Gly Leu Leu Pro Pro Leu Tyr Ser Leu Val Phe Ile Ile
290 295 300

Gly Val Val Gly Asn Val Leu Val Ile Leu Val Leu Met Gln His Arg
305 310 315 320

Arg Leu Gln Ser Met Thr Ser Ile Tyr Leu Phe Asn Leu Ala Val Ser
325 330 335

Asp Leu Val Phe Leu Phe Thr Leu Pro Phe Trp Ile Asp Tyr Lys Leu
340 345 350

Lys Asp Asp Trp Ile Phe Gly Asp Ala Met Cys Lys Leu Leu Ser Gly
355 360 365

Phe Tyr Tyr Leu Gly Leu Tyr Ser Glu Ile Phe Phe Ile Ile Leu Leu
370 375 380

Thr Ile Asp Arg Tyr Leu Ala Ile Val His Ala Val Phe Ala Leu Arg
385 390 395 400

Ala Arg Thr Val Thr Phe Gly Ile Ile Thr Ser Ile Ile Thr Trp Ala
405 410 415

Leu Ala Ile Leu Ala Ser Met Pro Ala Leu Tyr Phe Phe Lys Ala Gln
420 425 430

Trp Glu Phe Thr His Arg Thr Cys Ser Pro His Phe Pro Tyr Lys Ser
435 440 445

Leu Lys Gln Trp Lys Arg Phe Gln Ala Leu Lys Leu Asn Leu Leu Gly
450 455 460

Leu Ile Leu Pro Leu Leu Val Met Ile Ile Cys Tyr Ala Gly Ile Ile
465 470 475 480

Arg Ile Leu Leu Arg Arg Pro Ser Glu Lys Lys Val Lys Ala Val Arg
485 490 495

Leu Ile Phe Ala Ile Thr Leu Leu Phe Phe Leu Leu Trp Thr Pro Tyr
500 505 510

Asn Leu Ser Val Phe Val Ser Ala Phe Gln Asp Val Leu Phe Thr Asn
515 520 525

Gln Cys Glu Gln Ser Lys Gln Leu Asp Leu Ala Met Gln Val Thr Glu
530 535 540

Val Ile Ala Tyr Thr His Cys Cys Val Asn Pro Ile Ile Tyr Val Phe
545 550 555 560

Val Gly Glu Arg Phe Trp Lys Tyr Leu Arg Gln Leu Phe Gln Arg His
565 570 575

Val Ala Ile Pro Leu Ala Lys Trp Leu Pro Phe Leu Ser Val Asp Gln
580 585 590

Leu Glu Arg Thr Ser Ser Ile Ser Pro Ser Thr Gly Glu His Glu Leu
595 600 605

Ser Ala Gly Phe
610

<210> 62

<211> 615

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Amino acid sequence of EVIR-C5

<400> 62

Met Asp Phe Gln Val Gln Ile Phe Ser Phe Leu Leu Ile Ser Ala Ser
1 5 10 15

Val Ile Met Ser Arg Gly Asp Ile Val Leu Thr Gln Thr Pro Ser Ser
20 25 30

Leu Pro Val Ser Val Gly Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Lys Ser Ser
35 40 45

Gln Thr Leu Leu Tyr Ser Asn Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr
50 55 60

Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Ser Trp Ala Phe

65 70 75 80

Thr Arg Lys Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly
85 90 95
Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Gly Ser Val Lys Ala Glu Asp Leu Ala
100 105 110
Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Asn Tyr Pro Trp Thr Phe Gly Gly
115 120 125
Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
130 135 140

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu
145 150 155 160
Gln Gln Ser Gly Pro Glu Val Val Lys Thr Gly Ala Ser Val Lys Ile
165 170 175
Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr Phe Ile Asn Trp
180 185 190
Val Lys Lys Asn Ser Gly Lys Ser Pro Glu Trp Ile Gly His Ile Ser
195 200 205

Ser Ser Tyr Ala Thr Ser Thr Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asn Lys Ala
210 215 220
Ala Phe Thr Val Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Phe Met Gln Leu Asn
225 230 235 240
Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg Ser Gly
245 250 255
Asn Tyr Glu Glu Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val
260 265 270

Thr Val Ser Ser Thr Gly Met Ser Ala Pro Cys Gln Lys Ile Asn Val
275 280 285
Lys Gln Ile Ala Ala Gln Leu Leu Pro Pro Leu Tyr Ser Leu Val Phe
290 295 300
Ile Phe Gly Phe Val Gly Asn Met Met Val Phe Leu Ile Leu Ile Ser
305 310 315 320

Cys Lys Lys Leu Lys Ser Val Thr Asp Ile Tyr Leu Leu Asn Leu Ala
325 330 335

Ile Ser Asp Leu Leu Phe Leu Leu Thr Leu Pro Phe Trp Ala His Tyr
340 345 350

Ala Ala Asn Glu Trp Val Phe Gly Asn Ile Met Cys Lys Val Phe Thr
355 360 365

Gly Leu Tyr His Ile Gly Tyr Phe Gly Gly Ile Phe Phe Ile Ile Leu
370 375 380

Leu Thr Ile Asp Arg Tyr Leu Ala Ile Val His Ala Val Phe Ala Leu
385 390 395 400

Lys Val Arg Thr Val Asn Phe Gly Val Ile Thr Ser Val Val Thr Trp
405 410 415

Ala Val Ala Val Phe Ala Ser Leu Pro Glu Ile Ile Phe Thr Arg Ser
420 425 430

Gln Lys Glu Gly Phe His Tyr Thr Cys Ser Pro His Phe Pro His Thr
435 440 445

Gln Tyr His Phe Trp Lys Ser Phe Gln Thr Leu Lys Met Val Ile Leu
450 455 460

Ser Leu Ile Leu Pro Leu Leu Val Met Val Ile Cys Tyr Ser Gly Ile
465 470 475 480

Leu His Thr Leu Phe Arg Cys Arg Asn Glu Lys Lys Arg His Arg Ala
485 490 495

Val Arg Leu Ile Phe Ala Ile Met Ile Val Tyr Phe Leu Phe Trp Thr
500 505 510

Pro Tyr Asn Ile Val Leu Leu Leu Thr Thr Phe Gln Glu Phe Phe Gly
515 520 525

Leu Asn Asn Cys Ser Ser Ser Asn Arg Leu Asp Gln Ala Met Gln Ala
530 535 540

Thr Glu Thr Leu Gly Met Thr His Cys Cys Leu Asn Pro Val Ile Tyr
545 550 555 560

Ala Phe Val Gly Glu Lys Phe Arg Ser Tyr Leu Ser Val Phe Phe Arg

565 570 575

Lys His Ile Val Lys Arg Phe Cys Lys Arg Cys Ser Ile Phe Gln Gln

580 585 590

Asp Asn Pro Asp Arg Ala Ser Ser Val Tyr Thr Arg Ser Thr Gly Glu

595 600 605

His Glu Val Ser Thr Gly Leu

610 615

<210> 63

<211> 607

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Amino acid sequence of EVIR-CX

<400> 63

Met Asp Phe Gln Val Gln Ile Phe Ser Phe Leu Leu Ile Ser Ala Ser

1 5 10 15

Val Ile Met Ser Arg Gly Asp Ile Val Leu Thr Gln Thr Pro Ser Ser

20 25 30

Leu Pro Val Ser Val Gly Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Lys Ser Ser

35 40 45

Gln Thr Leu Leu Tyr Ser Asn Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr

50 55 60

Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Ser Trp Ala Phe

65 70 75 80

Thr Arg Lys Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly

85 90 95

Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Gly Ser Val Lys Ala Glu Asp Leu Ala

100 105 110

Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Asn Tyr Pro Trp Thr Phe Gly Gly

115 120 125

Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

130 135 140

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu

145 150 155 160

Gln Gln Ser Gly Pro Glu Val Val Lys Thr Gly Ala Ser Val Lys Ile

165 170 175

Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr Phe Ile Asn Trp

180 185 190

Val Lys Lys Asn Ser Gly Lys Ser Pro Glu Trp Ile Gly His Ile Ser

195 200 205

Ser Ser Tyr Ala Thr Ser Thr Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asn Lys Ala

210 215 220

Ala Phe Thr Val Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Phe Met Gln Leu Asn

225 230 235 240

Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg Ser Gly

245 250 255

Asn Tyr Glu Glu Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val

260 265 270

Thr Val Ser Ser Thr Gly Phe Arg Asp Glu Asn Val His Phe Asn Arg

275 280 285

Ile Phe Leu Pro Thr Ile Tyr Phe Ile Ile Phe Leu Thr Gly Ile Val

290 295 300

Gly Asn Gly Leu Val Ile Leu Val Met Gly Tyr Gln Lys Lys Leu Arg

305 310 315 320

Ser Met Thr Asp Lys Tyr Arg Leu His Leu Ser Val Ala Asp Leu Leu

325 330 335

Phe Val Ile Thr Leu Pro Phe Trp Ala Val Asp Ala Met Ala Asp Trp

340 345 350

Tyr Phe Gly Lys Phe Leu Cys Lys Ala Val His Ile Ile Tyr Thr Val

355 360 365

Asn Leu Tyr Ser Ser Val Leu Ile Leu Ala Phe Ile Ser Leu Asp Arg

370 375 380

Tyr Leu Ala Ile Val His Ala Thr Asn Ser Gln Arg Pro Arg Lys Leu

385 390 395 400

Leu Ala Glu Lys Ala Val Tyr Val Gly Val Trp Ile Pro Ala Leu Leu

405 410 415

Leu Thr Ile Pro Asp Phe Ile Phe Ala Asp Val Ser Gln Gly Asp Ile

420 425 430

Ser Gln Gly Asp Asp Arg Tyr Ile Cys Asp Arg Leu Tyr Pro Asp Ser

435 440 445

Leu Trp Met Val Val Phe Gln Phe Gln His Ile Met Val Gly Leu Val

450 455 460

Leu Pro Gly Ile Val Ile Leu Ser Cys Tyr Cys Ile Ile Ile Ser Lys

465 470 475 480

Leu Ser His Ser Lys Gly His Gln Lys Arg Lys Ala Leu Lys Thr Thr

485 490 495

Val Ile Leu Ile Leu Ala Phe Phe Ala Cys Trp Leu Pro Tyr Tyr Val

500 505 510

Gly Ile Ser Ile Asp Ser Phe Ile Leu Leu Gly Val Ile Lys Gln Gly

515 520 525

Cys Asp Phe Glu Ser Ile Val His Lys Trp Ile Ser Ile Thr Glu Ala

530 535 540

Leu Ala Phe Phe His Cys Cys Leu Asn Pro Ile Leu Tyr Ala Phe Leu

545 550 555 560

Gly Ala Lys Phe Lys Ser Ser Ala Gln His Ala Leu Asn Ser Met Ser

565 570 575

Arg Gly Ser Ser Leu Lys Ile Leu Ser Lys Gly Lys Arg Gly Gly His

580 585 590

Ser Ser Val Ser Thr Glu Ser Glu Ser Ser Ser Phe His Ser Ser

595 600 605

<210> 64

<211> 575

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Amino acid sequence of EVIR-S

<400> 64

Met Asp Phe Gln Val Gln Ile Phe Ser Phe Leu Leu Ile Ser Ala Ser
1 5 10 15

Val Ile Met Ser Arg Gly Asp Ile Val Leu Thr Gln Thr Pro Ser Ser
20 25 30

Leu Pro Val Ser Val Gly Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Lys Ser Ser
35 40 45

Gln Thr Leu Leu Tyr Ser Asn Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr
50 55 60

Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Ser Trp Ala Phe
65 70 75 80

Thr Arg Lys Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly
85 90 95

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

Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Asn Tyr Pro Trp Thr Phe Gly Gly
115 120 125

Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
130 135 140

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu
145 150 155 160

Gln Gln Ser Gly Pro Glu Val Val Lys Thr Gly Ala Ser Val Lys Ile
165 170 175

Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr Phe Ile Asn Trp
180 185 190

Val Lys Lys Asn Ser Gly Lys Ser Pro Glu Trp Ile Gly His Ile Ser
195 200 205

Ser Ser Tyr Ala Thr Ser Thr Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asn Lys Ala
210 215 220

Ala Phe Thr Val Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Phe Met Gln Leu Asn

