



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I785009 B

(45)公告日：中華民國 111 (2022) 年 12 月 01 日

(21)申請案號：107105546

(22)申請日：中華民國 107 (2018) 年 02 月 14 日

(51)Int. Cl. : C12N15/12 (2006.01)

C07K14/725 (2006.01)

A61K31/7088(2006.01)

A61K38/17 (2006.01)

A61K35/17 (2015.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2017/02/14 美國

62/458,879

(71)申請人：美商凱特製藥公司(美國) KITE PHARMA, INC. (US)

美國

(72)發明人：艾瑞羅格 盧本 ALVAREZ RODRIGUEZ, RUBEN (ES)；馬帝洛斯 亞曼

MARDIROS, ARMEN (US)

(74)代理人：林志剛

(56)參考文獻：

期刊 Wang QJ et al. "Preclinical Evaluation of Chimeric Antigen Receptors Targeting CD70-Expressing Cancers" Clinical Cancer Research vol.23 no.9 American Association for Cancer Research 2016/11/01 p.2267-2276

審查人員：施雅儀

申請專利範圍項數：23 項 圖式數：13 共 291 頁

(54)名稱

CD70 結合分子及使用彼之方法

(57)摘要

本揭露提供包括特異性結合到 CD70 的抗原結合分子之抗-CD70 抗體、其抗原結合片段、嵌合抗原受體(CAR)和經工程處理之 T 細胞受體(TCR)、編碼彼等之多核苷酸及包含彼等之體外細胞。本文描述之多核苷酸、多肽及體外細胞可用於經工程處理之 TCR 及/或 CAR T 細胞療法以用於治療罹患癌症之患者。在一具體實施例中，本文描述之多核苷酸、多肽及體外細胞可用於治療多發性骨髓瘤。

The disclosure provides anti-CD70 antibodies, antigen binding fragments thereof, chimeric antigen receptors (CARs) and engineered T cell receptors (TCRs) comprising an antigen binding molecule that specifically binds to CD70, polynucleotides encoding the same, and in vitro cells comprising the same. The polynucleotides, polypeptides, and in vitro cells described herein can be used in an engineered TCR and/or CAR T cell therapy for the treatment of a patient suffering from a cancer. In one embodiment, the polynucleotides, polypeptides, and in vitro cells described herein can be used for the treatment of multiple myeloma.

指定代表圖：

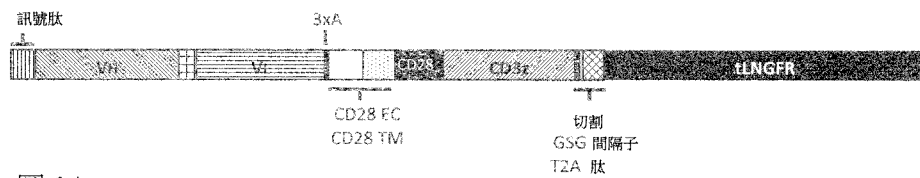


圖 1A



I785009

【發明摘要】

【中文發明名稱】

CD70 結合分子及使用彼之方法

【英文發明名稱】

CD70 binding molecules and methods of use thereof

【中文】

本揭露提供包括特異性結合到CD70的抗原結合分子之抗-CD70抗體、其抗原結合片段、嵌合抗原受體(CAR)和經工程處理之T細胞受體(TCR)、編碼彼等之多核苷酸及包含彼等之體外細胞。本文描述之多核苷酸、多肽及體外細胞可用於經工程處理之TCR及/或CAR T細胞療法以用於治療罹患癌症之患者。在一具體實施例中，本文描述之多核苷酸、多肽及體外細胞可用於治療多發性骨髓瘤。

【英文】

The disclosure provides anti-CD70 antibodies, antigen binding fragments thereof, chimeric antigen receptors (CARs) and engineered T cell receptors (TCRs) comprising an antigen binding molecule that specifically binds to CD70, polynucleotides encoding the same, and *in vitro* cells comprising the same. The polynucleotides, polypeptides, and *in vitro* cells described herein can be used in an engineered TCR and/or CAR T cell therapy for the treatment of a patient suffering from a cancer. In one embodiment, the polynucleotides, polypeptides, and *in vitro* cells described herein can be used for the treatment of multiple myeloma.

【指定代表圖】第(1A)圖。

【代表圖之符號簡單說明】無

【特徵化學式】無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

CD70 結合分子及使用彼之方法

【英文發明名稱】

CD70 binding molecules and methods of use thereof

相關申請案之交叉參考資料

【0001】本申請案主張2017年2月14日申請之美國臨時專利申請案號第62/458,879號的優先權；其整體以引用方式併入本文。

序列表

【0002】本申請案包含已經以ASCII格式經電子提交之序列表且其整體以引用方式併入本文。該創建於2018年2月8日之ASCII副本稱為K-1034_02_SL.txt且為大小183,361千位元組。

【技術領域】

【0003】本揭露關於包含與CD70結合之抗原結合分子的嵌合抗原受體(CAR)及經工程處理之T細胞受體(TCR)、編碼彼等之多核苷酸及使用彼等治療患者之癌症的方法。

【 先前技術 】

【 0004 】 人類癌症本質上係包括經歷遺傳或表觀遺傳轉化而變成異常癌細胞之正常細胞。當如此轉變時，癌細胞開始表現與由正常細胞表現者不同的蛋白質及其他抗原。這些異常腫瘤抗原可被身體之先天免疫系統用來特異性靶向並殺死癌細胞。然而，癌細胞採用各種機制來阻止免疫細胞(諸如T和B淋巴細胞)成功靶向癌細胞。

【 0005 】 人類T細胞治療係依賴經富集或修飾之人類T細胞來靶向並殺死患者之癌細胞。為了增加T細胞靶向和殺死特定癌細胞之能力，現已研發用於工程處理T細胞以表現指導T細胞對準特定之靶的癌細胞之構築體的方法。包含能與特定之腫瘤抗原交互作用之結合結構域的嵌合抗原受體(CAR)及經工程處理之T細胞受體(TCR)可允許T細胞靶向並殺死表現該特定之腫瘤抗原的癌細胞。

【 0006 】 目前用於血液惡性腫瘤之療法已證明不同程度之效果。因此，存在鑑定新穎且經改良之用於治療與CD70相關之疾病和失調的療法的需求。

【 發明內容 】

【 0007 】 在一態樣中，提供編碼嵌合抗原受體(CAR)或T細胞受體(TCR)之單離之多核苷酸包含特異性結合CD70之抗原結合分子。在一具體實施例中，抗原結合分子包含：(a)重鏈可變區(VH)互補決定區(CDR)1，其包含選自下列所組成群組的胺基酸序列、由選自下列所組成

群組的胺基酸序列所組成或基本上由選自下列所組成群組的胺基酸序列所組成：GFTFSSY (SEQ ID NO：71)、GDSIISGGY (SEQ ID NO：73)及GYTFTSY (SEQ ID NO：75)；(b)重鏈可變區(VH)互補決定區(CDR)2，其包含選自下列所組成群組的胺基酸序列、由選自下列所組成群組的胺基酸序列所組成或基本上由選自下列所組成群組的胺基酸序列所組成：WYDGSN (SEQ ID NO：72)、FYSGS (SEQ ID NO：74)及DPSGGS (SEQ ID NO：76)；(c)重鏈可變區(VH)互補決定區(CDR)3，其包含選自下列所組成群組的胺基酸序列、由選自下列所組成群組的胺基酸序列所組成或基本上由選自下列所組成群組的胺基酸序列所組成：DLLRGVKGYAMDV (SEQ ID NO：64)、SGYSYALFDH (SEQ ID NO：67)及DYGDYVFDY (SEQ ID NO：76)；(d)輕鏈可變區(VL)互補決定區(CDR)1，其包含選自下列所組成群組的胺基酸序列、由選自下列所組成群組的胺基酸序列所組成或基本上由選自下列所組成群組的胺基酸序列所組成：RASQSLRRIYLA (SEQ ID NO：53)、RASQFIGRYFN (SEQ ID NO：56)、及SGSSSNIGTNTVN (SEQ ID NO：59)；(e)輕鏈可變區(VL)互補決定區(CDR)2，其包含選自下列所組成群組的胺基酸序列、由選自下列所組成群組的胺基酸序列所組成或基本上由選自下列所組成群組的胺基酸序列所組成：DVFD RAT (SEQ ID NO：54)、AESSLQS (SEQ ID NO：57)、及INNQRPS (SEQ ID NO：60)；(f)輕鏈可變區(VL)互補決定區(CDR)3，其包含選自

下列所組成群組的胺基酸序列、由選自下列所組成群組的胺基酸序列所組成或基本上由選自下列所組成群組的胺基酸序列所組成：QQYSDSPFT (SEQ ID NO：55)、QQSYSTPFT (SEQ ID NO：58)、及ATWDDSLNGPVV (SEQ ID NO：61)。在一具體實施例中，VH CDR3包含選自下列所組成群組之胺基酸序列：SEQ ID NO：64、67及70。

【0008】在另一態樣中，揭露編碼嵌合抗原受體(CAR)或T細胞受體(TCR)之單離之多核苷酸包含特異性結合CD70之抗原結合分子。在一具體實施例中，抗原結合分子包含VH CDR3，其包含選自下列所組成群組之胺基酸序列：SEQ ID NO：64、67及70。在一具體實施例中，VH CDR1包含選自下列所組成群組之胺基酸序列：SEQ ID NO：71、73及75。

【0009】在另一具體實施例中，VH CDR2包含選自由SEQ ID NO：72、74及76所組成群組之胺基酸序列。

【0010】在另一具體實施例中，VL CDR1包含選自由SEQ ID NO：53、56及59所組成群組之胺基酸序列。在另一具體實施例中，VL CDR2包含選自由SEQ ID NO：54、57及60所組成群組之胺基酸序列。在另一具體實施例中，VL CDR3包含選自由SEQ ID NO：55、58及61所組成群組之胺基酸序列。

【0011】在另一具體實施例中，VH CDR1、VH CDR2、及VH CDR3各包含在圖7A、7C或7E中所示之可變輕鏈的VH CDR1、VH CDR2、及VH CDR3之胺基酸序

列。

【0012】在另一具體實施例中，VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3各包含圖7B、7D或7F中之抗體之VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3的胺基酸序列。在另一具體實施例中，抗原結合分子包含重鏈可變區序列，其包含選自由SEQ ID NO：3、7及11所組成群組之胺基酸序列。

【0013】在另一具體實施例中，抗原結合分子包含輕鏈可變區序列，其包含選自由SEQ ID NO：5、9及13所組成群組之胺基酸序列。

【0014】在另一具體實施例中，抗原結合分子包括下列之一：(a)VH CDR1區，其包含SEQ ID NO：71之胺基酸序列；VH CDR2區，其包含SEQ ID NO：72之胺基酸序列；VH CDR3區，其包含SEQ ID NO：64之胺基酸序列；VL CDR1區，其包含SEQ ID NO：53之胺基酸序列；VL CDR2區，其包含SEQ ID NO：54之胺基酸序列；及VL CDR3區，其包含SEQ ID NO：55之胺基酸序列；(b)VH CDR1區，其包含SEQ ID NO：73之胺基酸序列；VH CDR2區，其包含SEQ ID NO：74之胺基酸序列；VH CDR3區，其包含SEQ ID NO：67之胺基酸序列；VL CDR1區，其包含SEQ ID NO：56之胺基酸序列；VL CDR2區，其包含SEQ ID NO：57之胺基酸序列；及VL CDR3區，其包含SEQ ID NO：58之胺基酸序列；或(c)VH CDR1區，其包含SEQ ID NO：75之胺基酸序列；VH CDR2區，其包含SEQ ID NO：76之胺基酸序

列；VH CDR3區，其包含SEQ ID NO：70之胺基酸序列；VL CDR1區，其包含SEQ ID NO：59之胺基酸序列；VL CDR2區，其包含SEQ ID NO：60之胺基酸序列；及VL CDR3區，其包含SEQ ID NO：61之胺基酸序列。在另一具體實施例中，抗原結合分子包括下列之一：(a)VH，其包含SEQ ID NO：3之胺基酸序列；及VL，其包含SEQ ID NO：5之胺基酸序列；(b)VH，其包含SEQ ID NO：7之胺基酸序列；及VL，其包含SEQ ID NO：9之胺基酸序列；或(c)VH，其包含SEQ ID NO：11之胺基酸序列；及VL，其包含SEQ ID NO：13之胺基酸序列。

【0015】在另一具體實施例中，核苷酸序列為與選自SEQ ID NO：2及4所組成群組之核苷酸序列至少約70%、至少約75%、至少約80%、至少約85%、至少約90%、至少約95%、至少約96%、至少約97%、至少約98%、至少約99%、或約100%同一性。

【0016】在另一具體實施例中，核苷酸序列與選自SEQ ID NO：6及8所組成群組之核苷酸序列為至少約70%、至少約75%、至少約80%、至少約85%、至少約90%、至少約95%、至少約96%、至少約97%、至少約98%、至少約99%、或約100%同一性。

【0017】在另一具體實施例中，核苷酸序列與選自SEQ ID NO：10及12所組成群組之核苷酸序列為至少約70%、至少約75%、至少約80%、至少約85%、至少約90%、至少約95%、至少約96%、至少約97%、至少約

98%、至少約99%、或約100%同一性。

【0018】在另一具體實施例中，抗原結合分子為單鏈。

【0019】在各種具體實施例中，抗原結合分子係選自下列所組成群組：scFv、Fab、Fab'、Fv、F(ab')₂、dAb、及其任何組合，且在一特定具體實施例中，抗原結合分子包含scFv。

【0020】在另一具體實施例中，VH及VL藉由連接子連接。在一特定具體實施例中，VH係位於連接子之N端且VL係位於連接子之C端，且在另一具體實施例中，VL係位於連接子之N端且VH係位於連接子之N端。

【0021】在另一具體實施例中，連接子包含至少約5、至少約8、至少約10、至少約13、至少約15、至少約18、至少約20、至少約25、至少約30、至少約35、至少約40、至少約45、至少約50、至少約60、至少約70、至少約80、至少約90、或至少約100個胺基酸，且另一具體實施例中，連接子包含與SEQ ID NO：80及81之一的胺基酸序列至少75%、至少85%、至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%同一性的胺基酸序列。

【0022】在另一具體實施例中，抗原結合分子以少於約 1×10^{-6} M、少於約 1×10^{-7} M、少於約 1×10^{-8} M、或少於約 1×10^{-9} M之K_D結合CD70。