225 230 235 240

Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg Ser Gly

245 250 255

Asn Tyr Glu Glu Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val

260 265 270

Thr Val Ser Ser Thr Gly Ile Ala Thr Thr Asp Pro Thr Ala Pro Gly

275 280 285

Thr Gly Gly Thr Ala Val Gly Met Leu Ser Thr Asp Ser Ala Thr Gln

290 295 300

Trp Ser Leu Thr Ser Val Glu Thr Val Gln Pro Ala Ser Thr Glu Val

305 310 315 320

Glu Thr Ser Gln Pro Ala Pro Met Glu Ala Glu Thr Ser Gln Pro Ala

325 330 335

Pro Met Glu Ala Glu Thr Ser Gln Pro Ala Pro Met Glu Ala Asp Thr

340 345 350

Ser Lys Pro Ala Pro Thr Glu Ala Glu Thr Ser Lys Pro Ala Pro Thr

355 360 365

Glu Ala Glu Thr Ser Gln Pro Ala Pro Asn Glu Ala Glu Thr Ser Lys

370 375 380

Pro Ala Pro Thr Glu Ala Glu Thr Ser Lys Pro Ala Pro Thr Glu Ala

385 390 395 400

Glu Thr Thr Gln Leu Pro Arg Ile Gln Ala Val Lys Thr Leu Phe Thr

405 410 415

Thr Ser Ala Ala Thr Glu Val Pro Ser Thr Glu Pro Thr Thr Met Glu

420 425 430

Thr Ala Ser Thr Glu Ser Asn Glu Ser Thr Ile Phe Leu Gly Pro Ser

435 440 445

Val Thr His Leu Pro Asp Ser Gly Leu Lys Lys Gly Leu Ile Val Thr

450 455 460

Pro Gly Asn Ser Pro Ala Pro Thr Leu Pro Gly Ser Ser Asp Leu Ile

465 470 475 480

Pro Val Lys Gln Cys Leu Leu Ile Ile Leu Ile Leu Ala Ser Leu Ala

485 490 495

Thr Ile Phe Leu Val Cys Thr Val Val Leu Ala Val Arg Leu Ser Arg

500 505 510

Lys Thr His Met Tyr Pro Val Arg Asn Tyr Ser Pro Thr Glu Met Ile

515 520 525

Cys Ile Ser Ser Leu Leu Pro Glu Gly Gly Asp Gly Ala Pro Val Thr

530 535 540

Ala Asn Gly Gly Leu Pro Lys Val Gln Asp Leu Lys Thr Glu Pro Ser

545 550 555 560

Gly Asp Arg Asp Gly Asp Asp Leu Thr Leu His Ser Phe Leu Pro

565 570 575

<210> 65

<211> 1620

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nucleic acid sequence of EVIR-N

<400> 65

atggattttc aggtccagat tttctccttc ctcctcattt cagccagcgt cattatgtct 60

cgggggggata ttgtcctcac acagactccc agctccctgc ctgtgtccgt cggagagaaa 120

gtgaccatga catgcaagtc tagtcagaca ctgctctact ctaacaatca gaagaactac 180

ctcgcatggt atcagcagaa accaggacag agccccaagc tgctcatctc ctgggctttc 240

acccggaaat ccggggtgcc tgaccgcttc acaggtagcg gctccggaac tgattttact 300

ctgaccattg gatctgtgaa ggcagaggac ctcgccgtct actattgcca gcagtacagt 360

aattatccat ggacttttgg cggagggacc aggctggaaa tcaagagagg tggaggaggg 420

tccggtggag gagggtctgg tggaggaggg agtggtggag gagggtcaga ggtgcagctg 480

cagcagtctg gccccgaagt ggtcaaaact ggagcttcag tcaaaatcag ctgtaaggca 540

tctgggtaca gcttcaccgg ctacttcatc aactgggtga agaaaaattc agggaagagc 600

cctgagtgga tcggccacat ttcaagctcc tacgccacaa gcacttacaa ccagaagttc 660

aaaaataagg ccgcttttac cgtggacaca tctagttcaa ccgccttcat gcagctgaac 720

tccctcacat ctgaagatag tgctgtgtac tattgtgtca ggagcggcaa ctacgaagaa 780

tatgctatgg attactgggg gcaggggacc tccgtgactg tctcaagcac cggtcttctg 840

ggggtgtccc ttggaggtgc caaggaggca tgccccacag gcctgtacac acacagcggt 900

gagtgctgca aagcctgcaa cctgggcgag ggtgtggccc agccttgtgg agccaaccag 960

accgtgtgtg agccctgcct ggacagcgtg acgttctccg acgtggtgag cgcgaccgag 1020

ccgtgcaagc cgtgcaccga gtgcgtgggg ctccagagca tgtcggcgcc gtgcgtggag 1080

gccgacgacg ccgtgtgccg ctgcgcctac ggctactacc aggatgagac gactgggcgc 1140

tgcgaggcgt gccgcgtgtg cgaggcgggc tcgggcctcg tgttctcctg ccaggacaag 1200

cagaacaccg tgtgcgagga gtgccccgac ggcacgtatt ccgacgaggc caaccacgtg 1260

gacccgtgcc tgccctgcac cgtgtgcgag gacaccgagc gccagctccg cgagtgcaca 1320

cgctgggccg acgccgagtg cgaggagatc cctggccgtt ggattacacg gtccacaccc 1380

ccagagggct cggacagcac agcccccagc acccaggagc ctgaggcacc tccagaacaa 1440

gacctcatag ccagcacggt ggcaggtgtg gtgaccacag tgatgggcag ctcccagccc 1500

gtggtgaccc gaggcaccac cgacaacctc atccctgtct attgctccat cctggctgct 1560

gtggttgtgg gccttgtggc ctacatagcc ttcaagaggt ggaacagggg gatcctctag 1620

<210> 66

<211> 1146

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nucleic acid sequence of EVIR-G

<400> 66

atggattttc aggtccagat tttctccttc ctcctcattt cagccagcgt cattatgtct 60

cgggggggata ttgtcctcac acagactccc agctccctgc ctgtgtccgt cggagagaaa 120

gtgaccatga catgcaagtc tagtcagaca ctgctctact ctaacaatca gaagaactac 180

ctcgcatggt atcagcagaa accaggacag agccccaagc tgctcatctc ctgggctttc 240

acccggaaat ccggggtgcc tgaccgcttc acaggtagcg gctccggaac tgattttact 300

ctgaccattg gatctgtgaa ggcagaggac ctcgccgtct actattgcca gcagtacagt 360

aattatccat ggacttttgg cggagggacc aggctggaaa tcaagagagg tggaggaggg 420

tccggtggag gagggtctgg tggaggaggg agtggtggag gagggtcaga ggtgcagctg 480

cagcagtctg gccccgaagt ggtcaaaact ggagcttcag tcaaaatcag ctgtaaggca 540

tctgggtaca gcttcaccgg ctacttcatc aactgggtga agaaaaattc agggaagagc 600

cctgagtgga tcggccacat ttcaagctcc tacgccacaa gcacttacaa ccagaagttc 660

aaaaataagg ccgcttttac cgtggacaca tctagttcaa ccgccttcat gcagctgaac 720

tccctcacat ctgaagatag tgctgtgtac tattgtgtca ggagcggcaa ctacgaagaa 780

tatgctatgg attactgggg gcaggggacc tccgtgactg tctcaagcac cggtcacgag 840

aactccgaac tgctgattcc taaggcaact cacaacgact ccggctccta tttctgtaga 900

gggctgattg gacataacaa caagagctcc gcctcattca ggattagcct gggcgaccca 960

gggtctccca gtatgttccc cccttggcac cagatcacct tttgcctgct gattggactg 1020

ctgttcgcta tcgatacagt gctgtacttt tctgtccgga gaggcctgca gtcacccgtg 1080

gcagattacg aagaacccaa gattcagtgg agcaaggagc cccaggataa gacgcgtgtc 1140

gactga 1146

<210> 67

<211> 2241

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nucleic acid sequence of EVIR-F

<400> 67

atggattttc aggtccagat tttctccttc ctcctcattt cagccagcgt cattatgtct 60

cgggggggata ttgtcctcac acagactccc agctccctgc ctgtgtccgt cggagagaaa 120

gtgaccatga catgcaagtc tagtcagaca ctgctctact ctaacaatca gaagaactac 180

ctcgcatggt atcagcagaa accaggacag agccccaagc tgctcatctc ctgggctttc 240

acccggaaat ccggggtgcc tgaccgcttc acaggtagcg gctccggaac tgattttact 300

ctgaccattg gatctgtgaa ggcagaggac ctcgccgtct actattgcca gcagtacagt 360

aattatccat ggacttttgg cggagggacc aggctggaaa tcaagagagg tggaggaggg 420

tccggtggag gagggtctgg tggaggaggg agtggtggag gagggtcaga ggtgcagctg 480

cagcagtctg gccccgaagt ggtcaaaact ggagcttcag tcaaaatcag ctgtaaggca 540

tctgggtaca gcttcaccgg ctacttcatc aactgggtga agaaaaattc agggaagagc 600

cctgagtgga tcggccacat ttcaagctcc tacgccacaa gcacttacaa ccagaagttc 660

aaaaataagg ccgcttttac cgtggacaca tctagttcaa ccgccttcat gcagctgaac 720

tccctcacat ctgaagatag tgctgtgtac tattgtgtca ggagcggcaa ctacgaagaa 780

tatgctatgg attactgggg gcaggggacc tccgtgactg tctcaagcac cggtccaggc 840

cccttccctt tcatccaaga caacatctcc ttctatgcga ccattgggct ctgtctcccc 900

ttcattgttg ttctcattgt gttgatctgc cacaaataca aaaagcaatt taggtacgag 960

agtcagctgc agatgatcca ggtgactggc cccctggata acgagtactt ctacgttgac 1020

ttcagggact atgaatatga ccttaagtgg gagttcccga gagagaactt agagtttggg 1080

aaggtcctgg ggtctggcgc tttcgggagg gtgatgaacg ccacggccta tggcattagt 1140

aaaacgggag tctcaattca ggtggcggtg aagatgctaa aagagaaagc tgacagctgt 1200

gaaaaagaag ctctcatgtc ggagctcaaa atgatgaccc acctgggaca ccatgacaac 1260

atcgtgaatc tgctgggggc atgcacactg tcagggccag tgtacttgat ttttgaatat 1320

tgttgctatg gtgacctcct caactaccta agaagtaaaa gagagaagtt tcacaggaca 1380

tggacagaga tttttaagga acataatttc agtttttacc ctactttcca ggcacattca 1440

aattccagca tgcctggttc acgagaagtt cagttacacc cgcccttgga tcagctctca 1500

gggttcaatg ggaatttaat tcattctgaa gatgagattg aatatgaaaa ccagaagagg 1560

ctggcagaag aagaggagga agatttgaac gtgctgacgt ttgaagacct cctttgcttt 1620

gcgtaccaag tggccaaagg catggaattc ctggagttca agtcgtgtgt ccacagagac 1680

ctggcagcca ggaatgtgtt ggtcacccac gggaaggtgg tgaagatctg tgactttgga 1740

ctggcccgag acatcctgag cgactccagc tacgtcgtca ggggcaacgc acggctgccg 1800

gtgaagtgga tggcacctga gagcttattt gaagggatct acacaatcaa gagtgacgtc 1860

tggtcctacg gcatccttct ctgggagata ttttcactgg gtgtgaaccc ttaccctggc 1920

attcctgtcg acgctaactt ctataaactg attcagagtg gatttaaaat ggagcagcca 1980

ttctatgcca cagaagggat atactttgta atgcaatcct gctgggcttt tgactcaagg 2040

aagcggccat ccttccccaa cctgacttca tttttaggat gtcagctggc agaggcagaa 2100

gaagcgatgt atcagaacat gggtggcaac gtcccagaac atccatccat ctaccaaaac 2160

aggcggcccc tcagcagaga ggcaggctca gagccgccat cgccacaggc ccaggtgaag 2220

attcacggag aaagaagtta g 2241

<210> 68

<211> 1725

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nucleic acid sequence of EVIR-T

<400> 68

atggattttc aggtccagat tttctccttc ctcctcattt cagccagcgt cattatgtct 60

cgggggggata ttgtcctcac acagactccc agctccctgc ctgtgtccgt cggagagaaa 120

gtgaccatga catgcaagtc tagtcagaca ctgctctact ctaacaatca gaagaactac 180

ctcgcatggt atcagcagaa accaggacag agccccaagc tgctcatctc ctgggctttc 240

acccggaaat ccggggtgcc tgaccgcttc acaggtagcg gctccggaac tgattttact 300

ctgaccattg gatctgtgaa ggcagaggac ctcgccgtct actattgcca gcagtacagt 360

aattatccat ggacttttgg cggagggacc aggctggaaa tcaagagagg tggaggaggg 420

tccggtggag gagggtctgg tggaggaggg agtggtggag gagggtcaga ggtgcagctg 480

cagcagtctg gccccgaagt ggtcaaaact ggagcttcag tcaaaatcag ctgtaaggca 540

tctgggtaca gcttcaccgg ctacttcatc aactgggtga agaaaaattc agggaagagc 600

cctgagtgga tcggccacat ttcaagctcc tacgccacaa gcacttacaa ccagaagttc 660

aaaaataagg ccgcttttac cgtggacaca tctagttcaa ccgccttcat gcagctgaac 720

tccctcacat ctgaagatag tgctgtgtac tattgtgtca ggagcggcaa ctacgaagaa 780

tatgctatgg attactgggg gcaggggacc tccgtgactg tctcaagcac cggtcagctg 840

tattccctca gcactcttga ttgcagtttc aatcgcatag agacatctaa aggaatactg 900

caacattttc caaagagtct agccttcttc aatcttacta acaattctgt tgcttgtata 960

tgtgaacatc agaaattcct gcagtgggtc aaggaacaga agcagttctt ggtgaatgtt 1020

gaacaaatga catgtgcaac acctgtagag atgaatacct ccttagtgtt ggattttaat 1080

aattctacct gttatatgta caagacaatc atcagtgtgt cagtggtcag tgtgattgtg 1140

gtatccactg tagcatttct gatataccac ttctattttc acctgatact tattgctggc 1200

tgtaaaaagt acagcagagg agaaagcatc tatgatgcat ttgtgatcta ctcgagtcag 1260

aatgaggact gggtgagaaa tgagctggta aagaatttag aagaaggagt gccccgcttt 1320

cacctctgcc ttcactacag agactttatt cctggtgtag ccattgctgc caacatcatc 1380

caggaaggct tccacaagag ccggaaggtt attgtggtag tgtctagaca ctttattcag 1440

agccgttggt gtatctttga atatgagatt gctcaaacat ggcagtttct gagcagccgc 1500

tctggcatca tcttcattgt ccttgagaag gttgagaagt ccctgctgag gcagcaggtg 1560

gaattgtatc gccttcttag cagaaacacc tacctggaat gggaggacaa tcctctgggg 1620

aggcacatct tctggagaag acttaaaaat gccctattgg atggaaaagc ctcgaatcct 1680

gagcaaacag cagaggaaga acaagaaacg gcaacttgga cctga 1725

<210> 69

<211> 1956

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nucleic acid sequence of EVIR-C2

<400> 69

atggattttc aggtccagat tttctccttc ctcctcattt cagccagcgt cattatgtct 60

cgggggggata ttgtcctcac acagactccc agctccctgc ctgtgtccgt cggagagaaa 120

gtgaccatga catgcaagtc tagtcagaca ctgctctact ctaacaatca gaagaactac 180

ctcgcatggt atcagcagaa accaggacag agccccaagc tgctcatctc ctgggctttc 240

acccggaaat ccggggtgcc tgaccgcttc acaggtagcg gctccggaac tgattttact 300

ctgaccattg gatctgtgaa ggcagaggac ctcgccgtct actattgcca gcagtacagt 360

aattatccat ggacttttgg cggagggacc aggctggaaa tcaagagagg tggaggaggg 420

tccggtggag gagggtctgg tggaggaggg agtggtggag gagggtcaga ggtgcagctg 480

cagcagtctg gccccgaagt ggtcaaaact ggagcttcag tcaaaatcag ctgtaaggca 540

tctgggtaca gcttcaccgg ctacttcatc aactgggtga agaaaaattc agggaagagc 600

cctgagtgga tcggccacat ttcaagctcc tacgccacaa gcacttacaa ccagaagttc 660

aaaaataagg ccgcttttac cgtggacaca tctagttcaa ccgccttcat gcagctgaac 720

tccctcacat ctgaagatag tgctgtgtac tattgtgtca ggagcggcaa ctacgaagaa 780

tatgctatgg attactgggg gcaggggacc tccgtgactg tctcaagcac cggtatggaa 840

gacaataata tgttacctca gttcatccat ggcatactat caacatctca ttctctattt 900

acacgaagta tccaagagct tgatgaaggg gccaccacac cgtatgacta cgatgatggt 960

gagccttgtc ataaaaccag tgtgaagcaa attggagctt ggatcctgcc tccactctac 1020

tccctggtat tcatctttgg ttttgtgggc aacatgttgg tcattataat tctgataggc 1080

tgtaaaaagc tgaagagcat gactgatatc tatctgctca acctggccat ctctgacctg 1140

ctcttcctgc tcacattacc attctgggct cactatgctg caaatgagtg ggtctttggg 1200

aatataatgt gtaaagtatt cacagggctc tatcacattg gttattttgg tggaatcttt 1260

ttcattatcc tcctgacaat tgataggtac ttggctattg ttcatgctgt gtttgcttta 1320

aaagccagga cagttacctt tggggtgata acaagtgtag tcacttgggt ggtggctgtg 1380

tttgcctctc taccaggaat catatttact aaatccaaac aagatgatca ccattacacc 1440

tgtggccctt attttacaca actatggaag aatttccaaa caataatgag aaatatcttg 1500

agcctgatcc tgcctctact tgtcatggtc atctgctact caggaattct ccacaccctg 1560

tttcgctgta ggaatgagaa gaagaggcac agggctgtga ggctcatctt tgccatcatg 1620

attgtctact ttctcttctg gactccatac aatattgttc tcttcttgac caccttccag 1680

gaatccttgg gaatgagtaa ctgtgtgatt gacaagcact tagaccaggc catgcaggtg 1740

acagagactc ttggaatgac acactgctgc attaatcctg tcatttatgc ctttgttgga 1800

gagaagttcc gaaggtatct ctccatattt ttcagaaagc acattgctaa acgtctctgc 1860

aaacagtgcc cagttttcta tagggagaca gcagatcgag tgagctctac attcactcct 1920

tccactgggg agcaagaggt ctcggttggg ttgtaa 1956

<210> 70

<211> 1398

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nucleic acid sequence of EVIR-I

<400> 70

atggattttc aggtccagat tttctccttc ctcctcattt cagccagcgt cattatgtct 60

cgggggggata ttgtcctcac acagactccc agctccctgc ctgtgtccgt cggagagaaa 120

gtgaccatga catgcaagtc tagtcagaca ctgctctact ctaacaatca gaagaactac 180

ctcgcatggt atcagcagaa accaggacag agccccaagc tgctcatctc ctgggctttc 240

acccggaaat ccggggtgcc tgaccgcttc acaggtagcg gctccggaac tgattttact 300

ctgaccattg gatctgtgaa ggcagaggac ctcgccgtct actattgcca gcagtacagt 360

aattatccat ggacttttgg cggagggacc aggctggaaa tcaagagagg tggaggaggg 420

tccggtggag gagggtctgg tggaggaggg agtggtggag gagggtcaga ggtgcagctg 480

cagcagtctg gccccgaagt ggtcaaaact ggagcttcag tcaaaatcag ctgtaaggca 540

tctgggtaca gcttcaccgg ctacttcatc aactgggtga agaaaaattc agggaagagc 600

cctgagtgga tcggccacat ttcaagctcc tacgccacaa gcacttacaa ccagaagttc 660

aaaaataagg ccgcttttac cgtggacaca tctagttcaa ccgccttcat gcagctgaac 720

tccctcacat ctgaagatag tgctgtgtac tattgtgtca ggagcggcaa ctacgaagaa 780

tatgctatgg attactgggg gcaggggacc tccgtgactg tctcaagcac cggtaatgca 840

cggctggtag agtgcagtgg ccgtggccac tgccaatgca acaggtgcat atgtgacgaa 900

ggctaccagc caccgatgtg tgaggattgt cccagctgtg gctcgcactg cagggacaac 960

cacacctctt gtgccgagtg cctgaagttt gataagggcc cttttgagaa gaactgtagt 1020

gttcagtgtg ctggtatgac gctgcagact atccctttga agaaaaagcc ctgcaaggag 1080

agggactcgg aaggctgttg gataacttac actttgcagc agaaggacgg aaggaacatt 1140

tacaacatcc atgtggagga cagtctagag tgtgtgaagg gccccaatgt ggctgccatc 1200

gtaggggggca ccgtggtagg tgtcgtactg attggtgtcc tcctcctggt catctggaag 1260

gccctgaccc acctgactga cctcagggag tacaggcgct ttgagaagga gaaactcaag 1320

tcccaatgga acaatgacaa ccccctcttc aagagtgcta cgacaacggt catgaacccc 1380

aagtttgctg aaagctag 1398

<210> 71

<211> 2436

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nucleic acid sequence of EVIR-C

<400> 71

atggattttc aggtccagat tttctccttc ctcctcattt cagccagcgt cattatgtct 60

cgggggggata ttgtcctcac acagactccc agctccctgc ctgtgtccgt cggagagaaa 120

gtgaccatga catgcaagtc tagtcagaca ctgctctact ctaacaatca gaagaactac 180

ctcgcatggt atcagcagaa accaggacag agccccaagc tgctcatctc ctgggctttc 240

acccggaaat ccggggtgcc tgaccgcttc acaggtagcg gctccggaac tgattttact 300

ctgaccattg gatctgtgaa ggcagaggac ctcgccgtct actattgcca gcagtacagt 360

aattatccat ggacttttgg cggagggacc aggctggaaa tcaagagagg tggaggaggg 420

tccggtggag gagggtctgg tggaggaggg agtggtggag gagggtcaga ggtgcagctg 480

cagcagtctg gccccgaagt ggtcaaaact ggagcttcag tcaaaatcag ctgtaaggca 540

tctgggtaca gcttcaccgg ctacttcatc aactgggtga agaaaaattc agggaagagc 600

cctgagtgga tcggccacat ttcaagctcc tacgccacaa gcacttacaa ccagaagttc 660

aaaaataagg ccgcttttac cgtggacaca tctagttcaa ccgccttcat gcagctgaac 720

tccctcacat ctgaagatag tgctgtgtac tattgtgtca ggagcggcaa ctacgaagaa 780

tatgctatgg attactgggg gcaggggacc tccgtgactg tctcaagcac cggtactcag 840

aagatggctt actcattcat tgagcacaca ttccaggtcc agtacaagaa gaaatcggac 900

agctgggagg acagcaagac agagaaccta gatcgagccc atagcatgga cctctcccag 960

ctggagccag acacctcata ctgcgccagg gtgagggtca agcccatctc taactacgat 1020

gggatctgga gcaagtggag cgaagagtac acttggaaga ctgactgggt gatgcccacg 1080

ctgtggatag tcctcatcct ggtctttctc atcctcacct tgctcctgat ccttcgcttt 1140

ggctgtgtct ctgtatacag gacgtacagg aagtggaagg aaaagatccc caaccccagc 1200

aagagcctcc tgttccagga tggaggtaaa ggtctctggc ctcctggcag catggcagcc 1260

ttcgccacta agaaccccgc tctccagggg ccacagagca ggcttcttgc tgagcaacag 1320

ggggagtcat atgcacattt ggaagacaac aacgtgtcac ctctcactat agaggaccct 1380

aatataattc gagttccacc atccgggcct gatacaaccc cagctgcctc atccgaatcc 1440

acagagcaac ttcccaatgt tcaagtagag ggaccaactc ctaacagacc taggaagcaa 1500

ttacccagct ttgacttcaa tgggccctac ctggggcctc cccaatccca ctctctgcct 1560

gatctcccag accagctggg ttcccccccag gtgggtggga gcctgaagcc agcactgcca 1620

ggctccttgg agtacatgtg tctgcccccct ggaggtcaag cgcaactggt tccattgtcc 1680

caggtgatgg ggcagggcca ggctatggat gtgcagtgtg ggtccagcct ggagacctca 1740

gggagccctt ctgtggagcc aaaggagaac cctccagttg agctgagcat ggaggaacag 1800

gaggcacggg acaacccagt gactctgccc ataagctctg ggggccctga gggcagtatg 1860

atggcctctg attatgtcac tcctggagat ccggtgctca ctctgcccac agggcccctg 1920

tctacctctc tgggcccctc tctagggttg ccctcagccc aaagcccccg tctctgtctt 1980

aagctgccca gggtcccctc tggaagccca gctctagggc caccagggtt tgaggactat 2040

gtggagctgc ctccaagtgt gagccaggct gccaagtccc ctccaggcca tcctgctcct 2100

cctgtggcaa gcagccccac agtgatccca ggagagccca gggaggaagt gggcccagca 2160

tccccacatc ccgaaggcct ccttgttctt cagcaggttg gggactactg cttcctccct 2220

ggcctgggac ctggctccct ctcaccacac agtaagccac cctctccaag tctgtgttct 2280

gagactgagg acctagtcca ggacttgtct gtcaaaaagt ttccctatca gcccatgccc 2340

caggcgccag ccattcagtt tttcaagtcc ctaaagcatc aggactacct gtccctgccc 2400

ccttgggaca atagccagtc tgggaaggtg tgctga 2436

<210> 72

<211> 1839

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nucleic acid sequence of EVIR-C1

<400> 72

atggattttc aggtccagat tttctccttc ctcctcattt cagccagcgt cattatgtct 60

cgggggggata ttgtcctcac acagactccc agctccctgc ctgtgtccgt cggagagaaa 120

gtgaccatga catgcaagtc tagtcagaca ctgctctact ctaacaatca gaagaactac 180

ctcgcatggt atcagcagaa accaggacag agccccaagc tgctcatctc ctgggctttc 240

acccggaaat ccggggtgcc tgaccgcttc acaggtagcg gctccggaac tgattttact 300

ctgaccattg gatctgtgaa ggcagaggac ctcgccgtct actattgcca gcagtacagt 360

aattatccat ggacttttgg cggagggacc aggctggaaa tcaagagagg tggaggaggg 420

tccggtggag gagggtctgg tggaggaggg agtggtggag gagggtcaga ggtgcagctg 480

cagcagtctg gccccgaagt ggtcaaaact ggagcttcag tcaaaatcag ctgtaaggca 540

tctgggtaca gcttcaccgg ctacttcatc aactgggtga agaaaaattc agggaagagc 600

cctgagtgga tcggccacat ttcaagctcc tacgccacaa gcacttacaa ccagaagttc 660

aaaaataagg ccgcttttac cgtggacaca tctagttcaa ccgccttcat gcagctgaac 720

tccctcacat ctgaagatag tgctgtgtac tattgtgtca ggagcggcaa ctacgaagaa 780

tatgctatgg attactgggg gcaggggacc tccgtgactg tctcaagcac cggtactcca 840

tgccaaaaga ctgctgtaag agcctttggg gctggactcc tgccccccct gtattctcta 900

gtgttcatca ttggagtggt gggcaatgtc ctagtgattc tggtgctcat gcagcatagg 960

aggcttcaaa gcatgaccag catctacctg ttcaacctgg ctgtctctga tctggtcttc 1020

cttttcactt tacctttctg gattgactac aagttgaaag acgactggat ttttggtgat 1080

gccatgtgca agcttctctc tgggttttat tacctgggtt tatacagtga gatcttcttt 1140

atcatcctgt tgacgattga cagatacctg gccattgtcc atgctgtgtt tgccctgagg 1200

gcccgaactg ttacttttgg catcatcacc agtattatca cctgggccct agccatctta 1260

gcttccatgc ctgccttata ctttttttaag gcccagtggg agttcactca ccgtacctgt 1320

agccctcatt tcccctacaa gagcctgaag cagtggaaga ggtttcaagc tctaaagcta 1380

aaccttcttg gactaatttt gcctctgtta gtcatgataa tctgctatgc agggatcatc 1440

agaattctgc tcagaagacc cagtgagaag aaggtcaaag ccgtgcgtct gatatttgct 1500

attactcttc tattcttcct cctctggacc ccctacaatc tgagtgtatt tgtttctgct 1560

ttccaagatg ttctattcac caatcagtgt gagcagagta agcaactgga cctggccatg 1620

caggtgactg aggtgattgc ctacacccac tgttgtgtca acccaatcat ttatgttttt 1680

gtgggtgaac ggttctggaa gtaccttcgg cagctgtttc aaaggcatgt ggctatacca 1740

ctggcaaaat ggctgccctt cctctctgtg gaccaactag aaaggaccag ttctatatct 1800

ccatccacag gagaacatga gctctctgct ggcttctga 1839

<210> 73

<211> 1848

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nucleic acid sequence of EVIR-C5