【0023】在另一具體實施例中，CAR或TCR進一步包

含恆定區，且在另一具體實施例中，CAR或TCR進一步包含跨膜結構域，並在又另外的具體實施例中。跨膜結構域為下列之跨膜結構域：CD28、4-1BB/CD137、CD8 α 、CD4、CD19、CD3 ϵ 、CD45、CD5、CD9、CD16、CD22、CD33、CD37、CD64、CD80、CD86、CD134、CD137、CD154、T細胞受體之 α 鏈、T細胞受體之 β 鏈、T細胞受體之 ζ 鏈或彼等之任何組合。在一特定具體實施例中，跨膜結構域為CD28T跨膜結構域。在另一具體實施例中，CD28T跨膜結構域包含與SEQ ID NO：15或19至少約80%、至少約85%、至少約90%、至少約95%、至少約96%、至少約97%、至少約98%、至少約99%、或約100%同一性之胺基酸序列。

【0024】在另一具體實施例中，CD28T跨膜結構域係由與SEQ ID NO：16或18至少約80%、至少約85%、至少約90%、至少約95%、至少約96%、至少約97%、至少約98%、至少約99%、或約100%同一性之核苷酸序列編碼。

【0025】在另一具體實施例中，跨膜結構域為CD8 α 跨膜結構域。在另一具體實施例中，CD8 α 跨膜結構域包含與SEQ ID NO：17、21或94至少約80%、至少約85%、至少約90%、至少約95%、至少約96%、至少約97%、至少約98%、至少約99%、或約100%同一性之胺基酸序列。

【0026】在另一具體實施例中，CD8 α 跨膜結構域係由與SEQ ID NO：16或20至少約80%、至少約85%、至少約90%、至少約95%、至少約96%、至少約97%、至少約

98%、至少約99%、或約100%同一性之核苷酸序列編碼。

【0027】在另一具體實施例中，CAR或TCR進一步包含介於該跨膜結構域與該抗原結合分子之間的鉸鏈區。在另一具體實施例中，鉸鏈區包含IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA、IgD、IgE、IgM、CD28、或CD8 α 之全部或片段。在另一具體實施例中，鉸鏈區為CD28T之鉸鏈區。在另一具體實施例中，其中，鉸鏈區包含與選自SEQ ID NO：15、及83所組成群組之序列至少約80%、至少約85%、至少約90%、至少約95%、至少約96%、至少約97%、至少約98%、至少約99%、或約100%同一性之胺基酸序列。在另一具體實施例中，鉸鏈區係由與選自SEQ ID NO：14及82所組成群組之序列至少約80%、至少約85%、至少約90%、至少約95%、至少約96%、至少約97%、至少約98%、至少約99%、或約100%同一性之核苷酸序列編碼。

【0028】在另一具體實施例中，鉸鏈區為CD8 α 之鉸鏈區。在另一具體實施例中，鉸鏈區包含與選自SEQ ID NO：17及85所組成群組之序列至少約80%、至少約85%、至少約90%、至少約95%、至少約96%、至少約97%、至少約98%、至少約99%、或約100%同一性之胺基酸序列，且在另一具體實施例中，鉸鏈區係由與選自SEQ ID NO：16及84所組成群組之序列至少約80%、至少約85%、至少約90%、至少約95%、至少約96%、至少約97%、至少約98%、至少約99%、或約100%同一性之核苷酸序列編碼。

【0029】在另一具體實施例中，CAR或TCR進一步包含共刺激區。在另一具體實施例中，共刺激區為CD2、CD3 δ 、CD3 ϵ 、CD3 γ 、CD4、CD7、CD8 α 、CD8 β 、CD11a (ITGAL)、CD11b (ITGAM)、CD11c (ITGAX)、CD11d (ITGAD)、CD18 (ITGB2)、CD19 (B4)、CD27 (TNFRSF7)、CD28、CD28T、CD29 (ITGB1)、CD30 (TNFRSF8)、CD40 (TNFRSF5)、CD48 (SLAMF2)、CD49a (ITGA1)、CD49d (ITGA4)、CD49f (ITGA6)、CD66a (CEACAM1)、CD66b (CEACAM8)、CD66c (CEACAM6)、CD66d (CEACAM3)、CD66e (CEACAM5)、CD69 (CLEC2)、CD79A (B-細胞抗原受體複合物-相關之 α 鏈)、CD79B (B-細胞抗原受體複合物-相關之 β 鏈)、CD84 (SLAMF5)、CD96 (Tactile)、CD100 (SEMA4D)、CD103 (ITGAE)、CD134 (OX40)、CD137 (4-1BB)、CD150 (SLAMF1)、CD158A (KIR2DL1)、CD158B1 (KIR2DL2)、CD158B2 (KIR2DL3)、CD158C (KIR3DP1)、CD158D (KIRDL4)、CD158F1 (KIR2DL5A)、CD158F2 (KIR2DL5B)、CD158K (KIR3DL2)、CD160 (BY55)、CD162 (SELPLG)、CD226 (DNAM1)、CD229 (SLAMF3)、CD244 (SLAMF4)、CD247 (CD3- ζ)、CD258 (LIGHT)、CD268 (BAFFR)、CD270 (TNFSF14)、CD272 (BTLA)、CD276 (B7-H3)、CD279 (PD-1)、CD314 (NKG2D)、CD319 (SLAMF7)、CD335 (NK-p46)、CD336 (NK-p44)、CD337 (NK-p30)、CD352 (SLAMF6)、CD353 (SLAMF8)、CD355 (CRTAM)、CD357 (TNFRSF18)、可誘

導之 T 細胞共刺激物 (ICOS)、LFA-1 (CD11a/CD18)、NKG2C、DAP-10、ICAM-1、NKP80 (KLRF1)、IL-2R β 、IL-2R γ 、IL-7R α 、LFA-1、SLAMF9、LAT、GADS (GrpL)、SLP-76 (LCP2)、PAG1/CBP、CD83配體、Fc γ 受體、MHC第1類分子、MHC第2類分子、TNF受體蛋白質、免疫球蛋白蛋白質、細胞介質受體、整合素、活化之NK細胞受體、Toll配體受體、及或其片段或組合之訊號傳導區。

【0030】在另一具體實施例中，共刺激區為CD28共刺激區。在另一具體實施例中，共刺激區包含與SEQ ID NO：23至少約80%、至少約85%、至少約90%、至少約95%、至少約96%、至少約97%、至少約98%、至少約99%、或約100%同一性之胺基酸序列，且在另一具體實施例中，共刺激區係由與SEQ ID NO：22至少約80%、至少約85%、至少約90%、至少約95%、至少約96%、至少約97%、至少約98%、至少約99%、或約100%同一性之核苷酸序列編碼。

【0031】在另一具體實施例中，共刺激區為CD137 (4-1BB)共刺激區。在另一具體實施例中，共刺激區包含與SEQ ID NO：25至少約80%、至少約85%、至少約90%、至少約95%、至少約96%、至少約97%、至少約98%、至少約99%、或約100%同一性之胺基酸序列且在另一具體實施例中，共刺激區係由與SEQ ID NO：24至少約80%、至少約85%、至少約90%、至少約95%、至少約96%、至少約

97%、至少約98%、至少約99%、或約100%同一性之核苷酸序列編碼。

【0032】在另一具體實施例中，CAR或TCR進一步包含活化結構域。並且，在另一具體實施例中，活化結構域為CD3 ζ 結構域。在另一具體實施例中，活化結構域包含與SEQ ID NO：27或92至少約80%、至少約85%、至少約90%、至少約95%、至少約96%、至少約97%、至少約98%、至少約99%、或約100%同一性之胺基酸序列，且在另一具體實施例中，活化結構域係由與SEQ ID NO：26至少約80%、至少約85%、至少約90%、至少約95%、至少約96%、至少約97%、至少約98%、至少約99%、或約100%同一性之核苷酸序列編碼。

【0033】在另一具體實施例中，CAR或TCR進一步包含前導肽。在另一具體實施例中，前導肽包含與SEQ ID NO：28至少約80%、至少約85%、至少約90%、至少約95%、至少約96%、至少約97%、至少約98%、至少約99%、或約100%同一性之胺基酸序列，且在另一具體實施例中，前導肽係由與SEQ ID NO：95至少約80%、至少約85%、至少約90%、至少約95%、至少約96%、至少約97%、至少約98%、至少約99%、或約100%同一性之核苷酸序列編碼。

【0034】在另一態樣中，提供編碼CAR或TCR之多核苷酸。在一特定具體實施例中，多核苷酸係選自下列所組成群組：SEQ ID NO：29、31、33、35、37、39、41、

43、45、47、49及51。在另一態樣中，包含本文所揭露之多核苷酸任一之載體。在另一具體實施例中，載體為反轉錄病毒載體、DNA載體、質體、RNA載體、腺病毒載體、腺病毒相關載體、慢病毒載體、或其任何組合。

【0035】在另一態樣中，CAR或TCR由本文所揭露之多核苷酸或本文所揭露之載體編碼。在另一態樣中，提供包含本文所揭露之多核苷酸、本文所揭露之載體、本文所揭露之CAR或TCR、或其任何組合之細胞。在另一具體實施例中，細胞包含免疫細胞，且在另一具體實施例中，細胞為T細胞。在另一具體實施例中，T細胞為腫瘤浸潤淋巴細胞(TIL)、自體T細胞、經工程處理之自體T細胞(eACT)、同種異體T細胞、或其任何組合，且在另一具體實施例中，細胞為體外細胞。

【0036】在另一態樣中，組成物包含本文所揭露之多核苷酸、本文所揭露之載體、本文所揭露之CAR或TCR、或本文所揭露之細胞。在另一具體實施例中，組成物經調配以遞送到個體。

【0037】在另一態樣中，製造表現CAR或TCR的細胞之方法包含在適當條件下，以本文所揭露之多核苷酸轉導細胞。在另一具體實施例中，方法進一步包含單離細胞。

【0038】在另一態樣中，提供誘導針對腫瘤之免疫性之方法，且在一具體實施例中包含投予到個體有效量的包含本文所揭露之多核苷酸、本文所揭露之載體、或本文所揭露之CAR或TCR之細胞。

【0039】在另一態樣中，提供治療有其需要之個體的癌症之方法，且在一具體實施例中包含投予到個體本文所揭露之多核苷酸、本文所揭露之載體、本文所揭露之CAR或TCR、本文所揭露之細胞、或本文所揭露之組成物。在一具體實施例中，癌症為血液癌症。在另一具體實施例中，癌症為白血球之癌症。在進一步具體實施例中，癌症為漿細胞之癌症。在另一具體實施例中，癌症為白血病、淋巴瘤、或骨髓瘤。在一特定具體實施例中，癌症為多發性骨髓瘤、何杰金氏症、非何杰金氏淋巴瘤(NHL)、原發性縱隔大B細胞淋巴瘤(PMBC)、瀰漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)、濾泡性淋巴瘤(FL)、經轉形之濾泡性淋巴瘤、脾邊緣區淋巴瘤(SMZL)、慢性或急性白血病、急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、急性淋巴母細胞性白血病(ALL) (包括非T細胞ALL)、慢性淋巴細胞性白血病(CLL)、T細胞淋巴瘤、一或多種B細胞急性淋巴性白血病(“BALL”)、T細胞急性淋巴性白血病(“TALL”)、急性淋巴性白血病(ALL)、慢性骨髓性白血病(CML)、B細胞幼淋巴細胞性白血病、母細胞性漿細胞樣樹突細胞瘤、伯基特氏(Burkitt’s)淋巴瘤、瀰漫性大B細胞淋巴瘤、濾泡性淋巴瘤、髮細胞性白血病、小細胞或大細胞濾泡性淋巴瘤、惡性淋巴增殖條件、MALT淋巴瘤、套細胞淋巴瘤、邊緣區淋巴瘤、脊髓發育不良和骨髓增生異常症候群、漿母細胞淋巴瘤、漿細胞樣樹突細胞瘤、瓦爾登斯特倫(Waldenstrom)巨球蛋白血症、漿細胞增殖性失調(例如無症狀之骨髓瘤

(鬱積型多發性骨髓瘤或無痛骨髓瘤))、意義不明之單株 γ 球蛋白病(MGUS)、漿細胞瘤(例如漿細胞惡液質、孤立性骨髓瘤、孤立性漿細胞瘤、髓外漿細胞瘤和多發性漿細胞瘤)、全身性澱粉樣蛋白輕鏈澱粉樣變性、POEMS症候群(亦稱為Crow-Fukase症候群、Takatsuki病和PEP症候群)或其組合。在一特定具體實施例中，癌症為多發性骨髓瘤。亦揭露為CAR或TCR，其中，CAR或TCR包含選自下列所組成群組之胺基酸序列：SEQ ID NO：30、32、34、36、38、40、42、44、46、48、50及52。在各種具體實施例中，CAR或TCR包含不存在SEQ ID NO：30、32、34、36、38、40、42、44、46、48、50及52之前導序列。

【圖式簡單說明】

【0040】圖1A-1H為描述本文所提供之CAR構築體之例子的草圖；顯示代表性組分及其較佳配置。

【0041】圖2為證實在各種目標細胞株中之CD70表現的一系列圖，目標細胞株對應一範圍的血液癌症；頂排從左格到右格，人類淋巴母細胞細胞株CEM(亦稱為CCRF-CEM)、人類嗜酸性白血球細胞株EoL-1、人類骨髓性細胞株HL-60、人類骨髓性細胞株KG-1a、及人類骨髓性細胞株MV4-11；底排，從左格到右格，人類B細胞株Namalwa、B淋巴細胞細胞株Raji、人類B淋巴細胞細胞株Toledo、及人類骨髓性細胞株U-937。

【0042】圖3A及3B為一系列圖，證實在慢病毒轉導

之T細胞(自第一健康人類T細胞供體(圖3A)單離及自第二健康人類T細胞供體(圖3B)單離)中針對CD70的各種CAR表現；透明直方圖表示模擬轉導而灰色填充的直方圖表示表現轉導之CAR的細胞，格中的數字顯示發現為CAR陽性之細胞的百分比。

【0043】圖4A-4F為一系列長條圖，描述來自二個表現四種不同CAR(28T-28z、28T-4Bz、8K-28z、8K-4Bz)之健康供體的慢病毒轉導之T細胞的IFN γ 、TNF α 、及IL-2產生，各包含不同scFv(8G1、1C8及6E9)(16小時與KG-1a、Raji或Namalwa目標細胞株共培養之後)；圖4A及4B顯示在慢病毒轉導之CAR T細胞(來自供體1(圖4A)及來自供體2(圖4B))中之IFN γ (pg/ml；y-軸)產生，圖4C及4D顯示在慢病毒轉導之CAR T細胞(來自供體1(圖4C)及供體2(圖4D))中之TNF α (pg/ml；y-軸)產生，與圖4E及4F顯示在慢病毒轉導之CAR T細胞(得自第一供體(圖4E)與第二供體(圖4F))中的IL-2產生(pg/ml；y-軸)。