<400> 73

atggattttc aggtccagat tttctccttc ctcctcattt cagccagcgt cattatgtct 60

cgggggggata ttgtcctcac acagactccc agctccctgc ctgtgtccgt cggagagaaa 120

gtgaccatga catgcaagtc tagtcagaca ctgctctact ctaacaatca gaagaactac 180

ctcgcatggt atcagcagaa accaggacag agccccaagc tgctcatctc ctgggctttc 240

acccggaaat ccggggtgcc tgaccgcttc acaggtagcg gctccggaac tgattttact 300

ctgaccattg gatctgtgaa ggcagaggac ctcgccgtct actattgcca gcagtacagt 360

aattatccat ggacttttgg cggagggacc aggctggaaa tcaagagagg tggaggaggg 420

tccggtggag gagggtctgg tggaggaggg agtggtggag gagggtcaga ggtgcagctg 480

cagcagtctg gccccgaagt ggtcaaaact ggagcttcag tcaaaatcag ctgtaaggca 540

tctgggtaca gcttcaccgg ctacttcatc aactgggtga agaaaaattc agggaagagc 600

cctgagtgga tcggccacat ttcaagctcc tacgccacaa gcacttacaa ccagaagttc 660

aaaaataagg ccgcttttac cgtggacaca tctagttcaa ccgccttcat gcagctgaac 720

tccctcacat ctgaagatag tgctgtgtac tattgtgtca ggagcggcaa ctacgaagaa 780

tatgctatgg attactgggg gcaggggacc tccgtgactg tctcaagcac cggtatgtca 840

gcaccctgcc aaaaaatcaa tgtgaaacaa attgcggctc agctcctgcc cccactctac 900

tccctggtat tcatctttgg ttttgtgggt aacatgatgg tcttcctcat cttgataagc 960

tgcaaaaagc tgaagagcgt gactgatatc tacctgctca acctggccat ctctgacctg 1020

ctcttcctgc tcacactacc attctgggct cactatgctg caaatgagtg ggtctttggg 1080

aacataatgt gtaaagtatt cacagggctc tatcacattg gttattttgg tggaatcttc 1140

ttcattatcc tcctgacaat tgataggtac ttggctattg tccatgctgt gtttgcttta 1200

aaagtcagaa cggtcaactt tggggtgata acaagtgtag tcacttgggc ggtggctgtg 1260

tttgcctctc tcccagaaat aatctttacc agatctcaga aagaaggttt tcattataca 1320

tgcagtcctc attttccaca cactcagtat catttctgga agagtttcca aacattaaag 1380

atggtcatct tgagcctgat cctgcctcta cttgtcatgg tcatctgcta ctcaggaatt 1440

ctccacaccc tgtttcgctg taggaatgag aagaagaggc acagggctgt gaggctcatc 1500

tttgccatca tgattgtcta ctttctcttc tggactccct acaacattgt cctcctcctg 1560

accaccttcc aggaattctt tggactgaat aactgcagta gttctaatag actagaccag 1620

gccatgcagg caacagagac tcttggaatg acacactgct gcctaaaccc tgtcatctat 1680

gcctttgttg gagagaagtt ccggagttat ctctcagtgt tcttccgaaa acacattgtc 1740

aaacgctttt gcaaacggtg ttcaattttc cagcaagaca atcctgatcg tgcaagctca 1800

gtctataccc gatccacagg agaacatgaa gtttctactg gtttatga 1848

<210> 74

<211> 1824

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nucleic acid sequence of EVIR-CX

<400> 74

atggattttc aggtccagat tttctccttc ctcctcattt cagccagcgt cattatgtct 60

cgggggggata ttgtcctcac acagactccc agctccctgc ctgtgtccgt cggagagaaa 120

gtgaccatga catgcaagtc tagtcagaca ctgctctact ctaacaatca gaagaactac 180

ctcgcatggt atcagcagaa accaggacag agccccaagc tgctcatctc ctgggctttc 240

acccggaaat ccggggtgcc tgaccgcttc acaggtagcg gctccggaac tgattttact 300

ctgaccattg gatctgtgaa ggcagaggac ctcgccgtct actattgcca gcagtacagt 360

aattatccat ggacttttgg cggagggacc aggctggaaa tcaagagagg tggaggaggg 420

tccggtggag gagggtctgg tggaggaggg agtggtggag gagggtcaga ggtgcagctg 480

cagcagtctg gccccgaagt ggtcaaaact ggagcttcag tcaaaatcag ctgtaaggca 540

tctgggtaca gcttcaccgg ctacttcatc aactgggtga agaaaaattc agggaagagc 600

cctgagtgga tcggccacat ttcaagctcc tacgccacaa gcacttacaa ccagaagttc 660

aaaaataagg ccgcttttac cgtggacaca tctagttcaa ccgccttcat gcagctgaac 720

tccctcacat ctgaagatag tgctgtgtac tattgtgtca ggagcggcaa ctacgaagaa 780

tatgctatgg attactgggg gcaggggacc tccgtgactg tctcaagcac cgggttccgg 840

gatgaaaacg tccatttcaa taggatcttc ctgcccacca tctacttcat catcttcttg 900

actggcatag tcggcaatgg attggtgatc ctggtcatgg gttaccagaa gaagctaagg 960

agcatgacgg acaagtaccg gctgcacctg tcagtggctg acctcctctt tgtcatcaca 1020

ctccccttct gggcagttga tgccatggct gactggtact ttgggaaatt tttgtgtaag 1080

gctgtccata tcatctacac tgtcaacctc tacagcagcg ttctcatcct ggccttcatc 1140

agcctggacc ggtacctcgc tattgtccac gccaccaaca gtcagaggcc aaggaaactg 1200

ctggctgaaa aggcagtcta tgtgggcgtc tggatcccag ccctcctcct gactatacct 1260

gacttcatct ttgccgacgt cagccagggg gacatcagtc agggggatga caggtacatc 1320

tgtgaccgcc tttaccccga tagcctgtgg atggtggtgt ttcaattcca gcatataatg 1380

gtgggtctcg tcctgcccgg catcgtcatc ctctcctgtt actgcatcat catctctaag 1440

ctgtcacact ccaagggcca ccagaagcgc aaggccctca agacgacagt catcctcatc 1500

ctagctttct ttgcctgctg gctgccatat tatgtgggga tcagcatcga ctccttcatc 1560

cttttggggg tcatcaagca aggatgtgac ttcgagagca tcgtgcacaa gtggatctcc 1620

atcacagagg ccctcgcctt cttccactgt tgcctgaacc ccatcctcta tgccttcctc 1680

ggggccaagt tcaaaagctc tgcccagcat gcactcaact ccatgagcag aggctccagc 1740

ctcaagatcc tttccaaagg aaagcggggt ggacactctt ccgtctccac ggagtcagaa 1800

tcctccagtt ttcactccag ctaa 1824

<210> 75

<211> 1728

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nucleic acid sequence of EVIR-S

<400> 75

atggattttc aggtccagat tttctccttc ctcctcattt cagccagcgt cattatgtct 60

cgggggggata ttgtcctcac acagactccc agctccctgc ctgtgtccgt cggagagaaa 120

gtgaccatga catgcaagtc tagtcagaca ctgctctact ctaacaatca gaagaactac 180

ctcgcatggt atcagcagaa accaggacag agccccaagc tgctcatctc ctgggctttc 240

acccggaaat ccggggtgcc tgaccgcttc acaggtagcg gctccggaac tgattttact 300

ctgaccattg gatctgtgaa ggcagaggac ctcgccgtct actattgcca gcagtacagt 360

aattatccat ggacttttgg cggagggacc aggctggaaa tcaagagagg tggaggaggg 420

tccggtggag gagggtctgg tggaggaggg agtggtggag gagggtcaga ggtgcagctg 480

cagcagtctg gccccgaagt ggtcaaaact ggagcttcag tcaaaatcag ctgtaaggca 540

tctgggtaca gcttcaccgg ctacttcatc aactgggtga agaaaaattc agggaagagc 600

cctgagtgga tcggccacat ttcaagctcc tacgccacaa gcacttacaa ccagaagttc 660

aaaaataagg ccgcttttac cgtggacaca tctagttcaa ccgccttcat gcagctgaac 720

tccctcacat ctgaagatag tgctgtgtac tattgtgtca ggagcggcaa ctacgaagaa 780

tatgctatgg attactgggg gcaggggacc tccgtgactg tctcaagcac cggtattgcc 840

accactgacc ctactgcccc aggtacagga gggacagctg ttgggatgct gagcacagac 900

tctgccacac agtggagtct aacctcagta gagaccgtcc aaccagcatc cacagaggta 960

gagacctcgc agccagcacc catggaggca gagacctcgc agccagcacc catggaggca 1020

gagacctcgc agccagcacc catggaggca gacacctcaa agccagcacc cacggaggca 1080

gagacctcaa agccagcacc cacggaggca gagacctctc agccagcacc caacgaggca 1140

gagacctcaa aaccagcacc cacggaggca gagacctcaa aaccagcacc cacggaggca 1200

gagaccaccc agcttcccag gattcaggct gtaaaaactc tgtttacaac gtctgcagcc 1260

accgaagtcc cttccacaga acctaccacc atggagacgg cgtccacaga gtctaacgag 1320

tctaccatct tccttgggcc atccgtgact cacttacctg acagcggcct gaagaaaggg 1380

ctgattgtga cccctgggaa ttcacctgcc ccaaccctgc cagggagttc agatctcatc 1440

ccggtgaagc aatgtctgct gattatcctc atcttggctt ctctggccac catcttcctc 1500

gtgtgcacag tggtgctggc ggtccgtctg tcccgtaaga cccacatgta cccagtgcgg 1560

aactactccc ccacggagat gatctgcatc tcgtccctgc tacctgaggg gggagacggg 1620

gcccctgtca cagccaatgg gggcctgccc aaggtccagg acctgaagac agagcccagt 1680

ggggaccggg atggggacga cctcaccctg cacagcttcc tcccttag 1728

<210> 76

<211> 748

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nucleic acid sequence of anti-HER2 scFv Trastuzumab

<400>

76

gatattcaga tgacccagtc ccccagctcc ctgtcagcaa gcgtgggcga ccgagtcact 60

atcacctgcc gagctagcca ggatgtgaac accgcagtcg cctggtacca gcagaagcca 120

gggaaagcac ccaagctgct catctactcc gcctctttcc tgtattcagg agtgccaagc 180

aggtttagtg gctcaagaag cggaactgac ttcacactga ctatctctag tctccagccc 240

gaggattttg caacctacta ttgccagcag cactatacca cacccctac cttcggtcag 300

ggcacaaaag tggaaattaa gcggaccggc tccacatctg gaagtgggaa gcccggttcc 360

ggcgagggat ctgaagtgca gctggtcgag tccggaggag gactcgtgca gcctggtggc 420

agtctgaggc tctcatgtgc cgctagcggc ttcaacatca aagacacata cattcattgg 480

gtgcgccagg ctcctgggaa gggtctggaa tgggtcgcac gaatctatcc aactaatggg 540

tacacccgat atgctgactc tgtgaaaggc aggttcacaa tttccgccga tacatctaag 600

aacactgctt acctgcagat gaatagtctc agagctgagg atactgcagt ctactattgt 660

agccggtggg gaggggatgg cttctatgct atggatgtct gggggcaggg gactctggtg 720

actgtctcaa gtggtaccgg tacgcgtg 748

<210> 77

<211> 726

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nucleic acid sequence of anti-HER2 scFv Pertuzumab