【0044】圖5A-5D顯示表現所示之CAR的慢病毒轉導之T細胞(得自健康供體1(圖5A及5C)或健康供體2(圖5B及5D))與KG-1a (CD70-) (圖5A及5B)、Raji (CD70+) (圖5C)、或Namalwa (CD70+)(圖5D)目標細胞共培養112小時，隨著時間之細胞溶解活性(作為剩餘活目標細胞之百分比；y-軸)。

【0045】圖6為表，顯示如使用Kabat、Chothia及IGMT系統所編碼，本文所揭露之抗原結合分子的互補決

定區(CDR)。

【0046】圖7A-7F為一系列的表，顯示本文所提供之CAR或TCR各者的可變重(VH)與可變輕(VL)序列；亦呈現CDR且如使用Kabat、Chothia及IGMT系統所編碼地顯示。

【0047】圖8A-8L描述編碼本文所揭露之各種CAR的核酸序列；亦提供對應的胺基酸序列。

【0048】圖9為長條圖，證實在慢病毒轉導之T細胞中針對CD70的CD70 CAR C3L表現。

【0049】圖10A-10D顯示表現所示之CAR的慢病毒轉導之T細胞(得自健康供體3(圖10A與10B)或健康供體4(圖10C與10D))與KG-1a或Raji以E:T比為4:1(圖10A與10C)或1:1(圖10B與10D)共培養112小時，隨著時間之細胞溶解活性(作為剩餘活目標細胞之百分比；y-軸)。

【0050】圖11A-11D為一系列長條圖，描述與KG-1a或Raji目標細胞株共培養16小時之後，由慢病毒轉導之T細胞(來自二個表現CD70 CAR C3L之健康供體)(28T-28z，包含8G1 scFv)之IFN γ 產生；圖11A與11B顯示在慢病毒轉導之CAR T細胞(來自供體3)中以E:T比分別為4:1及1:1之IFN γ (pg/ml；y-軸)產生；圖11C與11D顯示在慢病毒轉導之CAR T細胞(來自供體4)中以E:T比分別為4:1及1:1之IFN γ (pg/ml；y-軸)產生。

【0051】圖12A-12D為一系列長條圖，描述與KG-1a或Raji目標細胞株共同培養16小時之後，由慢病毒轉導之T細胞(來自二個表現CD70 CAR C3L之健康供體)(28T-

28z，包含 8G1 scFv)之 IL2 產生；圖 12A 與 12B 顯示在慢病毒轉導之 CAR T 細胞(來自供體 3)中以 E : T 比分別為 4 : 1 及 1 : 1 之 IL2 (pg/ml ; y-軸)產生；圖 12C 與 12D 顯示慢病毒轉導之 CAR T 細胞(來自供體 4)中以 E : T 比分別為 4 : 1 及 1 : 1 之 IL2 (pg/ml ; y-軸)產生。

【0052】圖 13A-13D 為一系列長條圖，描述與 KG-1a 或 Raji 目標細胞株共同培養 16 小時之後，由慢病毒轉導之 T 細胞(來自二個表現 CD70 CAR C3L 之健康供體)(28T-28z，包含 8G1 scFv)之 TNF α 產生；圖 13A 與 13B 顯示在慢病毒轉導之 CAR T 細胞(來自供體 3)中以 E : T 比分別為 4 : 1 及 1 : 1 之 IL2 (pg/ml ; y-軸)產生；圖 13C 與 13D 顯示在慢病毒轉導之 CAR T 細胞(來自供體 4)中以 E : T 比分別為 4 : 1 及 1 : 1 之 TNF α (pg/ml ; y-軸)產生。

【實施方式】

【0053】本揭露關於結合 CD70 之抗體、其抗原結合分子、嵌合抗原受體 (CAR) 及經工程處理之 T 細胞受體 (TCR)、編碼彼等之多核苷酸及包含彼等之體外細胞。本文所描述之多核苷酸、多肽及體外細胞可用於經工程處理之 CAR T 細胞療法(例如自體細胞療法 (eACT™))中以用於治療罹患癌症之患者。尤其是，本文所描述之多核苷酸、多肽和體外細胞可用於治療多發性骨髓瘤。

定義

【0054】 為了更容易地理解本揭示內容，首先定義一些術語。除非本文另有明確提供外，如本申請案中所使用之下列各術語應具有下文中所闡明之含義。另外之定義闡明於本申請案之全文中。本文提供的標題不為本揭露之各種態樣的限制，參考整個說明書可以理解該些態樣。

【0055】 應理解的是，每當本文中以語言“包含”描述態樣時，亦提供依據“由……組成”及/或“基本上由……組成”描述之其他類似態樣。

【0056】 替代(例如“或”)的使用應理解為係指其中之一、二者、或替代的其任何組合。如本文所用，不定冠詞“一(a)”或“一(an)”應理解為係指任何所主張或枚舉之組分的“一或多個”。

【0057】 本文使用之術語“及/或”將被視為具體揭示該具體指明之二種特性或組分的各者(有或無另一者之存在)。因此，本文之片語(諸如“A及/或B”)中所使用的術語“及/或”旨在包括“A和B”、“A或B”、“A”(單獨)和“B”(單獨)。同樣地，本文之片語(諸如“A、B及/或C”)中所使用之術語“及/或”旨在涵蓋下列各態樣：A、B和C；A、B或C；A或C；A或B；B或C；A和C；A和B；B和C；A(單獨)；B(單獨)；和C(單獨)。

【0058】 本文所使用之單位、前置代號和符號係使用其國際單位制(Système International de Unites, SI)接受之形式提供。數值範圍包括界定該範圍之數目。

【0059】 除非另有定義，本文所使用之所有技術和科

學術語具有與本發明之相關領域中的一般技術人士所通常理解之相同含義。例如，Juo, The Concise Dictionary of Biomedicine and Molecular Biology, 2nd ed., (2001), CRC Press; The Dictionary of Cell & Molecular Biology, 5th ed., (2013), Academic Press ; 及 The Oxford Dictionary Of Biochemistry And Molecular Biology, Cammack等人 eds., 2nd ed, (2006), Oxford University Press , 提供發明所屬技術領域中具有通常知識者本揭示中所使用之許多術語的一般詞典。

【0060】如本文所用，二十種習知(例如天然產生的)胺基酸及彼等之縮寫係遵循常規用法。見，例如 Immunology-A Synthesis (2nd Edition), Golub and Green, eds., Sinauer Assoc., Sunderland, Mass. (1991)，該篇以引用方式併入本文以用於任何目的。二十種習知胺基酸之立體異構物(例如D-胺基酸)、非天然胺基酸，諸如 α -, α -二取代之胺基酸、N-烷基胺基酸、乳酸及其他非習知之胺基酸亦可為本揭露多肽之合適組分。非習知胺基酸之實例包括：4-羥基脯胺酸、 γ -羧基麩胺酸鹽、 ϵ -N,N,N-三甲基離胺酸、 ϵ -N-乙醯基離胺酸、O-磷酸絲胺酸、N-乙醯基絲胺酸、N-甲醯基甲硫胺酸、3-甲基組胺酸、5-羥基離胺酸、 σ -N-甲基精胺酸及其他類似之胺基酸和亞胺基酸(例如4-羥基脯胺酸)。在本文所使用之多肽表示法中，根據標準用法和慣例，左手方向為胺基端方向而右手方向為羧基端方向。

【0061】 如本文所用，術語“約”係指在由發明所屬技術領域中具有通常知識者測定之特定數值或組成之可接受的誤差範圍內的數值或組成，其將部分取決於該數值或組成是如何測量或測定的，即，該測量系統之限制。例如，“約”或“基本上包括”可意指依照本領域實行在一或一個以上之標準偏差內。或者，“約”或“基本上包括”可意指在高達10%之範圍內(即 $\pm 10\%$)。例如約5mg可包括介於4.5mg至5.5mg之間的任何數值。再者，尤其當與生物系統或處理程序相關時，該術語可指至多一個數量級或至多為數值之5倍。除非另有說明，當本發明中提供特定之數值或組成時，“約”或“基本上包括”的含義應當被假定為在該特定數值或組成之可接受的誤差範圍內。

【0062】 除非另外指明，如本文所描述之任何濃度範圍、百分比範圍、比例範圍或整數範圍應被理解為包括在該列舉之範圍內的任何整數之數值，且當適當時，包括該整數之分數(諸如整數的十分之一和百分之一)。

【0063】 “投予”係指使用發明所屬技術領域中具有通常知識者已知之各種方法和遞送系統的任一者來將試劑物理引入個體中。用於本文所揭示之調配物的示例性投予途徑包括靜脈內、肌肉內、皮下、腹膜內、脊柱或其他腸胃外投予途徑，例如藉由注射或輸注。如本文所使用之片語“腸胃道外投予”意指除了腸內和局部投予外之投予模式，通常係藉由注射投予，包括，但不限於靜脈內、肌肉內、動脈內、鞘內、淋巴管內、病灶內、囊內、眶內、心內、

皮內、腹膜內、經氣管、皮下、表皮下、關節內、囊下、蜘蛛網膜下、脊柱內、硬膜外和胸骨內注射和輸注，以及體內電穿孔。在一些具體實施例中，該調配物係經由非腸胃道外途徑投予，例如口服。其他非腸胃道外途徑包括局部、表皮或黏膜投予途徑，例如鼻內、陰道、直腸、舌下或局部投予途徑。投予亦可執行，例如一次、多次及/或在一或多個延長之期間內執行。

【0064】術語“抗體”(Ab)包括，但不限於與抗原特異性結合之糖蛋白免疫球蛋白。一般而言，抗體可至少包含藉由二硫鍵相互連接之二個重(H)鏈和二個輕(L)鏈，或其抗原結合分子。各H鏈包含重鏈可變區(本文縮寫為VH)及重鏈恆定區。該重鏈恆定區包含三個恆定結構域CH1、CH2和CH3。各輕鏈包含輕鏈可變區(本文縮寫為VL)及輕鏈恆定區。該輕鏈恆定區包含一個恆定結構域，CL。該VH和VL區可被進一步細分為高可變區，稱為互補決定區(CDR)，其間穿插較被保留之區，稱為框架區(FR)。各VH和VL包含三個CDR及四個FR，從胺基端至羧基端依下列順序排列：FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、FR4。該重鏈和輕鏈之可變區含有與抗原交互作用之結合結構域。該Ab之恆定區可介導免疫球蛋白與宿主組織或因子，包括各種免疫系統細胞(例如效應細胞)及經典補體系統之第一組分(C1q)結合。

【0065】抗體可包括，例如天然發生及非天然存在(重組產生的)抗體兩者、人類及非人類抗體、單特異性抗

體、多特異性抗體(包括雙特異性抗體)、免疫球蛋白、合成抗體、包含二個重鏈和二個輕鏈分子之四聚體抗體、抗體輕鏈單體、抗體重鏈單體、抗體輕鏈二聚體、抗體重鏈二聚體、抗體輕鏈-抗體重鏈對、胞內抗體(intrabody)(見例如, Stocks, (2004) *Drug Discovery Today* 9(22): 960-66)、抗體融合物(該術語涵蓋抗體-藥物共軛物)且本文中有時稱為“抗體共軛物”)、異源共軛抗體、單結構域抗體、單價抗體、單鏈抗體或單鏈 Fv(scFv)、駱駝化抗體、親和體(affybody)、Fab片段、F(ab')₂片段、二硫鍵(disulfide)連接之 Fvs(sdFv)、抗特應型(抗 Id)抗體(包括, 例如抗-抗-Id抗體)、微型抗體、結構域抗體、合成抗體(本文中有時稱為“抗體模擬物”)及其抗原結合片段。於某些具體實施例中, 本文所描述之抗體係指多株抗體群。

【0066】 免疫球蛋白為四聚體分子, 正常由兩對相同的多肽鏈構成, 每一對具有一“輕”(約 25 kDa)及一“重”鏈(約 50-70 kDa)。各鏈的胺基端部分包括主要負責抗原識別之約 100 至 130 或更多胺基酸的可變區。各鏈的羧基端部分定義主要負責效應功能之恆定區。人類輕鏈分類為 κ 與 λ 輕鏈。重鏈分類為 μ 、 δ 、 γ 、 α 、或 ϵ , 且分別定義抗體的同型為 IgM、IgD、IgG、IgA、或 IgE。在輕鏈與重鏈中, 可變區與恆定區藉由約 12 或更多個胺基酸之“J”區連接, 且重鏈亦包括約 10 更多胺基酸之“D”區。一般見, Berzofsky & Berkower, Ch. 7 在 Fundamental Immunology (Paul, W., ed., Lippincott Williams & Wilkins (2012) 中; 為所有目

的，其章節及卷整體以引用方式併入)。各輕鏈/重鏈對的可變區形成抗體結合位點，使得完整免疫球蛋白具有二個主要結合位點。

【0067】免疫球蛋白可衍生自任何普遍所知之同型，包括，但不限於IgA、分泌型IgA、IgG和IgM。IgG子類別亦為發明所屬技術領域中具有通常知識者所熟知，且包括，但不限於人IgG1、IgG2、IgG3及IgG4。“同型”係指由重鏈恆定區基因編碼之抗體類別或子類別(例如IgM或IgG1)。舉例而言，術語“抗體”包括天然存在及非天然存在之抗體；單株和多株抗體；嵌合及人源化抗體；人類或非人類抗體；全合成抗體；及單鏈抗體。非人類抗體可藉由重組方法人源化以減少其在人體內之免疫原性。除非上下文另有說明，當其中未明確說明時，術語“抗體”亦包括任何上述免疫球蛋白任一之抗原結合片段或抗原結合分子，並包括單價和二價片段或部分及單鏈抗體(即scFv)。

【0068】如本文所用，術語“單鏈抗體”及“單鏈片段可變(scFv)”可互換使用且係指抗原結合分子，其中VL與VH區經由連接子連接以形成連續蛋白質鏈，其中，連接子夠長以使得蛋白質鏈自己折回且形成單價抗原結合位點(見例如，Bird等人，(1988) *Science* 242: 423-26及Huston等人，(1988) *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 85: 5879-83 (1988))。

【0069】如本文所用，術語“雙體抗體(diabody)”或dAB意指包含二個多肽鏈之二價抗體，其中，各多肽鏈包

含由連接子連接之 VH 及 VL 結構域，連接子太短而不能在相同鏈上的二個結構域之間配對，因此允許各結構域與另一多肽鏈上的互補結構域配對(見例如，Holliger 等人，(1993) *Proc Natl Acad Sci U. S. A.* 90: 6444-48, Poljak 等人，(1994) *Structure* 2: 1121-23，及 Perisic 等人，(1994) *Structure* 2(12): 1217-26)。若雙體抗體的二個多肽鏈相同，則源自其配對的雙體抗體將具有二個相同的抗原結合位點。具有不同序列的多肽鏈可用來製造具有二個不同抗原結合位點之雙體抗體。同樣地，三體抗體(tribody)及四體抗體(tetrabody)為分別包含三及四個多肽鏈之抗體，且分別形成三個及四個抗原結合位點，其可為相同或不同。

【0070】如本文所用，術語“Fab 片段”意指為具有 VL、VH、CL 與 CH 結構域之單價片段；“F(ab')₂ 片段”為具有二個 Fab 片段(在鉸鏈區由二硫鍵橋連接)之二價片段；“Fv 片段”具有抗體之單一臂的 VH 與 VL 結構域；及“dAb 片段”具有 VH 或 VL 結構域之 VH 結構域、VL 結構域、或抗原-結合片段。

【0071】“抗原結合分子”、“抗原結合部分”或“抗體片段”係指包含衍生該分子之抗體的抗原結合部分(例如 CDR)之任何分子。抗原結合分子可包括抗原互補決定區(CDR)。抗體片段之實例包括，但不限於 Fab、Fab'、F(ab')₂ 及 Fv 片段、dAb、線性抗體、scFv 抗體及從抗原結合分子形成之多特異性抗體。肽抗體(即，包含肽結合結構域之 Fc 融合分子)為合適之抗原結合分子的另一實例。

在一些具體實施例中，該抗原結合分子與腫瘤細胞上之抗原結合。在一些具體實施例中，該抗原結合分子與涉及過度增殖性疾病之細胞上的抗原或病毒抗原或細菌抗原結合。在一些具體實施例中，抗原結合分子與CD70結合。於進一步之具體實施例中，該抗原結合分子為其片段(包括其一或多個互補決定區(CDR))之抗體。於進一步之具體實施例中，該抗原結合分子為單鏈可變片段(scFv)。在一些具體實施例中，該抗原結合分子包含高親和性多聚體(avimer)或由高親和性多聚體(avimer)所組成。

【0072】抗原結合分子可包含，例如替代之蛋白質支架或具有移植之互補決定區(CDR)或CDR衍生物的人工支架。該等支架包括，但不限於衍生自抗體之支架，其包含被引入之突變以，例如穩定該抗原結合分子之三維結構及包含，例如生物相容之聚合物的全合成支架。見，例如 Korndorfer 等人，2003, *Proteins: Structure, Function, & Bioinformatics*, 53(1): 121-129 (2003); Roque 等人，*Biotechnol. Prog.* 20: 639-654 (2004)。此外，可使用肽抗體模擬物(“PAM”)及基於抗體模擬物之支架(其利用各種組分(例如纖維接合素)作為支架)。抗原結合分子可具有，例如天然存在之免疫球蛋白的結構。

【0073】抗原結合分子可形成CAR或TCR之組分，且可作用指導CAR或TCR辨識有興趣的目標(例如，CD70)。如本文所用，在所揭露的CAR或TCR內文中，抗原結合分子意指指導CAR或TCR到所欲目標且與該目標締合之CAR

或 TCR 的任何組分。在特定具體實施例中，CAR 或 TCR 的抗原結合分子組分包含 scFv，其包含由連接子連接的重鏈與輕鏈可變區。重鏈與輕鏈可變區可衍生自相同抗體或二個不同抗體。用在 CAR 或 TCR 之抗原結合分子可衍生自已知抗體或懷疑結合到感興趣的目標之抗體。在特定具體實施例中，用在 CAR 或 TCR 之抗原結合分子包括包含 SEQ ID NO：3 與 5、SEQ ID NO：7 與 9、及 SEQ ID NO：11 與 13 之胺基酸序列的序列對，其呈現於圖 7A-7F。

【0074】如本文所使用，術語“可變區”或“可變結構域”可互換使用且係指抗體之一部分，一般而言為輕或重鏈之一部分，通常為抗體的約胺基端尾且包括在重鏈中約 100 至 130 個胺基酸及在輕鏈中約 90 至 115 個胺基酸，這在抗體間的序列上差異很大且係用於特定抗體為其特定抗原之結合及特異性。序列中之變異性集中在那些稱為互補決定區 (CDR) 之區域，而在可變結構域中被更高度保留之區域稱為框架區 (FR)。輕鏈和重鏈之 CDR 主要負責抗體與抗原之交互作用和特異性。

【0075】在一些具體實施例中，可變區為人類可變區。在進一步的具體實施例中，可變區包含嚙齒動物、人類或鼠類 CDR 與人類框架區 (FR)。在進一步的具體實施例中，可變區為靈長類 (例如，非人類靈長類) 可變區。在又進一步具體實施例中，可變區為兔子可變區。在其他具體實施例中，可變區包含人類 CDR 與非人類 (例如，兔子、鼠類、大鼠或非人類靈長類) 框架區 (FR)。在其他具體實

施例中，可變區包含非人類(例如，兔子、鼠類、大鼠或非人類靈長類)CDR與人類框架區(FR)。

【0076】術語“VL”、“VL鏈”或“VL結構域”可互換使用且指抗原結合分子、抗體或其抗原結合片段之輕鏈可變區。

【0077】術語“VH”、“VH鏈”及“VH結構域”可互換使用且指抗原結合分子、指抗體或其抗原結合片段之重鏈可變區。

【0078】如本文所用，術語“互補決定區”或“CDR”意指有助於抗原結合特異性和親和力之胺基酸序列。框架區可協助維持CDR之正確確認以促進抗原結合分子與抗原之間的結合。常用許多CDR的定義：Kabat編號、Chothia編號、接觸編號、AbM編號或IMGT編號。AbM定義為Oxford Molecular的AbM抗體建模軟體所使用的二種定義之間的折衷。接觸定義係基於對可用之複合物晶體結構之分析。表1摘要這些命名法系統的定義。

【0079】

表 1. CDR編號

環	Kabat	AbM	Chothia	接觸
L1	L24--L34	L24--L34	L24--L34	L30--L36
L2	L50--L56	L50--L56	L50--L56	L46--L55
L3	L89--L97	L89--L97	L89--L97	L89--L96
H1	H31--H35B (Kabat 編號)	H26--H35B	H26--H32..34	H30--H35B
H1	H31--H35 (Chothia 編號)	H26--H35	H26--H32	H30--H35
H2	H50--H65	H50--H58	H52--H56	H47--H58
H3	H95--H102	H95--H102	H95--H102	H93--H101

【0080】術語“Kabat編號”及類似術語為本領域所認可且係指抗體或其抗原結合分子之重鏈和輕鏈可變區中之編號胺基酸殘基的系統。於一些態樣中，抗體之CDR可根據Kabat編號系統測定(見例如，Kabat等人在Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed., NIH Publication 91-3242, Bethesda MD 1991)。使用Kabat編號系統，抗體重鏈分子內之CDR通常存在於胺基酸位置31至35(其在35之後可視需要地包括一或二個額外之胺基酸，在Kabat編號方案中稱為35A和35B)(CDR1)、胺基酸位置50至65(CDR2)及胺基酸位置95至102(CDR3)。使用該Kabat編號系統，抗體輕鏈分子內之CDR通常出現在胺基酸位置24

至 34(CDR1)、胺基酸位置 50 至 56(CDR2)及胺基酸位置 89 至 97(CDR3)。

【0081】於特定之具體實施例中，本文所描述之抗體的 CDR 可根據 Kabat 編號方案描述，如圖 6 所示(儘管它們可使用上表 1 之其他編號系統輕易地推斷)。圖 6 亦提供使用 Chothia 及 IMGT 編號方案的 CDR。

【0082】於一些態樣中，抗體之 CDR 可根據 Chothia 編號方案決定，其係指該免疫球蛋白結構環之位置(見例如，Chothia C & Lesk AM, (1987), *J Mol Biol* 196: 901-917; Al-Lazikani B 等人，(1997) *J Mol Biol* 273: 927-948; Chothia C 等人，(1992) *J Mol Biol* 227: 799-817; Tramontano A 等人，(1990) *J Mol Biol* 215(1): 175-82；及美國專利案第 7,709,226 號)。通常，當使用 Kabat 編號規則時，該 Chothia CDR-H1 環存在於重鏈胺基酸 26 至 32、33 或 34，該 Chothia CDR-H2 環存在於重鏈胺基酸 52 至 56，且該 Chothia CDR-H3 環存在於重鏈胺基酸 95 至 102，而 Chothia CDR-L1 環存在於輕鏈胺基酸 24 至 34，該 Chothia CDR-L2 環存在於輕鏈胺基酸 50 至 56，且該 Chothia CDR-L3 環存在於輕鏈胺基酸 89 至 97。當使用 Kabat 編號規則編號時，該 Chothia CDR-H1 環之終端根據環之長度而在 H32 與 H34 之間變化(這是因為 Kabat 編號方案將插入子放在 H35A 及 H35B；若 35A 和 35B 都不存在，則該環結束於 32；若僅有 35A 存在，則該環結束於 33；若 35A 和 35B 均存在，則該環結束於 34)。見表 1。

【0083】於一特定之具體實施例中，本文所描述之抗體的CDR已根據Chothia編號方案決定，如圖6所示。

【0084】如本文所用，術語“恆定區”及“恆定結構域”可互換且具有本領域中常用之含義。恆定區為一抗體部分，例如不直接參與抗體與抗原結合，但可表現出各種效應子功能(諸如與Fc受體交互作用)之輕鏈及/或重鏈的羧基端部分。相對於免疫球蛋白可變結構域，免疫球蛋白分子之恆定區通常具有較被保留的胺基酸序列。

【0085】如本文所用，當相關於抗體使用時，術語“重鏈”基於恆定結構域之胺基酸序列可指任一不同類型，例如 α 、 δ 、 ϵ 、 γ 及 μ ，其分別導致抗體之IgA、IgD、IgE、IgG和IgM類別，包括IgG之子類別，例如IgG₁、IgG₂、IgG₃及IgG₄。

【0086】如本文所用，當相關於抗體使用時，術語“輕鏈”基於恆定結構域之胺基酸序列可指任一不同類型，例如 κ 或 λ 。輕鏈胺基酸序列為本領域所周知。於特定具體實施例中，該輕鏈為人類輕鏈。

【0087】如本文所用，術語“結合親和力”係指介於分子(例如抗原結合分子，諸如抗體)之單一結合位點與其結合伴侶(例如抗原)之間的非共價交互作用之總和強度。除非另有說明，如本文所使用之“結合親和力”係指內在結合親和力，其反映結合對的成員(例如抗體和抗原)之間的1:1交互作用。分子X對其伴侶Y之親和力通常可由解離常數(K_D)表示。親和力可以本領域已知之多種方式測量及

/或表現，包括，但不限於平衡解離常數(K_D)及平衡締合常數(K_A)。 K_D 係從 $k_{\text{關}}/k_{\text{開}}$ 之商數計算得到，而 K_A 係從 $k_{\text{開}}/k_{\text{關}}$ 之商數計算得到。 $k_{\text{開}}$ 係指，例如抗體與抗原之締合速率常數，而 $k_{\text{關}}$ 係指，例如抗體與抗原之解離速率常數。該 $k_{\text{開}}$ 和 $k_{\text{關}}$ 可藉由發明所屬技術領域中具有通常知識者已知之標準技術(諸如BIAcore®或KinExA或表面電漿共振)測定。

【0088】如本文所用，“保守性胺基酸取代”為其中胺基酸殘基被具有類似側鏈之胺基酸殘基替代之胺基酸取代。本領域中已定義具有側鏈之胺基酸殘基之家族。這些家族包括具有下列側鏈之胺基酸：鹼性側鏈(例如離胺酸、精胺酸、組胺酸)、酸性側鏈(例如天門冬胺酸、麩胺酸)、不帶電荷之極性側鏈(例如甘胺酸、天門冬醯胺、麩胺醯胺、絲胺酸、蘇胺酸、酪胺酸、半胱胺酸、色胺酸)、非極性側鏈(例如丙胺酸、纈胺酸、亮胺酸、異亮胺酸、脯胺酸、苯丙胺酸、甲硫胺酸)、 β -分支之側鏈(例如蘇胺酸、纈胺酸、異亮胺酸)及芳香族側鏈(例如酪胺酸、苯丙胺酸、色胺酸、組胺酸)。在一些具體實施例中，在抗體或其抗原結合片段之CDR內或在框架區內之一或多個胺基酸殘基可被具有類似側鏈之胺基酸殘基替代。

【0089】本揭露所涵蓋之保守性胺基酸取代可涵蓋非天然存在之胺基酸殘基，該非天然存在之胺基酸殘基通常係藉由化學肽合成法併入，而非在生物系統中合成。這些包括肽模擬物及其他反轉或倒置形式之胺基酸部分。天然存在之殘基可根據共同之側鏈性質來區分類別：

疏水性的：正白胺酸、Met、Ala、Val、Leu、Ile；

中性親水性的：Cys、Ser、Thr、Asn、Gln；

酸性的：Asp、Glu；

鹼性的：His、Lys、Arg；

影響鏈方向之殘基：Gly、Pro；及

芳香族的：Trp、Tyr、Phe。

【0090】 非保守性取代可能涉及將這些類別之一的成員與來自另一類別之成員交換。該等經取代之殘基可被引入，例如到與非人抗體同源之人類抗體的區域中，或引入到分子之非同源區。示例性之保守性胺基酸取代闡述於下列表2中。

【0091】

表 2 胺基酸取代

<u>原始殘基</u>	<u>示例性取代</u>	<u>較佳之取代</u>
Ala	Val, Leu, Ile	Val
Arg	Lys, Gln, Asn	Lys
Asn	Gln	Gln
Asp	Glu	Glu
Cys	Ser, Ala	Ser
Gln	Asn	Asn
Glu	Asp	Asp
Gly	Pro, Ala	Ala
His	Asn, Gln, Lys, Arg	Arg
Ile	Leu, Val, Met, Ala, Phe, 正白胺酸	Leu
Leu	正白胺酸, Ile, Val, Met, Ala, Phe	Ile
Lys	Arg, 1,4二胺基-丁酸, Gln, Asn	Arg
Met	Leu, Phe, Ile	Leu
Phe	Leu, Val, Ile, Ala, Tyr	Leu
Pro	Ala	Gly
Ser	Thr, Ala, Cys	Thr
Thr	Ser	Ser
Trp	Tyr, Phe	Tyr
Tyr	Trp, Phe, Thr, Ser	Phe
Val	Ile, Met, Leu, Phe, Ala, 正白胺酸	Leu