<400> 77

gatattcaga tgacccagag cccaagctcc ctgtcagcta gcgtgggcga ccgagtcacc 60

atcacatgca aagccagtca ggatgtgtca attggcgtcg cttggtacca gcagaagccc 120

ggaaaagctc ctaagctgct catctattcc gcatcttaca ggtacacagg cgtgccctct 180

cgcttcagtg gttcaggcag cggaactgac tttactctga ccatttctag tctccagcct 240

gaggatttcg caacctacta ttgtcagcag tactatatct acccatatac ctttgggcag 300

ggtacaaaag tggaaattaa gagaacagtc gcagctccag gaggaggagg tagcggagga 360

gggggttccg gcggaggggg ttctggcgga gggggtagtg aggtgcagct ggtcgaaagc 420

ggaggaggac tcgtgcagcc tggtggcagc ctgagactct cctgcgcagc ctctggcttc 480

accttcaccg actacaccat ggattgggtg cggcaggcac caggaaaggg actggagtgg 540

gtggcagacg tcaaccccaa ttccggaggg tctatctaca accagaggtt caaaggaagg 600

ttcaccctga gtgtggatcg atcaaagaac accctgtatc tccagatgaa ttccctgagg 660

gccgaagata cagccgtcta ttattgtgca agaaacctgg gtccatcatt ttattttgac 720

tattgg 726

<210> 78

<211> 727

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nucleic acid sequence of anti-HER2 scFv FRP5

<400> 78

caggtccagc tccagcagtc aggtccagaa ctcaagaagc caggggaaac agtcaaaatc 60

tcatgtaaag cctcaggata cccattcact aactatggga tgaattgggt gaagcaggca 120

cctggccagg gactgaaatg gatgggttgg atcaacacta gcaccgggga gtccacattc 180

gccgacgatt ttaagggccg gttcgacttt tctctcgaaa ccagtgcaaa tacagcctat 240

ctgcagatta acaatctcaa atccgaggat atggccacct acttctgcgc tcgctgggaa 300

gtgtaccacg gatatgtccc atactggggg cagggtacca cagtgacagt cagctccgga 360

ggaggaggtt caggaggagg aggtagcgga ggaggaggtt ccgacatcca gctgacacag 420

tctcataagt ttctctccac ttctgtgggc gacagggtct ctattacctg taaagctagt 480

caggatgtgt ataacgccgt cgcttggtac cagcagaagc ccggccagag ccctaaactg 540

ctcatctata gcgcctctag taggtacact ggagtgccaa gcagattcac cggcagtgga 600

tcagggcccg acttcacctt caccatttca agcgtgcagg ctgaggatct ggcagtctac 660

ttttgccagc agcattttcg cacccctttc acctttggaa gcgggactaa actggagatt 720

aagagga 727

<210> 79

<211> 231

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Amino acid sequence of hinge domain derived from dLNGFR

<400> 79

Leu Leu Gly Val Ser Leu Gly Gly Ala Lys Glu Ala Cys Pro Thr Gly
1 5 10 15

Leu Tyr Thr His Ser Gly Glu Cys Cys Lys Ala Cys Asn Leu Gly Glu
20 25 30

Gly Val Ala Gln Pro Cys Gly Ala Asn Gln Thr Val Cys Glu Pro Cys
35 40 45

Leu Asp Ser Val Thr Phe Ser Asp Val Val Ser Ala Thr Glu Pro Cys
50 55 60

Lys Pro Cys Thr Glu Cys Val Gly Leu Gln Ser Met Ser Ala Pro Cys
65 70 75 80

Val Glu Ala Asp Asp Ala Val Cys Arg Cys Ala Tyr Gly Tyr Tyr Gln
85 90 95

Asp Glu Thr Thr Gly Arg Cys Glu Ala Cys Arg Val Cys Glu Ala Gly
100 105 110

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

Glu Cys Pro Asp Gly Thr Tyr Ser Asp Glu Ala Asn His Val Asp Pro
130 135 140

Cys Leu Pro Cys Thr Val Cys Glu Asp Thr Glu Arg Gln Leu Arg Glu
145 150 155 160

Cys Thr Arg Trp Ala Asp Ala Glu Cys Glu Glu Ile Pro Gly Arg Trp

165 170 175

Ile Thr Arg Ser Thr Pro Pro Glu Gly Ser Asp Ser Thr Ala Pro Ser

180 185 190

Thr Gln Glu Pro Glu Ala Pro Pro Glu Gln Asp Leu Ile Ala Ser Thr

195 200 205

Val Ala Gly Val Val Thr Thr Val Met Gly Ser Ser Gln Pro Val Val

210 215 220

Thr Arg Gly Thr Thr Asp Asn

225 230

<210> 80

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Amino acid sequence of a transmembrane domain derived from dLNGFR

<400> 80

Leu Ile Pro Val Tyr Cys Ser Ile Leu Ala Ala Val Val Val Gly Leu

1 5 10 15

Val Ala Tyr Ile Ala Phe

20

<210> 81

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Amino acid sequence of an intracellular domain derived from dLNGFR

<400> 81

Lys Arg Trp Asn Arg Gly Ile Leu

1 5

<210> 82

<211> 50

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Amino acid sequence of hinge domain derived from FcgRIIIA

<400> 82

His Glu Asn Ser Glu Leu Leu Ile Pro Lys Ala Thr His Asn Asp Ser

1 5 10 15

Gly Ser Tyr Phe Cys Arg Gly Leu Ile Gly His Asn Asn Lys Ser Ser

20 25 30

Ala Ser Phe Arg Ile Ser Leu Gly Asp Pro Gly Ser Pro Ser Met Phe

35 40 45

Pro Pro

50

<210> 83

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Amino acid sequence of a transmembrane domain derived from FcgRIIIA

<400> 83

Trp His Gln Ile Thr Phe Cys Leu Leu Ile Gly Leu Leu Phe Ala Ile

1 5 10 15

Asp Thr Val Leu Tyr Phe

20

<210> 84

<211> 31

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> Amino acid sequence of an intracellular domain derived from FcgRIIIA

<400> 84

Ser Val Arg Arg Gly Leu Gln Ser Pro Val Ala Asp Tyr Glu Glu Pro

1 5 10 15

Lys Ile Gln Trp Ser Lys Glu Pro Gln Asp Lys Thr Arg Val Asp

20 25 30

<210> 85

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Amino acid sequence of hinge domain derived from FLT3

<400> 85

Pro Gly Pro Phe Pro Phe Ile Gln Asp Asn

1 5 10

<210> 86

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Amino acid sequence of a transmembrane domain derived from FLT3

<400> 86

Ile Ser Phe Tyr Ala Thr Ile Gly Leu Cys Leu Pro Phe Ile Val Val

1 5 10 15

Leu Ile Val Leu Ile Cys

20

<210> 87

<211> 436

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Amino acid sequence of an intracellular domain derived from FLT3

<400> 87

His Lys Tyr Lys Lys Gln Phe Arg Tyr Glu Ser Gln Leu Gln Met Ile

1 5 10 15

Gln Val Thr Gly Pro Leu Asp Asn Glu Tyr Phe Tyr Val Asp Phe Arg

20 25 30

Asp Tyr Glu Tyr Asp Leu Lys Trp Glu Phe Pro Arg Glu Asn Leu Glu

35 40 45

Phe Gly Lys Val Leu Gly Ser Gly Ala Phe Gly Arg Val Met Asn Ala

50 55 60

Thr Ala Tyr Gly Ile Ser Lys Thr Gly Val Ser Ile Gln Val Ala Val

65 70 75 80

Lys Met Leu Lys Glu Lys Ala Asp Ser Cys Glu Lys Glu Ala Leu Met
85 90 95
Ser Glu Leu Lys Met Met Thr His Leu Gly His His Asp Asn Ile Val
100 105 110
Asn Leu Leu Gly Ala Cys Thr Leu Ser Gly Pro Val Tyr Leu Ile Phe
115 120 125

Glu Tyr Cys Cys Tyr Gly Asp Leu Leu Asn Tyr Leu Arg Ser Lys Arg
130 135 140
Glu Lys Phe His Arg Thr Trp Thr Glu Ile Phe Lys Glu His Asn Phe
145 150 155 160
Ser Phe Tyr Pro Thr Phe Gln Ala His Ser Asn Ser Ser Met Pro Gly
165 170 175
Ser Arg Glu Val Gln Leu His Pro Pro Leu Asp Gln Leu Ser Gly Phe
180 185 190

Asn Gly Asn Leu Ile His Ser Glu Asp Glu Ile Glu Tyr Glu Asn Gln
195 200 205
Lys Arg Leu Ala Glu Glu Glu Glu Glu Asp Leu Asn Val Leu Thr Phe
210 215 220
Glu Asp Leu Leu Cys Phe Ala Tyr Gln Val Ala Lys Gly Met Glu Phe
225 230 235 240
Leu Glu Phe Lys Ser Cys Val His Arg Asp Leu Ala Ala Arg Asn Val
245 250 255

Leu Val Thr His Gly Lys Val Val Lys Ile Cys Asp Phe Gly Leu Ala
260 265 270
Arg Asp Ile Leu Ser Asp Ser Ser Tyr Val Val Arg Gly Asn Ala Arg
275 280 285
Leu Pro Val Lys Trp Met Ala Pro Glu Ser Leu Phe Glu Gly Ile Tyr
290 295 300
Thr Ile Lys Ser Asp Val Trp Ser Tyr Gly Ile Leu Leu Trp Glu Ile
305 310 315 320

Phe Ser Leu Gly Val Asn Pro Tyr Pro Gly Ile Pro Val Asp Ala Asn

325 330 335

Phe Tyr Lys Leu Ile Gln Ser Gly Phe Lys Met Glu Gln Pro Phe Tyr

340 345 350

Ala Thr Glu Gly Ile Tyr Phe Val Met Gln Ser Cys Trp Ala Phe Asp

355 360 365

Ser Arg Lys Arg Pro Ser Phe Pro Asn Leu Thr Ser Phe Leu Gly Cys

370 375 380

Gln Leu Ala Glu Ala Glu Glu Ala Met Tyr Gln Asn Met Gly Gly Asn

385 390 395 400

Val Pro Glu His Pro Ser Ile Tyr Gln Asn Arg Arg Pro Leu Ser Arg

405 410 415

Glu Ala Gly Ser Glu Pro Pro Ser Pro Gln Ala Gln Val Lys Ile His

420 425 430

Gly Glu Arg Ser

435

<210> 88

<211> 99

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Amino acid sequence of hinge domain derived from TLR4

<400> 88

Gln Leu Tyr Ser Leu Ser Thr Leu Asp Cys Ser Phe Asn Arg Ile Glu

1 5 10 15

Thr Ser Lys Gly Ile Leu Gln His Phe Pro Lys Ser Leu Ala Phe Phe

20 25 30

Asn Leu Thr Asn Asn Ser Val Ala Cys Ile Cys Glu His Gln Lys Phe

35 40 45

Leu Gln Trp Val Lys Glu Gln Lys Gln Phe Leu Val Asn Val Glu Gln

50 55 60

Met Thr Cys Ala Thr Pro Val Glu Met Asn Thr Ser Leu Val Leu Asp

65 70 75 80

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

85 90 95

Val Val Ser

<210> 89

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Amino acid sequence of a transmembrane domain derived from TLR4

<400> 89

Val Ile Val Val Ser Thr Val Ala Phe Leu Ile Tyr His Phe Tyr Phe

1 5 10 15

His Leu Ile Leu Ile

20

<210> 90

<211> 176

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Amino acid sequence of an intracellular domain derived from TLR4

<400> 90

Ala Gly Cys Lys Lys Tyr Ser Arg Gly Glu Ser Ile Tyr Asp Ala Phe

1 5 10 15

Val Ile Tyr Ser Ser Gln Asn Glu Asp Trp Val Arg Asn Glu Leu Val

20 25 30

Lys Asn Leu Glu Glu Gly Val Pro Arg Phe His Leu Cys Leu His Tyr

35 40 45

Arg Asp Phe Ile Pro Gly Val Ala Ile Ala Ala Asn Ile Ile Gln Glu

50 55 60

Gly Phe His Lys Ser Arg Lys Val Ile Val Val Val Ser Arg His Phe

65 70 75 80

Ile Gln Ser Arg Trp Cys Ile Phe Glu Tyr Glu Ile Ala Gln Thr Trp

85 90 95

Gln Phe Leu Ser Ser Arg Ser Gly Ile Ile Phe Ile Val Leu Glu Lys

100 105 110

Val Glu Lys Ser Leu Leu Arg Gln Gln Val Glu Leu Tyr Arg Leu Leu

115 120 125

Ser Arg Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Glu Asp Asn Pro Leu Gly Arg His

130 135 140

Ile Phe Trp Arg Arg Leu Lys Asn Ala Leu Leu Asp Gly Lys Ala Ser

145 150 155 160

Asn Pro Glu Gln Thr Ala Glu Glu Glu Gln Glu Thr Ala Thr Trp Thr

165 170 175

<210> 91

<211> 55

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Amino acid sequence of hinge domain derived from CCR2

<400> 91

Met Glu Asp Asn Asn Met Leu Pro Gln Phe Ile His Gly Ile Leu Ser

1 5 10 15

Thr Ser His Ser Leu Phe Thr Arg Ser Ile Gln Glu Leu Asp Glu Gly

20 25 30

Ala Thr Thr Pro Tyr Asp Tyr Asp Asp Gly Glu Pro Cys His Lys Thr

35 40 45

Ser Val Lys Gln Ile Gly Ala

50 55

<210> 92

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Amino acid sequence of hinge domain derived from ITGB2