【0092】如本文所用，“抗原決定位”為本領域中術語且係指抗原之局部區域，抗體可特異性結合此區域。抗原

決定位可為，例如多肽之連續胺基酸(線性或連續抗原決定位)或者抗原決定位可，例如從多肽或多肽群之二或更多個非連續區域(構形、非線性、不連續或非連續之抗原決定位)集合在一起。在一些具體實施例中，與抗體結合之抗原決定位可藉由，例如NMR光譜法、X射線繞射結晶學研究、ELISA分析、與質譜分析(例如液相色層分析法、電噴霧質譜分析)聯用之氫/氘交換、基於陣列之寡肽掃描分析及/或誘變映射(mutagenesis mapping)(例如定點誘變映射)測定。在X射線結晶學方面，結晶化可使用本領域任何已知之方法完成(例如 Giege 等人，(1994) *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr* 50(Pt 4): 339-350; McPherson, (1990) *Eur J Biochem* 189: 1-23; Chayen, (1997) *Structure* 5: 1269-1274; McPherson, (1976) *J Biol Chem* 251: 6300-6303)。抗體：抗原晶體可使用為人周知之X射線繞射技術進行研究並可使用電腦軟體精修，諸如使用X-PLOR(Yale University, 1992，由Molecular Simulations, Inc.分銷；見例如，*Meth Enzymol* (1985) Vols 114 & 115, eds Wyckoff 等人))及BUSTER (Bricogne, (1993) *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr* 49(Pt 1): 37-60；Bricogne, (1997) *Meth Enzymol* 276A: 361-423, ed. Carter；Roversi等人，(2000) *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr* 56(Pt 10): 1316-1323)。誘變映射研究可使用發明所技術領域中具有通常知識者已知之任何方法完成。參見，例如，Champe 等人，(1995) *J Biol Chem* 270: 1388-94及Cunningham &

Wells, (1989) *Science* 244: 1081-85之關於誘變技術之描述，包括丙胺酸及精胺酸掃描誘變技術。

【0093】如本文所用，術語“交叉競爭”係指其中抗原(例如，CD70)與第一抗原結合分子或其結合片段的交互作用阻擋、限制、抑制或者減少參考抗原結合分子或其結合片段(諸如本文提供的抗原結合分子、CAR與TCR)與抗原交互作用的能力之情況。交叉競爭可為完全的，例如結合分子與抗原之結合完全阻斷該參考結合分子與抗原結合之能力，或者交叉競爭可為部分的，例如該結合分子與抗原之結合降低該參考結合分子與抗原結合之能力。在一些具體實施例中，與參考抗原結合分子交叉競爭之抗原結合分子係與該參考抗原結合分子結合至相同或重疊之抗原決定位。於其他具體實施例中，與參考抗原結合分子交叉競爭之抗原結合分子係較該參考抗原結合分子結合至不同之抗原決定位。多種類型之競爭性結合分析可用來測定一個抗原結合分子是否與另一分子競爭，例如：固相直接或間接放射免疫分析(RIA)；固相直接或間接酶免疫分析(EIA)；夾心競爭分析(Stahli等人，(1983) *Method Enzymol* 9:242-53)；固相直接生物素-親和素EIA(Kirkland等人，(1986) *J Immunol* 137:3614-19)；固相直接標記分析、固相直接標記夾心分析(Harlow and Lane, 1988, Antibodies, A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Press)；使用I¹²⁵標記之固相直接標記RIA (Morel等人，(1988) *Molec Immunol* 25:7-15)；固相直接生物素-親和素EIA(Cheung等

人，(1990) *Virology* 176:546-52)；及直接標記之 RIA (Moldenhauer等人，(1990) *Scand J Immunol* 32:77-82)。

【0094】如本文所用，在抗體之背景下，術語“免疫特異性結合”、“免疫特異性識別”、“特異性結合”及“特異性識別”為類似術語且如發明所屬技術領域中具有通常知識者所理解之該等結合係指與抗原(例如抗原決定位或免疫複合物)結合之分子。例如，特異性結合一抗原之分子可以，一般而言，以低親和力與其他肽或多肽類結合，該親和力為藉由，例如免疫分析、BIAcore[®]、KinExA 3000 儀器(Sapidyne Instruments, Boise, ID)或本領域中已知之其他分析測定。於一特定之具體實施例中，該特異性結合一抗原之分子係以至少2對數(log)、2.5對數、3對數、4對數之 K_A 或以較該分子與另一抗原結合時之 K_A 更大之 K_A 與該抗原結合。

【0095】於另一具體實施例中，特異性結合抗原(例如，CD70)之分子，以及包括此序列的分子與呈現此分子的細胞)以約 1×10^{-7} M之解離常數(K_d)結合。在一些具體實施例中，當 K_d 為約 1×10^{-9} M至約 5×10^{-9} M時，抗原結合分子以“高親和力”特異性結合抗原(例如，CD70)。在一些具體實施例中，當 K_d 為 1×10^{-10} M至約 5×10^{-10} M時，抗原結合分子以“非常高之親和力”特異性結合抗原(例如，CD70)。

【0096】於另一具體實施例中，特異性結合抗原之分子在類似之結合條件下不與其他蛋白質交叉反應。於另一

具體實施例中，該特異性結合抗原之分子不與其他非CD70蛋白交叉反應。於一特定具體實施例中，本文提供抗體或其片段，該抗體或其片段與CD70結合之親和力較其與另一無關抗原結合之親和力來得高。於某些具體實施例中，本文提供抗體或其片段，該抗體或其片段與CD70(例如人類CD70)結合之親和力較其與另一無關抗原結合之親和力高出20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或更多，該結合親和力係藉由，例如放射免疫分析、表面電漿共振或動力學排除分析測量。於一特定具體實施例中，本文所描述之抗CD70抗體或其抗原結合片段與無關之非CD70蛋白質結合的程度較該抗體與CD70蛋白質結合程度小10%、15%或20%(此係藉由，例如放射免疫分析測量)。

【0097】於一特定具體實施例中，本文提供抗體或其片段，該抗體或其片段與人類CD70結合之親和力較其與另一物種之CD70結合之親和力來得高。在一些具體實施例中，本文提供抗體或其片段，該抗體或其片段與人類CD70結合之親和力較其與另一物種之CD70結合之親和力高出5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%或更高，該結合親和力係藉由，例如放射免疫分析、表面電漿共振或動力學排除分析測量。於一特定具體實施例中，本文所描述之與人類CD70結合之抗體或其片段與另一物種之CD70蛋白質結

合將較抗體或其片段與人類CD70蛋白質之結合少10%、15%或20%，該結合係藉由，例如放射免疫分析、表面電漿共振或動力學排除分析測量。

【0098】“抗原”係指任何能引發免疫反應或能被抗體或抗原結合分子結合之分子。免疫反應可能涉及抗體產生或特異性免疫能力細胞之活化，或此二者。發明所屬技術領域中具有通常知識者將能輕易理解任何大分子(包括幾乎所有的蛋白質或肽)均可作為抗原。一般來說，抗原可內源地表現，即由基因組DNA表現，或其可重組表現，或其可化學合成。抗原可特異於某些組織，諸如癌細胞或者其可廣泛地表現。此外，較大分子之片段可作為抗原。在一具體實施例中，抗原為腫瘤抗原。在一些具體實施例中，該抗原為CD70，其可視需要與佐劑(諸如鑰孔蟲血藍蛋白(keyhole limpet hemocyanin) (KLH))共軛。

【0099】術語“中和”係指結合配體(例如，CD70)並防止或降低該配體之生物學效果的抗原結合分子、scFv、抗體或其片段。在一些具體實施例中，抗原結合分子、scFv、抗體或其片段直接阻斷配體上之結合位點或透過間接方式(諸如配體之結構或能量改變)改變配體之結合能力。在一些具體實施例中，抗原結合分子、scFv、抗體或其片段防止與其結合之蛋白質執行生物功能。

【0100】如本文所用，術語“CD70”意指屬於腫瘤壞死因子(TNF)配體家族之分子，且亦已知為CD27LG與TNFSF7。CD70為CD27之配體(TNFRSF27)。其為在活

化，但非在靜止之T及B淋巴細胞上的表面抗原。其誘導共刺激之T細胞的增生、增強細胞溶解T細胞的產生、且對T細胞的活化有貢獻。CD70亦在調控B-細胞活化、自然殺手細胞之細胞毒殺功能、及免疫球蛋白合成上扮演角色。見例如，Goodwin等人，(1993) *Cell* 73(3): 447-56及Bowman等人，(1994) *J. Immunol.* 152(4): 1756-61。術語CD70可包括，但不限於天然CD70、CD70之異型體、或CD70之種間CD70同源物。CD70(亦已知為CD27LG、CD27L及TNFSF7)表現在T及B細胞淋巴瘤細胞的表面。人類CD70(hCD70)之胺基酸序列提供在NCBI Accession NP_001243.1 (GI:4507605) (SEQ ID NO: 1)，且具有胺基酸序列：

```
MPEEGSGCSVRRRPYGCVLRAALVPLVAGLVICLVVCIQRFAQAQQQLPLES
LGWDVAELQLNHTGPQQDPRLYWQGGPALGRSFLHGPELDKQQLRIHRDGI
YMVHIQVTLAICSSTTASRHHPTTLAVGICSPASRSISLLRLSFHQGCTIASQRL
TPLARGDTLCTNLTGTLPSRNTDETFFGVQWVRP
(SEQ ID NO: 1)。
```

【0101】SEQ ID NO: 1之殘基1至17對應hCD70之細胞質區，殘基18至38對應hCD70之跨膜區，且殘基39至193對應hCD70之細胞外區。已知hCD70之至少一其他異型體且由UniProt identifier P32970-2所辨識。

【0102】如本文所用，CD70包括人類CD70與非人類CD70同源物、以及其變體、片段或轉譯後經修飾的形式，包括但不限於，CD70之N-與O-連接之糖化形式。CD70蛋白質可進一步包括包含SEQ ID NO: 1全部或部分

之片段(例如，SEQ ID NO：1之胺基酸39至193，對應hCD70之細胞外組分，胺基酸18至193，對應hCD70之跨膜與細胞外組分)。

【0103】如本文所用，術語“自體”係指衍生自與其稍後被重新引入之個體為同一個體的任何物質。例如，本文所描述之經工程處理之自體細胞療法(eACT™)之方法涉及從患者收集淋巴細胞，然後將其經工程處理以表現構築體，例如CAR構築體，然後再投予回同一患者。

【0104】術語“同種異體”係指衍生自與其稍後被引入之個體為相同物種之另一個體的任何物質，例如同種異體T細胞移植。

【0105】如本文所用，術語“轉導”和“經轉導的”係指一種過程，藉由該過程可將外源DNA經由病毒載體導入細胞中(見Hartl and Jones (1997) Genetics: Principles and Analysis, 4th ed, Jones & Bartlett)。在一些具體實施例中，該載體為反轉錄病毒載體、DNA載體、RNA載體、腺病毒載體、桿狀病毒載體、埃巴病毒載體(Epstein Barr viral載體)、乳多泡病毒載體(papovaviral載體)、牛痘病毒載體、單純疱疹病毒載體、腺病毒相關載體、慢病毒載體或彼等之任何組合。

【0106】如本文所用，術語“癌症”係指一大群各種疾病，其特徵為異常細胞在體內不受控制的生長。身體中未經調節之細胞分裂和生長導致形成入侵相鄰組織且亦可透過淋巴系統或血流轉移到身體遠端部分之惡性腫瘤。“癌

症”或“癌症組織”可包括腫瘤。可藉由本揭露之方法治療之癌症的實例包括，但不限於免疫系統之癌症，包括淋巴瘤、白血病、骨髓瘤及其他白血球惡性腫瘤。在一些具體實施例中，本揭露之方法可用於縮小，例如衍生自下列群組之腫瘤的腫瘤大小：骨癌、胰臟癌、皮膚癌、頭或頸癌、皮膚或眼內惡性黑色素瘤、子宮癌、卵巢癌、直腸癌、肛區之癌症、胃癌、睪丸癌、子宮癌、輸卵管之癌症、子宮內膜之癌症、子宮頸之癌瘤、陰道之癌瘤、陰戶之癌瘤、多發性骨髓瘤、何杰金氏病、非何杰金氏淋巴瘤(NHL)、原發性縱隔大B細胞淋巴瘤(PMBC)、瀰漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)、濾泡性淋巴瘤(FL)、轉化之濾泡性淋巴瘤、脾邊緣區淋巴瘤(SMZL)、食道之癌症、小腸之癌症、內分泌系統之癌症、甲狀腺之癌症、副甲狀腺之癌症、腎上腺之癌症、軟組織之肉瘤、尿道之癌症、陰莖之癌症、慢性或急性白血病、急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、急性淋巴母細胞白血病(ALL)(包括非T細胞ALL)、慢性淋巴細胞性白血病(CLL)、兒童之實體瘤、淋巴細胞性淋巴瘤、膀胱之癌症、腎或輸尿管之癌症、腎盂之癌瘤、中樞神經系統(CNS)之贅瘤、原發性CNS淋巴瘤、腫瘤血管生成、脊柱腫瘤、腦幹神經膠質瘤、垂體腺瘤、卡波西氏肉瘤、表皮樣癌、鱗狀細胞癌、T細胞淋巴瘤、由環境誘發之癌症，包括那些由石棉所誘發者、其他B細胞惡性腫瘤及該癌症之組合。在一些具體實施例中，該癌症為多發性骨髓瘤。該特定癌症可對化療或放射治療

有反應或者該癌症可對該等治療不反應。術語“頑固性癌症”係指無法以外科手術矯正之癌症，且該癌症或是最初對化療或放射治療無反應，或是該癌症隨時間變成無反應。

【0107】如本文所用，術語“抗腫瘤效果”係指可以腫瘤體積縮小呈現、腫瘤細胞數目減少、腫瘤細胞增殖減少、轉移之數目減少、總體生存或無進展存活期增加、預期之壽命增加或各種與腫瘤相關之生理症狀改善。抗腫瘤效果亦可指預防腫瘤發生，例如疫苗。

【0108】如本文所用，術語“細胞介素”係指一細胞與特定抗原接觸產生反應時由該細胞釋出之非抗體蛋白質，其中該細胞介素與第二細胞交互作用以介導在該第二細胞中之反應。細胞介素可由細胞內源性表現或對個體投予。細胞介素可由免疫細胞(包括巨噬細胞、B細胞、T細胞和肥大細胞)釋出以擴大免疫反應。細胞介素可誘導接受體細胞中之各種反應。細胞介素可包括穩態細胞介素、趨化因子、促發炎細胞介素、效應子和急性期蛋白質。例如，穩態細胞介素(包括介白素7(IL-7)和介白素15(IL-15))促進免疫細胞存活和增殖，而促發炎細胞介素可促進炎症反應。穩態細胞介素之實例包括，但不限於IL-2、IL-4、IL-5、IL-7、IL-10、IL-12p40、IL-12p70、IL-15及干擾素(IFN) γ 。促發炎細胞介素之實例包括，但不限於IL-1a、IL-1b、IL-6、IL-13、IL-17a、腫瘤壞死因子(TNF)- α 、TNF- β 、纖維母細胞生長因子(FGF)2、顆粒細胞巨噬細胞