<400> 92

Asn Ala Arg Leu Val Glu Cys Ser Gly Arg Gly His Cys Gln Cys Asn

1 5 10 15

Arg Cys Ile Cys Asp Glu Gly Tyr Gln Pro Pro Met Cys Glu Asp Cys

20 25 30

Pro Ser Cys Gly Ser His Cys Arg Asp Asn His Thr Ser Cys Ala Glu

35 40 45

Cys Leu Lys Phe Asp Lys Gly Pro Phe Glu Lys Asn Cys Ser Val Gln

50 55 60

Cys Ala Gly Met Thr Leu Gln Thr Ile Pro Leu Lys Lys Lys Pro Cys

65 70 75 80

Lys Glu Arg Asp Ser Glu Gly Cys Trp Ile Thr Tyr Thr Leu Gln Gln

85 90 95

Lys Asp Gly Arg Asn Ile Tyr Asn Ile His Val Glu Asp Ser Leu Glu

100 105 110

Cys Val Lys Gly Pro Asn

115

<210> 93

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Amino acid sequence of a transmembrane domain derived from ITGB2

<400> 93

Val Ala Ala Ile Val Gly Gly Thr Val Val Gly Val Val Leu Ile Gly

1 5 10 15

Val Leu Leu Leu Val Ile Trp

20

<210> 94

<211> 46

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Amino acid sequence of an intracellular domain derived from ITGB2

<400> 94

Lys Ala Leu Thr His Leu Thr Asp Leu Arg Glu Tyr Arg Arg Phe Glu

1 5 10 15

Lys Glu Lys Leu Lys Ser Gln Trp Asn Asn Asp Asn Pro Leu Phe Lys

20 25 30

Ser Ala Thr Thr Thr Val Met Asn Pro Lys Phe Ala Glu Ser

35 40 45

<210> 95

<211> 78

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Amino acid sequence of hinge domain derived from CSF2RB

<400> 95

Thr Gln Lys Met Ala Tyr Ser Phe Ile Glu His Thr Phe Gln Val Gln

1 5 10 15

Tyr Lys Lys Lys Ser Asp Ser Trp Glu Asp Ser Lys Thr Glu Asn Leu

20 25 30

Asp Arg Ala His Ser Met Asp Leu Ser Gln Leu Glu Pro Asp Thr Ser

35 40 45

Tyr Cys Ala Arg Val Arg Val Lys Pro Ile Ser Asn Tyr Asp Gly Ile

50 55 60

Trp Ser Lys Trp Ser Glu Glu Tyr Thr Trp Lys Thr Asp Trp

65 70 75

<210> 96

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Amino acid sequence of a transmembrane domain derived from CSF2RB

<400> 96

Val Met Pro Thr Leu Trp Ile Val Leu Ile Leu Val Phe Leu Ile Leu

1 5 10 15

Thr Leu Leu Leu Ile Leu

20

<210> 97

<211> 433

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Amino acid sequence of an intracellular domain derived from CSF2RB

<400> 97

Arg Phe Gly Cys Val Ser Val Tyr Arg Thr Tyr Arg Lys Trp Lys Glu
1 5 10 15

Lys Ile Pro Asn Pro Ser Lys Ser Leu Leu Phe Gln Asp Gly Gly Lys
20 25 30

Gly Leu Trp Pro Pro Gly Ser Met Ala Ala Phe Ala Thr Lys Asn Pro
35 40 45

Ala Leu Gln Gly Pro Gln Ser Arg Leu Leu Ala Glu Gln Gln Gly Glu
50 55 60

Ser Tyr Ala His Leu Glu Asp Asn Asn Val Ser Pro Leu Thr Ile Glu
65 70 75 80

Asp Pro Asn Ile Ile Arg Val Pro Pro Ser Gly Pro Asp Thr Thr Pro
85 90 95

Ala Ala Ser Ser Glu Ser Thr Glu Gln Leu Pro Asn Val Gln Val Glu
100 105 110

Gly Pro Thr Pro Asn Arg Pro Arg Lys Gln Leu Pro Ser Phe Asp Phe
115 120 125

Asn Gly Pro Tyr Leu Gly Pro Pro Gln Ser His Ser Leu Pro Asp Leu
130 135 140

Pro Asp Gln Leu Gly Ser Pro Gln Val Gly Gly Ser Leu Lys Pro Ala
145 150 155 160

Leu Pro Gly Ser Leu Glu Tyr Met Cys Leu Pro Pro Gly Gly Gln Ala
165 170 175

Gln Leu Val Pro Leu Ser Gln Val Met Gly Gln Gly Gln Ala Met Asp
180 185 190

Val Gln Cys Gly Ser Ser Leu Glu Thr Ser Gly Ser Pro Ser Val Glu
195 200 205

Pro Lys Glu Asn Pro Pro Val Glu Leu Ser Met Glu Glu Gln Glu Ala
210 215 220

Arg Asp Asn Pro Val Thr Leu Pro Ile Ser Ser Gly Gly Pro Glu Gly
225 230 235 240
Ser Met Met Ala Ser Asp Tyr Val Thr Pro Gly Asp Pro Val Leu Thr
245 250 255
Leu Pro Thr Gly Pro Leu Ser Thr Ser Leu Gly Pro Ser Leu Gly Leu
260 265 270
Pro Ser Ala Gln Ser Pro Arg Leu Cys Leu Lys Leu Pro Arg Val Pro
275 280 285

Ser Gly Ser Pro Ala Leu Gly Pro Pro Gly Phe Glu Asp Tyr Val Glu
290 295 300
Leu Pro Pro Ser Val Ser Gln Ala Ala Lys Ser Pro Pro Gly His Pro
305 310 315 320
Ala Pro Pro Val Ala Ser Ser Pro Thr Val Ile Pro Gly Glu Pro Arg
325 330 335
Glu Glu Val Gly Pro Ala Ser Pro His Pro Glu Gly Leu Leu Val Leu
340 345 350

Gln Gln Val Gly Asp Tyr Cys Phe Leu Pro Gly Leu Gly Pro Gly Ser
355 360 365
Leu Ser Pro His Ser Lys Pro Pro Ser Pro Ser Leu Cys Ser Glu Thr
370 375 380
Glu Asp Leu Val Gln Asp Leu Ser Val Lys Lys Phe Pro Tyr Gln Pro
385 390 395 400
Met Pro Gln Ala Pro Ala Ile Gln Phe Phe Lys Ser Leu Lys His Gln
405 410 415

Asp Tyr Leu Ser Leu Pro Pro Trp Asp Asn Ser Gln Ser Gly Lys Val
420 425 430
Cys

<210> 98
<211> 13
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> Amino acid sequence of hinge domain derived from CCR1

<400> 98

Thr Pro Cys Gln Lys Thr Ala Val Arg Ala Phe Gly Ala

1 5 10

<210> 99

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Amino acid sequence of hinge domain derived from CCR5

<400> 99

Met Ser Ala Pro Cys Gln Lys Ile Asn Val Lys Gln Ile Ala Ala

1 5 10 15

<210> 100

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Amino acid sequence of hinge domain derived from CXCR4

<400> 100

Phe Arg Asp Glu Asn Val His Phe Asn Arg

1 5 10

<210> 101

<211> 207

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Amino acid sequence of hinge domain derived from SELPLG

<400

> 101

Ile Ala Thr Thr Asp Pro Thr Ala Pro Gly Thr Gly Gly Thr Ala Val

1 5 10 15

Gly Met Leu Ser Thr Asp Ser Ala Thr Gln Trp Ser Leu Thr Ser Val

20 25 30

Glu Thr Val Gln Pro Ala Ser Thr Glu Val Glu Thr Ser Gln Pro Ala

35 40 45

Pro Met Glu Ala Glu Thr Ser Gln Pro Ala Pro Met Glu Ala Glu Thr

50 55 60

Ser Gln Pro Ala Pro Met Glu Ala Asp Thr Ser Lys Pro Ala Pro Thr
65 70 75 80
Glu Ala Glu Thr Ser Lys Pro Ala Pro Thr Glu Ala Glu Thr Ser Gln
85 90 95
Pro Ala Pro Asn Glu Ala Glu Thr Ser Lys Pro Ala Pro Thr Glu Ala
100 105 110
Glu Thr Ser Lys Pro Ala Pro Thr Glu Ala Glu Thr Thr Gln Leu Pro
115 120 125

Arg Ile Gln Ala Val Lys Thr Leu Phe Thr Thr Ser Ala Ala Thr Glu
130 135 140
Val Pro Ser Thr Glu Pro Thr Thr Met Glu Thr Ala Ser Thr Glu Ser
145 150 155 160
Asn Glu Ser Thr Ile Phe Leu Gly Pro Ser Val Thr His Leu Pro Asp
165 170 175
Ser Gly Leu Lys Lys Gly Leu Ile Val Thr Pro Gly Asn Ser Pro Ala
180 185 190

Pro Thr Leu Pro Gly Ser Ser Asp Leu Ile Pro Val Lys Gln Cys
195 200 205

<210> 102
<211> 21
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Amino acid sequence of a transmembrane domain derived from SELPLG
<400> 102
Leu Leu Ile Ile Leu Ile Leu Ala Ser Leu Ala Thr Ile Phe Leu Val
1 5 10 15
Cys Thr Val Val Leu
20

<210> 103
<211> 69
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Amino acid sequence of an intracellular domain derived from SELPLG

<400> 103

Ala Val Arg Leu Ser Arg Lys Thr His Met Tyr Pro Val Arg Asn Tyr
1 5 10 15

Ser Pro Thr Glu Met Ile Cys Ile Ser Ser Leu Leu Pro Glu Gly Gly
20 25 30

Asp Gly Ala Pro Val Thr Ala Asn Gly Gly Leu Pro Lys Val Gln Asp
35 40 45

Leu Lys Thr Glu Pro Ser Gly Asp Arg Asp Gly Asp Asp Leu Thr Leu
50 55 60

His Ser Phe Leu Pro
65

<210> 104

<211> 2

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Amino acid sequence of peptide that facilitates DNA engineering

<400> 104

Thr Gly
1

<210> 105

<211> 66

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nucleic acid sequence of IgK domain (for FRP5 and trastuzumab)

<400> 105

atggattttc aggtgcagat tttctctttc ctcctcattt ccgcctcagt gattatgtca 60

aggggg 66

<210> 106

<211> 66

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nucleic acid sequence of IgK domain (for pertuzumab)

<400> 106

atggattttc aggtgcagat tttctccttt ctcctcattt cagccagcgt gattatgtct 60

cggggg 66

<210> 107

<211> 6

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nucleic acid sequence of a peptide that facilitates DNA engineering

<400> 107

accggt 6

<210> 108

<211> 6

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nucleic acid sequence of a peptide that facilitates DNA engineering

<400> 108

accggg 6

<210> 109

<211> 66

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nucleic acid sequence of IgK domain (for EVIR-N1)

<400> 109

atggacttcc aggtgcagat cttcagcttc ctgctgatct ccgccagcgt gatcatgagc 60

agaggc 66

<210> 110

<211> 66

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nucleic acid sequence of IgK domain (for EVIR-N2)

<400> 110

atggattttc aggtgcagat cttcagcttc ctgctgatct ccgccagcgt gatcatgagc 60

agaggc 66

<210> 111

<211> 744

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nucleic acid sequence of anti-TYRP1 scFv TA99

<400> 111

gacatccaga tgagccagag ccctgccagc ctgtctgcct ctgtgggcga gacagtgacc 60

atcacctgta gagccagcgg caacatctac aactacctgg cctggtatca gcagaagcag 120

ggcaagagcc cccatctgct ggtgtacgac gccaagacac tggccgacgg cgtgccctct 180

agattctctg gcagcggctc cggcacccag tacagcctga agatcagctc cctgcagacc 240

gaggactccg gcaactacta ctgccagcac ttctggtccc tgcccttcac cttcggcagc 300

ggcaccaagc tggaaatcaa gagaggcggc ggaggctctg gcggaggcgg atctgggggc 360

ggaggaagtg gcgggggagg atctgaagtg cagctgcagc agtctggcgc tgagctcgtg 420

cgacctggcg ctctcgtgaa gctgagctgc aagaccagcg gcttcaatat caaggactac 480

ttcctgcact gggtgcgaca gaggcctgac cagggcctgg aatggatcgg ctggatcaac 540

cccgacaacg gcaacaccgt gtacgaccct aagttccagg gcaccgccag cctgacagcc 600

gacacaagct ccaacacagt gtacctgcag ctgagcggcc tgacctccga ggataccgcc 660

gtgtacttct gcaccagaag agactacacc tacgagaagg ccgccctgga ctactggggc 720

cagggaacaa ccgtgaccgt gtcc 744

<210> 112

<211> 720

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nucleic acid sequence of anti-GD2 scFv 14G2a

<400> 112

gaagttcagc tgctgcagag cggacccgaa ctggaaaaac ctggcgcctc cgtgatgatc 60

agctgcaagg cctctggcag ctccttcacc ggctacaaca tgaactgggt ccgacagaac 120

atcggcaaga gcctggaatg gatcggcgcc atcgatcctt actacggcgg caccagctac 180

aaccagaagt tcaagggcag agccacactg accgtggaca agagcagcag cacagcctac 240

atgcatctga agtccctgac cagcgaggac agcgccgtgt actactgtgt gtccggcatg 300

gaatactggg gccagggcac aagcgtgaca gtctcttctg gcggcggtgg atctggcgga 360

ggcggaagtg gtggcggcgg atctgatgtg gtcatgacac agacccctct gagcctgcct 420

gtgtctctgg gagatcaggc cagcatcagc tgtagaagca gccagagcct ggtgcacaga 480

aacggcaaca cctacctgca ctggtatctg cagaagcccg gccagtctcc taagctgctg 540

atccacaagg tgtccaacag attcagcggc gtgcccgaca gattctctgg ctctggaagc 600

ggcaccgact tcaccctgaa gattagcaga gtggaagccg aggacctggg cgtgtacttc 660

tgtagccaga gcacacacgt gccacctctg acatttggcg ctggcaccaa gctggaactg 720

<210> 113

<211> 248

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Amino acid sequence of TA99-based anti-TYRP1 scFv

<400> 113

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

Glu Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gly Asn Ile Tyr Asn Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Gln Gly Lys Ser Pro His Leu Leu Val
35 40 45

Tyr Asp Ala Lys Thr Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Gln Tyr Ser Leu Lys Ile Ser Ser Leu Gln Thr
65 70 75 80

Glu Asp Ser Gly Asn Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Ser Leu Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Gly Gly Gly Gly
100 105 110

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

115 120 125

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ala
130 135 140
Leu Val Lys Leu Ser Cys Lys Thr Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Tyr
145 150 155 160
Phe Leu His Trp Val Arg Gln Arg Pro Asp Gln Gly Leu Glu Trp Ile
165 170 175
Gly Trp Ile Asn Pro Asp Asn Gly Asn Thr Val Tyr Asp Pro Lys Phe
180 185 190

Gln Gly Thr Ala Ser Leu Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn Thr Val Tyr
195 200 205
Leu Gln Leu Ser Gly Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
210 215 220
Thr Arg Arg Asp Tyr Thr Tyr Glu Lys Ala Ala Leu Asp Tyr Trp Gly
225 230 235 240
Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
245

<210> 114
<211> 240
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> Amino acid sequence of 14G2a-based anti-GD2 scFv
<400> 114
Glu Val Gln Leu Leu Gln Ser Gly Pro Glu Leu Glu Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Met Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Ser Ser Phe Thr Gly Tyr
20 25 30
Asn Met Asn Trp Val Arg Gln Asn Ile Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Ala Ile Asp Pro Tyr Tyr Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Lys Gly Arg Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met His Leu Lys Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Val Ser Gly Met Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser
100 105 110
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

115 120 125
Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly
130 135 140
Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Arg
145 150 155 160
Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
165 170 175
Pro Lys Leu Leu Ile His Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro

180 185 190
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
195 200 205
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Phe Cys Ser Gln Ser
210 215 220
Thr His Val Pro Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu
225 230 235 240
<210> 115
<211> 31
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220><223> Nucleic acid sequence of Cxcl9_Fw_XmaI
<400> 115
aaaaacccgg gtcactccaa cacagtgact c 31
<210> 116
<211> 38
<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nucleic acid sequence of Cxcl9_Rv_SalI/NheI

<400> 116

aaaaagtcga cgctagccag ggtgcttgtt ggtaaagt 38

<210> 117

<211> 450

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nucleic acid sequence of Cxcl9

<400> 117

tcactccaac acagtgactc aatagaactc agctctgcca tgaagtccgc tgttcttttc 60

ctcttgggca tcatcttcct ggagcagtgt ggagttcgag gaaccctagt gataaggaat 120

gcacgatgct cctgcatcag caccagccga ggcacgatcc actacaaatc cctcaaagac 180

ctcaaacagt ttgccccaag ccccaattgc aacaaaactg aaatcattgc tacactgaag 240

aacggagatc aaacctgcct agatccggac tcggcaaatg tgaagaagct gatgaaagaa 300

tgggaaaaga agatcagcca aaagaaaaag caaaagaggg ggaaaaaaca tcaaaagaac 360

atgaaaaaca gaaaacccaa aacaccccaa agtcgtcgtc gttcaaggaa gactacataa 420

gagaccatta ctttaccaac aagcaccctg 450

<210> 118

<211> 32

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nucleic acid sequence of GM-CSF_Fw_XmaI

<400> 118

aaaaacccgg gcagagagaa aggctaaggt cc 32

<210> 119

<211> 35

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nucleic acid sequence of GM-CSF_Rv_SalI/NheI

<400> 119

aaaaagtcga cgctagcagt ctgagaagct ggatt 35

<210> 120

<211> 493

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nucleic acid sequence of GM-CSF

<400> 120

cagagagaaa ggctaaggtc ctgaggagga tgtggctgca gaatttactt ttcctgggca 60

ttgtggtcta cagcctctca gcacccaccc gctcacccat cactgtcacc cggccttgga 120

agcatgtaga ggccatcaaa gaagccctga acctcctgga tgacatgcct gtcacgttga 180

atgaagaggt agaagtcgtc tctaacgagt tctccttcaa gaagctaaca tgtgtgcaga 240

cccgcctgaa gatattcgag cagggtctac ggggcaattt caccaaactc aagggcgcct 300

tgaacatgac agccagctac taccagacat actgcccccc aactccggaa acggactgtg 360

aaacacaagt taccacctat gcggatttca tagacagcct taaaaccttt ctgactgata 420

tccccttga atgcaaaaaa ccaggccaaa aatgaggaag cccaggccag ctctgaatcc 480

agcttctcag act 493

<210> 121

<211> 31

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nucleic acid sequence of IFNg _Fw_XmaI

<400> 121

aaaaacccgg gagttctggg cttctcctcc t 31

<210> 122

<211> 37

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nucleic acid sequence of IFNg _Rv_SalI/NheI

<400> 122

aaaaagtcga cgctagcgac aatctcttcc ccacccc 37

<210> 123

<211> 530

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nucleic acid sequence of IFNg

<400> 123

agttctgggc ttctcctcct gcggcctagc tctgagacaa tgaacgctac acactgcatc 60

ttggctttgc agctcttcct catggctgtt tctggctgtt actgccacgg cacagtcatt 120

gaaagcctag aaagtctgaa taactatttt aactcaagtg gcatagatgt ggaagaaaag 180

agtctcttct tggatatctg gaggaactgg caaaaggatg gtgacatgaa aatcctgcag 240

agccagatta tctctttcta cctcagactc tttgaagtct tgaaagacaa tcaggccatc 300

agcaacaaca taagcgtcat tgaatcacac ctgattacta ccttcttcag caacagcaag 360

gcgaaaaagg atgcattcat gagtattgcc aagtttgagg tcaacaaccc acaggtccag 420

cgccaagcat tcaatgagct catccgagtg gtccaccagc tgttgccgga atccagcctc 480

aggaagcgga aaaggagtcg ctgctgattc ggggtgggga agagattgtc 530

<210> 124

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nucleic acid sequence of LIN28_Fw_BamHI

<400> 124

aaaaaggatc cctttgcctc cggacttctc tgg 33

<210> 125

<211> 32

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nucleic acid sequence of LIN28_Rv_SalI

<400> 125

aaaaagtcga caaagacagg gtgacactgg ga 32

<210> 126

<211> 857

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nucleic acid sequence of LIN28 (PstI and SmaI- mouse trophoblast cells)

<400> 126

ctttgcctcc ggacttctct ggggccagca gccgcccgac ctggggcccg gggccacggg 60

ctcagcagac gaccatgggc tcggtgtcca accagcagtt tgcaggtggc tgcgccaagg 120

cagcggagaa ggcgccagag gaggcgccgc ctgacgcggc ccgagcggca gacgagccgc 180

agctgctgca cggggccggc atctgtaagt ggttcaacgt gcgcatgggg ttcggcttcc 240

tgtctatgac cgcccgcgct ggggtcgcgc tcgacccccc ggtggacgtc tttgtgcacc 300

agagcaagct gcacatggaa gggttccgaa gcctcaagga gggtgaggcg gtggagttca 360

cctttaagaa gtctgccaag ggtctggaat ccatccgtgt cactggccct ggtggtgtgt 420

tctgtattgg aagtgagcgg cggccaaagg ggaagaacat gcagaagcga agatccaaag 480

gagacaggtg ctacaactgc ggtgggctag accatcatgc caaggaatgc aagctgccac 540

cccagcccaa gaagtgccac ttttgccaaa gcatcaacca tatggtggcc tcgtgtccac 600

tgaaggccca gcagggcccc agttctcagg gaaagcctgc ctacttccgg gaggaagagg 660

aagagatcca cagccctgcc ctgctcccag aagcccagaa ttgaggccca ggagtcaggg 720

ttattctttg gctaatgggg agtttaagga aagaggcatc aatctgcaga gtggagaaag 780

tgggggtaag ggtgggttgc gtgggtagct tgcactgccg tgtctcaggc cggggttccc 840

agtgtcaccc tgtcttt 857

<210> 127

<211> 876

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nucleic acid sequence of CD40 (GeneArt CD40 Blunt sites (SmaI - AgeI-blunted) in AfeI/NheI-blunted bidirectional)

<400> 127

gccaccatgg tctctctccc tcggctgtgt gctctgtggg gttgtctgct caccgctgtg 60

catctcggcc agtgtgtgac ttgttctgat aaacagtacc tgcatgacgg gcagtgctgt 120

gatctgtgcc agcccggttc taggctcacc agtcattgta cagccctgga gaagactcag 180

tgccaccctt gtgactcagg ggagttcagc gctcagtgga accgagaaat taggtgccac 240

cagcatagac actgtgagcc taatcagggg ctgcgggtga agaaagaggg taccgcagaa 300

agtgacactg tctgcacctg taaggagggc cagcattgca cctcaaaaga ttgcgaagct 360

tgtgcacagc acacaccttg tatcccaggc ttcggagtga tggagatggc tactgaaacc 420

acagacaccg tgtgccaccc atgtcccgtc ggattctttt ctaaccagag ctccctcttt 480

gagaagtgct atccatggac aagctgtgag gataagaacc tggaagtgct ccagaaaggc 540

acatcccaga ctaatgtcat ttgcggactg aaatctcgga tgcgcgccct gctcgtgatc 600

ccagtggtca tgggcatcct cattactatc ttcggagtgt ttctgtacat taagaaagtg 660

gtcaagaaac ccaaggacaa cgagatcctc ccacctgcag ctaggagaca ggacccccag 720

gagatggaag attatcctgg acataataca gcagccccag tgcaggaaac tctgcacggg 780

tgtcagcccg tcacccagga ggatggcaag gaaagcagaa tctccgtcca ggaaaggcag 840

gtcactgata gcatcgcact ccgcccactc gtctga 876

<210> 128

<211> 762

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nucleic acid sequence of anti-HER2 scFv CHA21 (1)

<400> 128

gatattgtcc tcacacagac tcccagctcc ctgcctgtgt ccgtcggaga gaaagtgacc 60

atgacatgca agtctagtca gacactgctc tactctaaca atcagaagaa ctacctcgca 120

tggtatcagc agaaaccagg acagagcccc aagctgctca tctcctgggc tttcacccgg 180

aaatccgggg tgcctgaccg cttcacaggt agcggctccg gaactgattt tactctgacc 240

attggatctg tgaaggcaga ggacctcgcc gtctactatt gccagcagta cagtaattat 300

ccatggactt ttggcggagg gaccaggctg gaaatcaaga gaggtggagg agggtccggt 360

ggaggagggt ctggtggagg agggagtggt ggaggagggt cagaggtgca gctgcagcag 420

tctggccccg aagtggtcaa aactggagct tcagtcaaaa tcagctgtaa ggcatctggg 480

tacagcttca ccggctactt catcaactgg gtgaagaaaa attcagggaa gagccctgag 540

tggatcggcc acatttcaag ctcctacgcc acaagcactt acaaccagaa gttcaaaaat 600

aaggccgctt ttaccgtgga cacatctagt tcaaccgcct tcatgcagct gaactccctc 660

acatctgaag atagtgctgt gtactattgt gtcaggagcg gcaactacga agaatatgct 720

atggattact gggggcaggg gacctccgtg actgtctcaa gc 762

<210> 129

<211> 66

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nucleic acid sequence of IgK domain (1)