集落刺激因子 (GM-CSF)、可溶性細胞間黏附分子 1(sICAM-1)、可溶性血管黏附分子 1(sVCAM-1)、血管內皮生長因子 (VEGF)、VEGF-C、VEGF-D及胎盤生長因子 (PLGF)。效應子之實例包括，但不限於顆粒酶 A、顆粒酶 B、可溶性 Fas 配體 (sFasL) 及穿孔素 (perforin)。急性期蛋白之實例包括，但不限於 C 反應蛋白 (CRP) 及血清澱粉樣蛋白 A (SAA)。

【0109】如本文所用，術語“趨化因子”為介導細胞趨化作用或定向運動之細胞介素類型。趨化因子之實例包括，但不限於 IL-8、IL-16、伊紅趨素 (eotaxin)、伊紅趨素-3、巨噬細胞衍生之趨化因子 (MDC 或 CCL22)、單核細胞趨化蛋白質 1 (MCP-1 或 CCL2)、MCP-4、巨噬細胞炎性蛋白質 1 α (MIP-1 α 、MIP-1a)、MIP-1 β (MIP-1b)、 γ -誘導之蛋白質 10 (IP-10) 及胸腺和活化調節之趨化因子 (TARC 或 CCL17)。

【0110】如本文所用，術語治療劑 (例如，經工程處理之 CAR T 細胞或表現包括所欲之 α 鏈、 β 鏈或 α 與 β 鏈兩者的 TCR 之細胞) 之“治療有效量”、“有效劑量”、“有效量”、及“治療有效劑量”可互換使用且係指當單獨使用或與另一治療劑組合使用時能保護個體防止疾病發作或促進疾病消退之任何量，疾病消退之證據為疾病症狀之嚴重性降低、無疾病症狀時期之頻率和期間增加、或防止由於疾病折磨導致之損傷或殘疾。治療劑促進疾病消退之能力可使用技術熟習之從業人員已知之各種方法評估，諸如在臨床試驗

期間在人類個體中評估、在用於預測在人體中之效力的動物模型系統中評估、或經由在活體外分析中分析劑之活性評估。

【0111】如本文所用，術語“淋巴細胞”係指脊椎動物的免疫系統中發現的白血球。淋巴細胞包括自然殺手(NK)細胞、T細胞及B細胞。NK細胞為代表固有免疫系統之主要組分之細胞毒性(細胞毒殺)(細胞毒性(cell toxic))淋巴細胞類型。NK細胞係透過細胞凋亡或程序性細胞死亡之過程排斥腫瘤及被病毒感染之細胞。由於其不需要活化來殺死細胞，因而被稱為“自然殺手”。

【0112】T細胞在由細胞介導之免疫(無抗體參與)中扮演重要角色。T細胞類型包括：

1)輔助性T細胞(例如CD4+細胞)；

2)細胞毒性T細胞(亦稱為TC、細胞毒性T淋巴細胞、CTL、T殺手細胞、溶細胞性T細胞、CD8+T-細胞或殺手T細胞)；

3)記憶T細胞，包括：

(i)幹記憶T_{SCM}細胞，像初始細胞，為CD45RO⁻、CCR7⁺、CD45RA⁺、CD62L⁺(L-選擇素)、CD27⁺、CD28⁺及IL-7R α ⁺，但其亦表現大量CD95、IL-2R β 、CXCR3及LFA-1，並顯示許多記憶細胞獨特之功能屬性)；

(ii)中央記憶T_{CM}細胞，表現L-選擇素及CCR7，其分泌IL-2，但不分泌IFN γ 或IL-4；及

(iii)效應記憶T_{EM}細胞，然而，其不表現L-選擇素

或CCR7，但產生效應細胞介質，像IFN γ 及IL-4)；

4)調節性T細胞(Treg、抑制性T細胞、或CD4+CD25+調節性T細胞)；

5)自然殺手T細胞(NKT)；

6) $\gamma\delta$ T細胞；以及

7)黏膜相關不變T細胞(MAIT)。

【0113】 B細胞在體液免疫力(有抗體參與)上扮演主要角色。B細胞製造抗體與抗原，進行抗原呈現細胞(APC)之角色且在由抗原交互作用而活化之後轉成記憶B細胞。

【0114】 如本文所用，術語“經遺傳工程處理的”或“經工程處理的”係可互換使用且係指修飾細胞之基因組的方法，包括，但不限於刪除編碼或非編碼區或其部分，或插入編碼區或其部分。在一些具體實施例中，該經修飾之細胞為淋巴細胞(例如T細胞)，其可從患者或供體取得。該細胞可經修飾以表現外源構築體，諸如，例如被併入細胞之基因組中之嵌合抗原受體(CAR)或T細胞受體(TCR)。

【0115】 如本文所用，術語“免疫反應”係指免疫系統之細胞(例如T淋巴細胞、B淋巴細胞、自然殺手(NK)細胞、巨噬細胞、嗜酸性白血球、肥大細胞、樹突細胞及嗜中性白血球)及由這些細胞任一或肝臟製造之可溶性大分子(包括抗體、細胞介質和補體)之作用，該作用導致選擇性靶向、結合、損害、破壞及/或排除脊椎動物體內之入侵病原體、被病原體感染之細胞或組織、癌細胞或其他異

常細胞、或者在自體免疫或病理性發炎的情況下之正常之人類細胞或組織。

【0116】如本文所用，術語“免疫療法”係指罹患或處於罹患疾病或疾病復發之風險的個體之治療，該治療係藉由包含誘導、增強、抑制或以其他方式修飾免疫反應之方法進行。免疫療法之實例包括，但不限於T細胞療法。T細胞療法可包括過繼性T細胞療法、腫瘤浸潤淋巴細胞(TIL)免疫療法、自體細胞療法、經工程處理之自體細胞療法(eACT™)及同種異體T細胞移植。然而，發明所屬技術領域中具有通常知識者將認知本文所揭示之調理方法將增強任何移植之T細胞療法之有效性。T細胞療法之實例描述於美國專利公開案第2014/0154228號、美國專利案第5,728,388及6,406,699號、及國際公開案第WO 2008/081035號中。

【0117】免疫療法之T細胞可來自任何來源。例如T細胞可在體外從幹細胞群分化，或者可從個體取得T細胞。T細胞亦可從，例如周邊血單核細胞(PBMC)、骨髓、淋巴結組織、臍帶血、胸腺組織、來自感染部位之組織、腹水、胸腔積液、脾臟組織及腫瘤取得。此外，T細胞可衍生自一或多個可獲得之T細胞株。T細胞亦可使用本技術熟習人士已知之任何數目的技術(諸如FICOLL™分離及/或血球分離術)從個體收集之血液單位取得。單離用於T細胞療法之T細胞的額外方法揭示於美國專利公開案第2013/0287748號(其整體內容以引用方式併入本文)中。

【0118】術語“經工程處理之自體細胞療法”(縮寫為“eACT™”，亦稱為過繼細胞轉移)為收集患者自身之T細胞，隨後將其經遺傳工程處理成識別並靶向一或多個表現在一或多個特定之腫瘤細胞或惡性腫瘤之細胞表面上的抗原之過程。T細胞可經工程處理以表現，例如嵌合抗原受體(CAR)或T細胞受體(TCR)。CAR陽性(CAR+)T細胞係經工程處理以表現CAR。CAR可包括例如對特定腫瘤抗原具特異性之胞外單鏈可變片段(scFv)，其直接或間接連接到包含至少一個共刺激結構域(其直接或間接連接到至少一個活化結構域)之胞內訊號傳導部分；組分可以任何順序排列。該共刺激結構域可衍生自，例如CD28或CD28T，而該活化結構域可衍生自，例如任何形式之CD3- ζ 。在一些具體實施例中，CAR係設計成具有二、三、四或更多個共刺激結構域。CAR scFv可設計成靶向，例如CD19，該CD19為由B細胞譜系(包括所有正常B細胞及B細胞惡性腫瘤，諸如NHL、CLL和非T細胞ALL)之細胞表現的跨膜蛋白質。在一些具體實施例中，該CAR係經工程處理從而使共刺激結構域係以單獨之多肽鏈形式表現。CAR T細胞療法及構築體之例子描述於美國專利公開案第2013/0287748、2014/0227237、2014/0099309及2014/0050708號中，為任何目的其整體內容以引用方式併入本文。

【0119】如本文所用，術語“體外細胞”係指在離體培養之任何細胞。體外細胞可包括人類細胞，諸如T細胞或樹狀細胞，或者其可包括CHO、sP2/0、兔子與其他非人

類細胞。在一些具體實施例中，體外細胞可包括T細胞。

【0120】如本文所用，術語“患者”意指正接受治療異常生理狀況(諸如癌症)或已被正式診斷患有失調之任何人、無被正式識別出之失調之彼等、接受醫療護理之彼等、處於發展出失調之風險中之彼等，等。術語“個體”和“患者”在本文中可互換使用且同時包括人類和非人類動物個體。如本文所用，術語“患者”和“個體”可互換使用。在一些具體實施例中，術語“個體”或“患者”意指罹患癌症(例如，淋巴瘤或白血病)之任何人。

【0121】如本文所用，術語“肽”、“多肽”和“蛋白質”可互換使用且係指藉由肽鍵共價連接之包括二或更多個胺基酸殘基之化合物。蛋白質或肽必須含有至少二個胺基酸，但可包括蛋白質或肽之序列的胺基酸的最大數量沒有限制。多肽包括任何包含二或更多個藉由肽鍵彼此連接之胺基酸的肽或蛋白質。如本文所用，該術語係涵蓋短鏈(其在本領域中亦通稱為，例如肽、寡肽和寡聚物)及較長之鏈(其在本領域中通稱為蛋白質，其具有許多類型)兩者。“多肽”包括，例如生物活性片段、基本上同源之多肽、寡肽、同二聚體、異二聚體、多肽之變體、經修飾之多肽、衍生物、類似物、融合蛋白，等。術語“多肽”包括天然之肽、重組之肽、合成之肽或彼等之組合。

【0122】於一些態樣中，多肽具有從抗原結合蛋白質之刪除、添加及/或取代一或多個胺基酸，且在一些具體實施例中，較佳地，其中胺基酸取代不超過1、2、3、4、

5、6、7、8、9、或10個。有用之多肽片段可包括抗原結合分子之免疫功能性片段，包括，不限於重鏈及/或輕鏈之一或多個CDR區、可變結構域、抗體鏈之其他部分的一部分，等。可被抗原結合分子之一或多個胺基酸替代的部分包括，例如D或L形式之胺基酸，與抗原結合分子之相同位置中通常發現之胺基酸不同的胺基酸、缺失、非天然存在之胺基酸及胺基酸之化學類似物。此外，活化及/或共刺激分子之多肽片段等係在本揭露之範圍內。

【0123】如本文所用，術語“活化”及“刺激”及“刺激訊號”係指由活化分子與其同源配體結合所引起之初級反應，其中該結合介導訊號轉導事件。活化分子的例子為本文提供者。在一例子中，“活化分子”或“刺激分子”係指與存在於抗原呈現細胞上之同源刺激配體特異性結合之T細胞上的分子(例如TCR/CD3複合物)。此類型的訊號傳導在T細胞活化的背景下有時稱為“訊號1”。

【0124】如本文所用，“刺激配體”係指當存在於抗原呈現細胞(例如APC、樹突細胞、B細胞，等)上時可與T細胞上之刺激分子特異性結合，從而介導T細胞之初級反應(包括，但不限於活化、啟動免疫反應、增殖，等)的配體。刺激配體包括，但不限於裝載肽之第I類MHC分子、抗CD3抗體、超促效劑抗CD28抗體及超促效劑抗CD2抗體。

【0125】如本文所用，術語“共刺激訊號”係指當與主訊號(諸如TCR/CD3接合)組合時導致T細胞反應(諸如，但

不限於增殖及/或上調或下調關鍵分子)之訊號。在一實例中，在T細胞上之CD28與在抗原呈現細胞上的其同源配體B7締合時誘導共刺激訊號。此類型的訊號傳導有時在T細胞活化的背景中稱作為“訊號2”。

【0126】如本文所用，術語“共刺激分子”及“共刺激配體”係指在T細胞上，與共刺激配體特異性結合，從而介導T細胞之共刺激反應(諸如，但不限於增殖)的同源結合伴侶。共刺激分子包括，但不限於，CD2、CD3 δ 、CD3 ϵ 、CD3 γ 、CD4、CD7、CD8 α 、CD8 β 、CD11a (ITGAL)、CD11b (ITGAM)、CD11c (ITGAX)、CD11d (ITGAD)、CD18 (ITGB2)、CD19 (B4)、CD27 (TNFRSF7)、CD28、CD28T、CD29 (ITGB1)、CD30 (TNFRSF8)、CD40 (TNFRSF5)、CD48 (SLAMF2)、CD49a (ITGA1)、CD49d (ITGA4)、CD49f (ITGA6)、CD66a (CEACAM1)、CD66b (CEACAM8)、CD66c (CEACAM6)、CD66d (CEACAM3)、CD66e (CEACAM5)、CD69 (CLEC2)、CD79A (B-細胞抗原受體複合物-相關之 α 鏈)、CD79B (B-細胞抗原受體複合物-相關之 β 鏈)、CD84 (SLAMF5)、CD96 (Tactile)、CD100 (SEMA4D)、CD103 (ITGAE)、CD134 (OX40)、CD137 (4-1BB)、CD150 (SLAMF1)、CD158A (KIR2DL1)、CD158B1 (KIR2DL2)、CD158B2 (KIR2DL3)、CD158C (KIR3DP1)、CD158D (KIR2DL4)、CD158F1 (KIR2DL5A)、CD158F2 (KIR2DL5B)、CD158K (KIR3DL2)、CD160 (BY55)、CD162 (SELPLG)、CD226 (DNAM1)、CD229

(SLAMF3)、CD244 (SLAMF4)、CD247 (CD3- ζ)、CD258 (LIGHT)、CD268 (BAFFR)、CD270 (TNFSF14)、CD272 (BTLA)、CD276 (B7-H3)、CD279 (PD-1)、CD314 (NKG2D)、CD319 (SLAMF7)、CD335 (NK-p46)、CD336 (NK-p44)、CD337 (NK-p30)、CD352 (SLAMF6)、CD353 (SLAMF8)、CD355 (CRTAM)、CD357 (TNFRSF18)、可誘導之 T 細胞共刺激物 (ICOS)、LFA-1 (CD11a/CD18)、NKG2C、DAP-10、ICAM-1、NKp80 (KLRF1)、IL-2R β 、IL-2R γ 、IL-7R α 、LFA-1、SLAMF9、LAT、GADS (GrpL)、SLP-76 (LCP2)、PAG1/CBP、PD-1、CD83配體、Fc γ 受體、MHC第1類分子、MHC第2類分子、TNF受體蛋白質、免疫球蛋白蛋白質、細胞介質受體、整合素、活化之NK細胞受體、Toll配體受體，及或其片段或組合。

【0127】 術語“減少”和“降低”可互換使用且表示任何小於原來的變化。“減少”和“降低”為相對之術語，需要測量前和測量後之比較。術語“減少”和“降低”包括完全耗竭。

【0128】 如本文所用，術語個體之“治療”及“治療”個體係指在個體上執行任何類型之干預或過程，或對該個體投予活性劑以達到逆轉、減輕、改善、抑制、減緩或防止與疾病相關之症狀、併發症或病症或生化指標發作、進展、發展、嚴重或復發之目的。在一具體實施例中，“治療 (treatment或treating)”包括部分緩解，如同該術語是在給定的治療方案的背景下定義。於另一具體實施例中，

“治療(treatment或treating)”包括完全緩解，如同該術語是在給定的治療方案的背景下定義。

【0129】如本文所用，術語“百分比同一性”意指在所比較之分子中的胺基酸或核苷酸之間的相同殘基的百分比。在這些計算方面，對齊中之間隙(若有的話)必須藉由特定之數學模型或電腦程式(即“演算法”)處理。可用於計算對齊之核酸或多肽的同一性之方法包括那些描述於下列文獻中者：Computational Molecular Biology, (Lesk, ed.), (1988) New York: Oxford University Press; Biocomputing Informatics and Genome Projects, (Smith, ed.), 1993, New York: Academic Press; Computer Analysis of Sequence Data, Part I, (Griffin and Griffin, eds.), 1994, New Jersey: Humana Press; von Heinje, (1987) Sequence Analysis in Molecular Biology, New York: Academic Press; Sequence Analysis Primer, (Gribskov and Devereux, eds.), 1991, New York: M. Stockton Press ; 及 Carillo 等人，(1988) *J. Applied Math.* 48: 1073。

【0130】在計算同一性百分比，相比較之序列通常係以能使該序列之間產生最大匹配的方式對齊。可用於測定同一性百分比之電腦程式可為，例如 MOE(Chemical Computing Group)或 DNASTAR(University of Wisconsin, Madison, WI)。電腦演算法 GAP 可用於對齊欲測定序列同一性百分比的二個多肽或多核苷酸。對齊序列以使其各別胺基酸或核苷酸有最佳匹配(藉由演算法測定時之“匹配跨

距”)。間隙開放懲罰(其計算值為 $3\times$ 平均對角線，其中該“平均對角線”為所使用之比較矩陣的對角線之平均值；“對角線”為由特定比較矩陣分配給各完美胺基酸匹配的評分或數目)和間隙延伸懲罰(其通常為該間隙開放懲罰之 $1/10$)，以及比較矩陣(諸如PAM 250或BLOSUM 62)與演算法一起使用。在一些具體實施例中，演算法亦使用標準比較矩陣(見例如，Dayhoff等人，(1978) Atlas of Protein Sequence and Structure 5: 345-352，用於PAM 250比較矩陣；Henikoff等人，(1992) *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 89: 10915-10919，用於BLOSUM 62比較矩陣)。

【0131】用於對齊二個胺基酸序列的一些對齊方案可導致僅二個序列之短區域匹配，且該小的對齊區域可具有非常高之序列同一性，即使二個全長序列之間沒有明顯的關係。因此，若需要時，可調整該選定之對齊方法(例如GAP程式)以使對齊能橫跨靶向多肽之至少50個連續胺基酸。

【0132】本揭露之各種態樣更詳細地描述於下列小節中。

II. 抗原結合分子及編碼之的多核苷酸

【0133】本揭露針對特異性結合CD70之抗原結合分子(包括抗體)、包含這些序列(本文所述之CAR及TCR)之分子及呈現此等分子之細胞，及/或與本文所描述之一或多個抗原結合分子(即，該描述於圖7A至7H中之一或多者

及/或揭示於所附之序列表中者)交叉競爭的抗原結合分子。亦提供編碼抗原結合分子之多核苷酸，並形成本揭露之態樣。抗原結合分子可形成本文所揭露之CAR及TCR的一或多者之抗原結合組分。

【0134】由本揭露編碼的抗體或抗原結合分子可為單鏈或雙鏈。在一些具體實施例中，該抗體或抗原結合分子為單鏈。在一些具體實施例中，抗原結合分子係選自由下列所組成之群組：scFv、Fab、Fab'、Fv、F(ab')₂、dAb及彼等之任意組合。在一些具體實施例中，抗體或抗原結合分子包含scFv。在一些具體實施例中，抗原結合分子包含單鏈，其中該重鏈可變區及輕鏈可變區係藉由連接子連接以形成scFv(例如，本揭露之抗原結合分子)。在一些具體實施例中，VH係位於該連接子之N端且VL係位於該連接子之C端。於其他具體實施例中，VL係位於該連接子之N端且VH係位於該連接子之C端。在一些具體實施例中，該連接子包含至少約5、至少約8、至少約10、至少約13、至少約15、至少約18、至少約20、至少約25、至少約30、至少約35、至少約40、至少約45、至少約50、至少約60、至少約70、至少約80、至少約90或至少約100個胺基酸。在一些具體實施例中，連接子包含介於約8個胺基酸至約18個胺基酸(例如10個胺基酸)。用於結合VH到VL以形成scFv(例如，本揭露之抗原結合分子)的適當連接子之實例包括(Gly-Gly-Gly-Gly-Ser)₃ (SEQ ID NO : 80)及GSTSGSGKPGSGEGSTKG (SEQ ID NO : 81)。

【0135】 在一些具體實施例中，本揭露之抗原結合分子特異性結合 CD70、包含此序列之分子及呈現此分子之細胞。在一些具體實施例中，本揭露之抗原結合分子以低於 1×10^{-6} M、低於 1×10^{-7} M、低於 1×10^{-8} M、或低於 1×10^{-9} M 之 K_D 特異性結合 CD70。在一些具體實施例中，抗原結合分子以低於 1×10^{-7} M 之 K_D 特異性結合 CD70。在另一具體實施例中，抗原結合分子以低於 1×10^{-8} M 之 K_D 特異性結合 SEQ ID NO：1、以及包含此序列之分子與及呈現此分子之細胞。在一些具體實施例中，抗原結合分子以約 1×10^{-7} M、約 2×10^{-7} M、約 3×10^{-7} M、約 4×10^{-7} M、約 5×10^{-7} M、約 6×10^{-7} M、約 7×10^{-7} M、約 8×10^{-7} M、約 9×10^{-7} M、約 1×10^{-8} M、約 2×10^{-8} M、約 3×10^{-8} M、約 4×10^{-8} M、約 5×10^{-8} M、約 6×10^{-8} M、約 7×10^{-8} M、約 8×10^{-8} M、約 9×10^{-8} M、約 1×10^{-9} M、約 2×10^{-9} M、約 3×10^{-9} M、約 4×10^{-9} M、約 5×10^{-9} M、約 6×10^{-9} M、約 7×10^{-9} M、約 8×10^{-9} M、約 9×10^{-9} M、約 1×10^{-10} M、或約 5×10^{-10} M 之 K_D 結合 CD70。 K_D 可使用本文所述之標準方法計算。

【0136】 在特定具體實施例中，本揭露之抗原結合分子為抗體、或自其形成的 scFv，本文辨識為選殖株 8G1 或選殖株 1C8 或 6E9。所揭露的抗原結合分子各者包含如所提供及標示之下述重鏈及輕鏈胺基酸、編碼、可變、及 CDR 序列之一各者：

選殖株8G1 VH DNA編碼序列

CAAGAGCAGCTGGTTGAGTCTGGGGGCGGCGTCGTCCAACCCGGCCGGA
 GTCTGAGGTTGTCTGCGCTGCAAGCGGATTTACATTTTCATCTTACGGCA
 TGCACTGGGTTAGGCAGGCTCCTGGAAAAGGGCTGGAGTGGGTGCGCGGTG
 ACTTGGTACGACGGCTCCAATAAGTATTATGGGGATTCGGTGAAAGGTGCG
 ATTCACAATTAGCAGGGATAACTCCAAAAACACACTGTATCTCCAAATGA
 ACTCCTTGAGGGCCGAGGACACGGCCGTCTATTATTGTGCAAGAGACCTC
 CTCCGGGGCGTAAAGGGATATGCATGGACGTGTGGGGTCAGGGGACCAC
 AGTTACTGTCAGTTCA (SEQ ID NO: 2)

選殖株8G1 VH AA (CDR下劃線)

QEQLVESGGGVVQPGRSLRLS**CAASGFTFSSY**GMHWVRQAPGKGLEWVAV
 TWYDGS**NKYYGDSVKGRFTISRDN**SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLL
RGVKGYAMDVWGQTTVTVSS (SEQ ID NO: 3)

選殖株8G1 VH CDR1 AA

GFTFSSY

(SEQ ID NO: 71)

選殖株8G1 VH CDR2 AA

WYDGSN

(SEQ ID NO: 72)

選殖株8G1 VH CDR3 AA

DLLRGVKGYAMDV

(SEQ ID NO: 64)

選殖株8G1 VL DNA編碼序列

GAAATCGTTCTCACTCAGTCTCCGGGCACACTGTCCCTCAGCCCCGGAGA
 GCGAGCCACTTTGAGCTGCCGGGCCAGCCAGTCACTTAGACGCATTTATT
 TGGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGCCAGGCGCCAGGCTGCTGATATAC
 GATGTGTTTCGATAGGGCCACGGGTATCCCCGATAGGTTCTCTGGCGGGGG
 GTCCGGGACTGACTTCACCCTCACTATATCACGACTCGAGCCCGAAGACT
 TCGCAGTTTATTATTGCCAGCAGTACTCCGACTCCCCATTCACCTTCGGCC
 CTGGTACCAAAGTGGATATTAACGG (SEQ ID NO: 4)

選殖株8G1 VL AA (CDR下劃線)

EIVLTQSPGTLSPGERATLSC**RASQSLRRIYLA**WYQQKPGQAPRLLIYD**VFD**
RATGIPDRFSGGSGTDFTLISRLEPEDFAVYYCQQYSDSPFTFGPGT
 KVDIKR (SEQ ID NO: 5)

選殖株8G1 VL CDR1 AA

RASQSLRRIYLA

(SEQ ID NO: 53)

選殖株8G1 VL CDR2 AA

DVFD RAT
(SEQ ID NO: 54)

選殖株8G1 VL CDR3 AA

QQYSDSPFT
(SEQ ID NO: 55)

選殖株1C8 VH DNA 編碼序列

CAGGTGCAGCTCCAAGAATCTGGACCGGGTCTCGTCAAGCCATCACAGAC
ACTGTCCCTGACCTGCACCGTCTCCGGCGACTCTATCATTTCAGGCGGCTA
CTATTGGTCCTGGATTAGACAACATCCGGGAAAGGGTCTTGAATGGATCG
GCTATATTTTCTACAGCGGGAGTACGGATTACAATCCTAGTCTCAAGAGC
CGCGTTACCATTTTCAGTGGATACTTCAAAAACCAGTTTAGCCTGAAGCT
GTCTTCTGTAACAGCTGCTGACACAGCCGTGTACTATTGCGCCAGGAGCG
GCTACAGCTATGCCCTGTTTGACCACTGGGGGCAAGGCACTCTTGTGACG
GTGTCAAGT (SEQ ID NO: 6)

選殖株1C8 VH AA (CDR下劃線)

QVQLQESG PGLVKPSQTL SLTCTVSGDSIISGGY YWSWIRQHPGKGLEWIGYI
FYSGSTDYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARSGYSYAL
FDHWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 7)

選殖株1C8 VH CDR1 AA

GDSIISGGY
(SEQ ID NO: 73)

選殖株1C8 VH CDR2 AA

FYSGS
(SEQ ID NO: 74)

選殖株1C8 VH CDR3 AA

SGYSYALFDH
(SEQ ID NO: 67)

選殖株1C8 VL DNA 編碼序列

GACATTCAAATGACGCAGTCCCCAAGTTCTCTGTCCGCTAGCGTCGGCGA
CCGAGTGACCATCAGCTGCCGAGCATCCCAGTTTATCGGTAGATATTTCA
ATTGGTACCAGCAACAACCGGGCAAAGCGCCCAAGGTCCTGATCTACGCT
GAGAGCAGTCTGCAATCCGGCGTACCTAGCAGGTTCTCCGGAAGTGGCAG
CGGAACCGAGTTCACCCTGACAATTAGCTCCTTGCAGCCCCGAGGATTTCCG
CTCGCTATTACTGTCAACAGAGTTATTCAACCCCTTTTACATTCGGACAGG
GAACTAAAGTTGAAATTAAGAGG (SEQ ID NO: 8)

選殖株1C8 VL AA (CDR下劃線)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTISCRASQFIGRYFNWYQQQPGKAPKVLIIYAESS
LQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFARYYCQQSYSTPFTFGQGTKVEIK
 R (SEQ ID NO: 9)

選殖株1C8 VL CDR1 AA

RASQFIGRYFN

(SEQ ID NO: 56)

選殖株1C8 VL CDR2 AA

AESSLQS

(SEQ ID NO: 57)

選殖株1C8 VL CDR3 AA

QQSYSTPFT

(SEQ ID NO: 58)

選殖株6E9 VH DNA編碼序列

CAGGTACACCTGGTGCAGAGCGGGGCGGAGGTCAAGAAACCGGGCGCAT
 CCGTACGCGTGAGCTGCAAGGCCTCCGGATACACTTTTACTTCTTACTATC
 TGCATTGGGTCAGGCAGGCACCGGGTCAGGGACTGGAGTGGATGGGCATT
 GTGGACCCAAGCGGAGGGAGTACGTCATATGATCAGAAGTTTCAAGGTA
 GGTTTACCATGACACGGGACACGTCAACGAGTACCGTCTACATGGAGCTC
 AGTAGTCTGCGGAGCGAAGACACCGCAGTCTACTACTGCGCACGCGATTA
 TGGAGACTATGTCTTTGACTATTGGGGGCAGGGGACGCTCGTGACCGTTT
 CAAGC (SEQ ID NO: 10)

選殖株6E9 VH AA (CDR下劃線)

QVHLVQSGAEVKKPGASVRVSCKASGYTFTSYYLHWVRQAPGQGLEWMGI
VDPSGGSTSYDQKFQGRFTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDYG
DYVFDYWGQGLVTVSS (SEQ ID NO: 11)