<400> 129

atggattttc aggtccagat tttctccttc ctcctcattt cagccagcgt cattatgtct 60

cggggg 66

<210> 130

<211> 1602

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223>

Nucleic acid sequence of EVIR-N1

<400> 130

atggacttcc aggtgcagat cttcagcttc ctgctgatct ccgccagcgt gatcatgagc 60

agaggcgaca tccagatgag ccagagccct gccagcctgt ctgcctctgt gggcgagaca 120

gtgaccatca cctgtagagc cagcggcaac atctacaact acctggcctg gtatcagcag 180

aagcagggca agagccccca tctgctggtg tacgacgcca agacactggc cgacggcgtg 240

ccctctagat tctctggcag cggctccggc acccagtaca gcctgaagat cagctccctg 300

cagaccgagg actccggcaa ctactactgc cagcacttct ggtccctgcc cttcaccttc 360

ggcagcggca ccaagctgga aatcaagaga ggcggcggag gctctggcgg aggcggatct 420

ggggggcggag gaagtggcgg gggaggatct gaagtgcagc tgcagcagtc tggcgctgag 480

ctcgtgcgac ctggcgctct cgtgaagctg agctgcaaga ccagcggctt caatatcaag 540

gactacttcc tgcactgggt gcgacagagg cctgaccagg gcctggaatg gatcggctgg 600

atcaaccccg acaacggcaa caccgtgtac gaccctaagt tccagggcac cgccagcctg 660

acagccgaca caagctccaa cacagtgtac ctgcagctga gcggcctgac ctccgaggat 720

accgccgtgt acttctgcac cagaagagac tacacctacg agaaggccgc cctggactac 780

tggggccagg gaacaaccgt gaccgtgtcc accggtcttc tgggggtgtc ccttggaggt 840

gccaaggagg catgccccac aggcctgtac acacacagcg gtgagtgctg caaagcctgc 900

aacctgggcg agggtgtggc ccagccttgt ggagccaacc agaccgtgtg tgagccctgc 960

ctggacagcg tgacgttctc cgacgtggtg agcgcgaccg agccgtgcaa gccgtgcacc 1020

gagtgcgtgg ggctccagag catgtcggcg ccgtgcgtgg aggccgacga cgccgtgtgc 1080

cgctgcgcct acggctacta ccaggatgag acgactgggc gctgcgaggc gtgccgcgtg 1140

tgcgaggcgg gctcgggcct cgtgttctcc tgccaggaca agcagaacac cgtgtgcgag 1200

gagtgccccg acggcacgta ttccgacgag gccaaccacg tggacccgtg cctgccctgc 1260

accgtgtgcg aggacaccga gcgccagctc cgcgagtgca cacgctgggc cgacgccgag 1320

tgcgaggaga tccctggccg ttggattaca cggtccacac ccccagaggg ctcggacagc 1380

acagccccca gcacccagga gcctgaggca cctccagaac aagacctcat agccagcacg 1440

gtggcaggtg tggtgaccac agtgatgggc agctcccagc ccgtggtgac ccgaggcacc 1500

accgacaacc tcatccctgt ctattgctcc atcctggctg ctgtggttgt gggccttgtg 1560

gcctacatag ccttcaagag gtggaacagg gggatcctct ag 1602

<210> 131

<211> 1578

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nucleic acid sequence of EVIR-N2

<400> 131

atggattttc aggtgcagat cttcagcttc ctgctgatct ccgccagcgt gatcatgagc 60

agaggcgaag ttcagctgct gcagagcgga cccgaactgg aaaaacctgg cgcctccgtg 120

atgatcagct gcaaggcctc tggcagctcc ttcaccggct acaacatgaa ctgggtccga 180

cagaacatcg gcaagagcct ggaatggatc ggcgccatcg atccttacta cggcggcacc 240

agctacaacc agaagttcaa gggcagagcc acactgaccg tggacaagag cagcagcaca 300

gcctacatgc atctgaagtc cctgaccagc gaggacagcg ccgtgtacta ctgtgtgtcc 360

ggcatggaat actggggcca gggcacaagc gtgacagtct cttctggcgg cggtggatct 420

ggcggaggcg gaagtggtgg cggcggatct gatgtggtca tgacacagac ccctctgagc 480

ctgcctgtgt ctctgggaga tcaggccagc atcagctgta gaagcagcca gagcctggtg 540

cacagaaacg gcaacaccta cctgcactgg tatctgcaga agcccggcca gtctcctaag 600

ctgctgatcc acaaggtgtc caacagattc agcggcgtgc ccgacagatt ctctggctct 660

ggaagcggca ccgacttcac cctgaagatt agcagagtgg aagccgagga cctgggcgtg 720

tacttctgta gccagagcac acacgtgcca cctctgacat ttggcgctgg caccaagctg 780

gaactgaccg gtcttctggg ggtgtccctt ggaggtgcca aggaggcatg ccccacaggc 840

ctgtacacac acagcggtga gtgctgcaaa gcctgcaacc tgggcgaggg tgtggcccag 900

ccttgtggag ccaaccagac cgtgtgtgag ccctgcctgg acagcgtgac gttctccgac 960

gtggtgagcg cgaccgagcc gtgcaagccg tgcaccgagt gcgtggggct ccagagcatg 1020

tcggcgccgt gcgtggaggc cgacgacgcc gtgtgccgct gcgcctacgg ctactaccag 1080

gatgagacga ctgggcgctg cgaggcgtgc cgcgtgtgcg aggcgggctc gggcctcgtg 1140

ttctcctgcc aggacaagca gaacaccgtg tgcgaggagt gccccgacgg cacgtattcc 1200

gacgaggcca accacgtgga cccgtgcctg ccctgcaccg tgtgcgagga caccgagcgc 1260

cagctccgcg agtgcacacg ctgggccgac gccgagtgcg aggagatccc tggccgttgg 1320

attacacggt ccacaccccc agagggctcg gacagcacag cccccagcac ccaggagcct 1380

gaggcacctc cagaacaaga cctcatagcc agcacggtgg caggtgtggt gaccacagtg 1440

atgggcagct cccagcccgt ggtgacccga ggcaccaccg acaacctcat ccctgtctat 1500

tgctccatcc tggctgctgt ggttgtgggc cttgtggcct acatagcctt caagaggtgg 1560

aacaggggga tcctctag 1578

<210> 132

<211> 533

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Amino acid sequence of EVIR-N1

<400> 132

Met Asp Phe Gln Val Gln Ile Phe Ser Phe Leu Leu Ile Ser Ala Ser

1 5 10 15

Val Ile Met Ser Arg Gly Asp Ile Gln Met Ser Gln Ser Pro Ala Ser

20 25 30

Leu Ser Ala Ser Val Gly Glu Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser

35 40 45

Gly Asn Ile Tyr Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Gln Gly Lys

50 55 60

Ser Pro His Leu Leu Val Tyr Asp Ala Lys Thr Leu Ala Asp Gly Val

65 70 75 80

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Tyr Ser Leu Lys

85 90 95

Ile Ser Ser Leu Gln Thr Glu Asp Ser Gly Asn Tyr Tyr Cys Gln His

100 105 110

Phe Trp Ser Leu Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile

115 120 125

Lys Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

130 135 140

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu

145 150 155 160

Leu Val Arg Pro Gly Ala Leu Val Lys Leu Ser Cys Lys Thr Ser Gly

165 170 175

Phe Asn Ile Lys Asp Tyr Phe Leu His Trp Val Arg Gln Arg Pro Asp

180 185 190

Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Trp Ile Asn Pro Asp Asn Gly Asn Thr

195 200 205

Val Tyr Asp Pro Lys Phe Gln Gly Thr Ala Ser Leu Thr Ala Asp Thr

210 215 220

Ser Ser Asn Thr Val Tyr Leu Gln Leu Ser Gly Leu Thr Ser Glu Asp

225 230 235 240

Thr Ala Val Tyr Phe Cys Thr Arg Arg Asp Tyr Thr Tyr Glu Lys Ala

245 250 255

Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Thr Gly

260 265 270

Leu Leu Gly Val Ser Leu Gly Gly Ala Lys Glu Ala Cys Pro Thr Gly

275 280 285

Leu Tyr Thr His Ser Gly Glu Cys Cys Lys Ala Cys Asn Leu Gly Glu

290 295 300

Gly Val Ala Gln Pro Cys Gly Ala Asn Gln Thr Val Cys Glu Pro Cys

305 310 315 320

Leu Asp Ser Val Thr Phe Ser Asp Val Val Ser Ala Thr Glu Pro Cys

325 330 335

Lys Pro Cys Thr Glu Cys Val Gly Leu Gln Ser Met Ser Ala Pro Cys

340 345 350

Val Glu Ala Asp Asp Ala Val Cys Arg Cys Ala Tyr Gly Tyr Tyr Gln

355 360 365

Asp Glu Thr Thr Gly Arg Cys Glu Ala Cys Arg Val Cys Glu Ala Gly

370 375 380

Ser Gly Leu Val Phe Ser Cys Gln Asp Lys Gln Asn Thr Val Cys Glu

385 390 395 400

Glu Cys Pro Asp Gly Thr Tyr Ser Asp Glu Ala Asn His Val Asp Pro

405 410 415

Cys Leu Pro Cys Thr Val Cys Glu Asp Thr Glu Arg Gln Leu Arg Glu

420 425 430

Cys Thr Arg Trp Ala Asp Ala Glu Cys Glu Glu Ile Pro Gly Arg Trp

435 440 445

Ile Thr Arg Ser Thr Pro Pro Glu Gly Ser Asp Ser Thr Ala Pro Ser

450 455 460

Thr Gln Glu Pro Glu Ala Pro Pro Glu Gln Asp Leu Ile Ala Ser Thr

465 470 475 480

Val Ala Gly Val Val Thr Thr Val Met Gly Ser Ser Gln Pro Val Val

485 490 495

Thr Arg Gly Thr Thr Asp Asn Leu Ile Pro Val Tyr Cys Ser Ile Leu

500 505 510

Ala Ala Val Val Val Gly Leu Val Ala Tyr Ile Ala Phe Lys Arg Trp

515 520 525

Asn Arg Gly Ile Leu

530

<210> 133

<211> 525

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Amino acid sequence of EVIR-N2

<400> 133

Met Asp Phe Gln Val Gln Ile Phe Ser Phe Leu Leu Ile Ser Ala Ser

1 5 10 15

Val Ile Met Ser Arg Gly Glu Val Gln Leu Leu Gln Ser Gly Pro Glu

20 25 30

Leu Glu Lys Pro Gly Ala Ser Val Met Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly

35 40 45

Ser Ser Phe Thr Gly Tyr Asn Met Asn Trp Val Arg Gln Asn Ile Gly

50 55 60

Lys Ser Leu Glu Trp Ile Gly Ala Ile Asp Pro Tyr Tyr Gly Gly Thr

65 70 75 80

Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Gly Arg Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys

85 90 95

Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met His Leu Lys Ser Leu Thr Ser Glu Asp

100 105 110

Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Val Ser Gly Met Glu Tyr Trp Gly Gln Gly

115 120 125

Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

130 135 140

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser

145 150 155 160

Leu Pro Val Ser Leu Gly Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser

165 170 175

Gln Ser Leu Val His Arg Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu

180 185 190

Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile His Lys Val Ser Asn

195 200 205

Arg Phe Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr

210 215 220

Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val

225 230 235 240

Tyr Phe Cys Ser Gln Ser Thr His Val Pro Pro Leu Thr Phe Gly Ala

245 250 255

Gly Thr Lys Leu Glu Leu Thr Gly Leu Leu Gly Val Ser Leu Gly Gly

260 265 270

Ala Lys Glu Ala Cys Pro Thr Gly Leu Tyr Thr His Ser Gly Glu Cys

275 280 285

Cys Lys Ala Cys Asn Leu Gly Glu Gly Val Ala Gln Pro Cys Gly Ala

290 295 300

Asn Gln Thr Val Cys Glu Pro Cys Leu Asp Ser Val Thr Phe Ser Asp

305 310 315 320

Val Val Ser Ala Thr Glu Pro Cys Lys Pro Cys Thr Glu Cys Val Gly

325 330 335

Leu Gln Ser Met Ser Ala Pro Cys Val Glu Ala Asp Asp Ala Val Cys

340 345 350

Arg Cys Ala Tyr Gly Tyr Tyr Gln Asp Glu Thr Thr Gly Arg Cys Glu

355 360 365

Ala Cys Arg Val Cys Glu Ala Gly Ser Gly Leu Val Phe Ser Cys Gln

370 375 380

Asp Lys Gln Asn Thr Val Cys Glu Glu Cys Pro Asp Gly Thr Tyr Ser

385 390 395 400

Asp Glu Ala Asn His Val Asp Pro Cys Leu Pro Cys Thr Val Cys Glu

405 410 415

Asp Thr Glu Arg Gln Leu Arg Glu Cys Thr Arg Trp Ala Asp Ala Glu

420 425 430

Cys Glu Glu Ile Pro Gly Arg Trp Ile Thr Arg Ser Thr Pro Pro Glu

435 440 445

Gly Ser Asp Ser Thr Ala Pro Ser Thr Gln Glu Pro Glu Ala Pro Pro

450 455 460

Glu Gln Asp Leu Ile Ala Ser Thr Val Ala Gly Val Val Thr Thr Val

465 470 475 480

Met Gly Ser Ser Gln Pro Val Val Thr Arg Gly Thr Thr Asp Asn Leu

485 490 495

Ile Pro Val Tyr Cys Ser Ile Leu Ala Ala Val Val Val Gly Leu Val

500 505 510

Ala Tyr Ile Ala Phe Lys Arg Trp Asn Arg Gly Ile Leu

515 520 525

<210> 134

<211> 34

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><

223> Nucleic acid sequence of TYRP1 Fw

<400> 134

aaaaaaaccg gtgacctgtg ttctgaactc ttgc 34

<210> 135

<211> 32

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nucleic acid sequence of TYRP1 Rv

<400> 135

aaaaaagtcg acactgtcat cactggagag ca 32

<210> 136

<211> 103

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nucleic acid sequence of the anti-B2m gRNA

<400> 136

ggtcgtcagc atggctcgct gttttagagc tagaaatagc aagttaaaat aaggctagtc 60

cgttatcaac ttgaaaaagt ggcaccgagt cggtgctttt ttt 103