選殖株6E9 VH CDR1 AA

GYTFTSY

(SEQ ID NO: 75)

選殖株6E9 VH CDR2 AA

DPSGGS

(SEQ ID NO: 76)

選殖株6E9 VH CDR3 AA

DYGDYVFDY

(SEQ ID NO: 70)

選殖株6E9 VL DNA編碼序列

CAAAGCGTACTGACACAGCCCCGAGTGCATCCGGGACCCCCGGCCAAA
GGGTTACAATCAGCTGCTCTGGCAGCTCCAGTAACATAGGTACCAACACG
GTGAACTGGTACCAGCAGTTGCCTGGCACAGCGCCTCAGCTGCTCATCTA
TATCAACAATCAGCGGCCAAGTGGCGTGCCCGATAGATTCTCAGGCTCAA
AGAGCGGAACCAGCGCTAGCTTGGCAATCAGTGGCCTTCAATCCGAAGAC
GAAGCCGATTACTATTGTGCGACCTGGGACGATAGCCTGAACGGCCCCGT
CGTGGGCGGCGGGACGAAACTGACAGTGTGGGC (SEQ ID NO: 12)

選殖株6E9 VL AA (CDR下劃線)

QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGTNTVNWYQQLPGTAPQLLIYINNO
RPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEADYYCATWDDSLNGPVVGGGTK
LTVLG (SEQ ID NO: 13)

選殖株6E9 VL CDR1 AA

SGSSSNIGTNTVN
(SEQ ID NO: 59)

選殖株6E9 VL CDR2 AA

INNQRPS
(SEQ ID NO: 60)

選殖株6E9 VL CDR3 AA

ATWDDSLNGPVV
(SEQ ID NO: 61)

【0137】在一具體實施例中，本揭露之抗原結合分子為抗體及其抗原結合片段(例如，scFv)。在一具體實施例中，本揭露之抗體及抗原結合分子包含至少一個圖6中所列之CDR。於另一態樣中，本揭露提供如本文所描述和本領域中已知之能夠產生本文揭露之抗體和抗原結合分子的融合瘤及從融合瘤產生抗體之方法。

【0138】本揭露之抗原結合分子亦可為人源化單株抗體，自此可產生scFv，其之後可形成本文所提供之CAR或TCR的組分。在一具體實施例中，人源化之單株抗體包含小鼠或兔子抗體之可變結構域(或其抗原結合位點之全部

或部分)和衍生自人類抗體之恆定結構域。或者，人源化抗體片段可包含小鼠或兔子單株抗體之抗原結合位點及衍生自人類抗體之可變結構域片段(缺少抗原結合位點)。用於產生經工程處理之單株抗體的程序包括那些描述於下列文獻中者：Riechmann等人，(1988) *Nature* 332: 323, Liu等人，(1987) *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 84: 3439, Larrick等人，(1989) *Bio/Technology* 7: 934，及 Winter等人，(1993) *TIPS* 14: 139。在一具體實施例中，嵌合抗體為經移植CDR之抗體。用於人源化抗體之技術討論於，例如下列文獻中：美國專利案第 5,869,619；5,225,539；5,821,337；5,859,205；6,881,557號；Padlan等人，(1995) *FASEB J.* 9: 133-39; Tamura等人，(2000) *J. Immunol.* 164: 1432-41; Zhang等人，(2005) *Mol. Immunol.* 42(12): 1445-1451; Hwang 等人，*Methods.* (2005) 36(1): 35-42; Dall'Acqua等人，(2005) *Methods* 36(1): 43-60；及 Clark, (2000) *Immunology Today* 21(8): 397-402。

【0139】本揭露之抗原結合分子亦可為全長人類單株抗體，其中可產生 scFv，其之後可形成本文所提供之 CAR 或 TCR 之組分。全長人類單株抗體可由發明所屬技術領域中具有通常知識者熟悉的藉由任何量之技術產生。該等方法包括，但不限於：人類周邊血細胞(例如含有 B 淋巴細胞)之以埃巴病毒(EBV)轉形、人類 B 細胞體外免疫化、來自經免疫化之轉基因小鼠(攜帶插入之人類免疫球蛋白基因)的脾細胞之融合、自人類免疫球蛋白 V 區噬菌體集合庫

中單離、或其他如本領域已知之程序及基於本文揭示之程序。

【0140】用於在非人類動物中產生人類單株抗體之程序已研發出。例如其中一或多個內源性免疫球蛋白基因已藉由各種方式去活化的小鼠已被製備。人類免疫球蛋白基因已被引入小鼠中以取代經去活化之小鼠基因。在該技術中，人類重鏈和輕鏈基因座之元素被引入小鼠品系中，該小鼠品系衍生自含有內源性重鏈和輕鏈基因座被靶向中斷之胚胎幹細胞株(亦參見 Bruggemann 等人，(1997) *Curr. Opin. Biotechnol.* 8: 455-58)。

【0141】用於產生和使用轉基因動物以產生人類或部分人類抗體之技術的實例描述於下列文獻中：美國專利案第 5,814,318、5,569,825、及 5,545,806 號；Davis 等人，Antibody Engineering: Methods and Protocols, (Lo, ed) Humana Press, NJ, 191-200 (2003); Kellermann 等人，(2002) *Curr Opin Biotechnol.* 13: 593-97; Russel 等人，(2000) *Infect Immun.* 68: 1820-26; Gallo 等人，(2000) *Eur J. Immun.* 30: 534-40; Davis 等人，(1999) *Cancer Metastasis Rev.* 18: 421-25; Green, (1999) *J Immunol Methods* 231:11-23; Jakobovits, (1998) *Advanced Drug Delivery Reviews* 31: 33-42; Green 等人，(1998) *J Exp Med.* 188: 483-95; Jakobovits, (1998) *Exp. Opin. Invest. Drugs.* 7:607-14; Tsuda 等人，(1997) *Genomics*, 42: 413-21; Mendez 等人，(1997) *Nat. Genet.* 15: 146-56;

Jakobovits, (1994) *Curr Biol.* 4: 761-63; Arbones等人，(1994) *Immunity* 1: 247-60; Green等人，(1994) *Nat. Genet.* 7: 13-21; Jakobovits等人，(1993) *Nature* 362: 255-58; Jakobovits等人，(1993) *Proc Natl Acad Sci USA* 90: 2551-55; Chen等人，(1993) *Intl Immunol* 5: 647-656; Choi等人，(1993) *Nature Genetics* 4: 117-23; Fishwild等人，(1996) *Nature Biotechnology* 14:845-51; Lonberg等人，(1994) *Nature* 368: 856-59; Lonberg, (1994) Handbook of Experimental Pharmacology 113: 49-101; Neuberger, (1996) *Nature Biotech* 14: 826; Taylor等人，(1992) *Nucleic Acids Research* 20: 6287-95; Taylor等人，(1994) *Intl Immunol* 6: 579-91; Tomizuka等人，(1997) *Nature Genetics* 16: 133-43; Tomizuka等人，(2000) *Proc Nat Acad Sci USA* 97: 722-27; Tuailon等人，(1993) *Proc Nat Acad Sci USA* 90: 3720-24; Tuailon等人，(1994) *J Immunol* 152: 2912-20.; Lonberg等人，(1994) *Nature* 368: 856; Taylor等人，(1994) *Intl Immunol* 6: 579；美國專利案第5,877,397號；Bruggemann等人，(1997) *Curr. Opin. Biotechnol.* 8: 455-58; Jakobovits等人，(1995) *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 764: 525-35。

【0142】用於取得本揭露之抗原結合分子的另外方法係使用噬菌體展示庫，該噬菌體展示庫係經完善建立以用於此目的。參見，例如 Winter等人，(1994) *Ann. Rev. Immunol.* 12: 433-55; Burton等人，(1994) *Adv. Immunol*

57: 191-280。人類或小鼠免疫球蛋白可變區基因組合庫可在噬菌體載體中創建，其可經過篩選以選擇與scFv FMC63結合的Ig片段(Fab、Fv、sFv或其多聚體)及包含此序列之分子和呈現該等分子之細胞。見例如，美國專利申請案第5,223,409號；Huse等人，(1989) *Science* 246: 1275-81; Sastry等人，(1989) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 86:5728-32; Alting-Mees等人，(1990) *Strategies in Molecular Biology* 3: 1-9; Kang等人，(1991) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 88: 4363-66; Hoogenboom等人，(1992) *J. Mol. Biol.* 227: 381-388; Schlebusch等人，(1997) *Hybridoma* 16: 47-52和其中引用之文獻。例如，可將含有複數個編碼Ig可變區片段之多核苷酸序列的集合庫插入絲狀噬菌體(諸如M13或λ噬菌體(λImmunoZap™(H)和λImmunoZap™(L)載體(Stratagene, La Jolla, Calif)或其變體亦可用於該方法中)的基因組中，與編碼噬菌體外套蛋白質之序列同框。

【0143】簡單地說，從B細胞群單離出mRNA並用於在λImmunoZap™(H)和λImmunoZap™(L)載體中創建重鏈和輕鏈免疫球蛋白cDNA表現集合庫。這些載體可經個別篩選或共同表現以形成Fab片段或抗體。隨後可將陽性噬斑轉化成非裂解質體以允許來自大腸桿菌之單株抗體片段高度表現。

【0144】在一具體實施例中，使用核苷酸引子擴增在融合瘤中表現有興趣之單株抗體之基因的可變區。這些引子可由發明所屬技術領域中具有通常知識者合成，或可從

商業來源購得，該商業來源亦出售用於小鼠和人類可變區之引子(包括，尤其是用於V_H、V_L、C_H和C_L區之引子)。該等引子可用於擴增重鏈或輕鏈可變區，然後這些重鏈或輕鏈可變區可再插入載體中。然後，這些載體可被引入用於表現之大腸桿菌、酵母菌或基於哺乳動物的系統中。使用這些方法可製造大量含有V_H和V_L結構域之融合物的單鏈蛋白質。

【0145】一旦使用任何上述之免疫化和其他技術來取得本文提供之產生抗原結合分子的細胞，特定抗體之基因可根據如本文所描述之標準程序藉由單離和擴增來自彼等之DNA或mRNA選殖。由此產生之抗體可經定序並鑑定CDR，且編碼該CDR之DNA可依所述操作以產生根據本揭露之其他抗體。

【0146】發明所屬技術領域中具有通常知識者將理解一些蛋白質(諸如抗體)可接受各種轉譯後修飾。這些修飾之類型和程度通常取決於用於表現該蛋白質之宿主細胞株及培養條件。該等修飾可包括在糖基化、甲硫胺酸氧化、二酮哌啶形成、天門冬胺酸異構化和天門冬醯胺脫醯胺中之變體。常見之修飾為由於羧基胺酶之作用而損失羧基端鹼性殘基(諸如離胺酸或精胺酸)(如描述於，例如Harris, (1995) *J Chromatog* 705: 129-34)。

【0147】用於產生小鼠單株抗體的另一種方法為將融合瘤細胞注射入同基因小鼠(例如已經過處理之小鼠(例如經降植烷(pristane)致敏的))的腹膜腔中以促進形成含有該

單株抗體之腹水。單株抗體可藉由各種完善建立之技術單離並純化。此等單離技術包括以蛋白質 A 瓊脂糖凝膠進行之親和力層析、尺寸排阻層析和離子交換層析(參見，例如 Baines and Thorpe, (1992) in Methods in Molecular Biology, 10: 79-104 (The Humana Press))。單株抗體可使用根據抗體之特定性質(例如重鏈或輕鏈同型、結合特異性等)選擇之適當配體，藉由親和力層析法純化。固定在固體支撐體上之合適配體的實例，包括蛋白質 A、蛋白質 G、抗恆定區(輕鏈或重鏈)抗體和抗個體遺傳型抗體。

【0148】本揭露提供特異性結合 CD70、包含此序列之分子及呈現此分子之細胞之抗原結合分子(例如，scFv 的)。與本文所揭露之抗原結合分子交叉競爭的抗原結合分子形成本揭露的另一個態樣。

【0149】在一些具體實施例中，抗原結合分子與包含選自由下列所組成群組之胺基酸序列的參考抗體交叉競爭：SEQ ID NO：3、5、7、9、11或13。在一些具體實施例中，抗原結合分子與參考抗體交叉競爭，其中，參考抗體包含 VH CDR1，其包含 SEQ ID NO：62、65、68、71、73、75、77、78及79之胺基酸序列。

【0150】在一些具體實施例中，抗原結合分子與包含選自由下列所組成群組之胺基酸序列的參考抗體交叉競爭：SEQ ID NO：3、5、7、9、11或13，其中，參考抗體包含 VH CDR2，其包含 SEQ ID NO：63、66、69、72、74、76、63、66及69之胺基酸序列。

【0151】 在一些具體實施例中，抗原結合分子與包含選自由下列所組成群組之胺基酸序列的參考抗體交叉競爭：SEQ ID NO：3、5、7、9、11或13，其中，參考抗體包含VH CDR3，其包含SEQ ID NO：64、67、及70之胺基酸序列。

【0152】 在一些具體實施例中，抗原結合分子與包含選自由下列所組成群組之胺基酸序列的參考抗體交叉競爭：SEQ ID NO：3、5、7、9、11或13，其中，參考抗體包含VL CDR1，其包含SEQ ID NO：53、56及59之胺基酸序列。

【0153】 在一些具體實施例中，抗原結合分子與包含選自由下列所組成群組之胺基酸序列的參考抗體交叉競爭：SEQ ID NO：3、5、7、9、11或13，其中，參考抗體包含VL CDR2，其包含SEQ ID NO：54、57及60之胺基酸序列。

【0154】 在一些具體實施例中，抗原結合分子與包含選自由下列所組成群組之胺基酸序列的參考抗體交叉競爭：SEQ ID NO：3、5、7、9、11或13，其中，參考抗體包含VL CDR3，其包含SEQ ID NO：55、58及61之胺基酸序列。

【0155】 在一些具體實施例中，特異性結合CD70、包含此序列之分子及呈現此分子之細胞之抗體或抗原結合分子與本文所揭露之參考抗體(例如，包含本文呈現之序列者，其可包含圖6所呈現的CDR)結合相同或重疊的抗原

決定位。

【0156】在一些具體實施例中，抗體或抗原結合分子與參考抗體結合相同或重疊的抗原決定位。

II.A. 選殖株8G1

在一些具體實施例中，特異性結合CD70、包含此序列之分子及呈現此分子之細胞之抗原結合分子，諸如scFv、或抗體，包含VH CDR1，其包括下述胺基酸序列、由下述胺基酸序列所組成、或基本上由下述胺基酸序列所組成：GFTFSSY (SEQ ID NO：71)。

【0157】在一些具體實施例中，特異性結合CD70、包含此序列之分子及呈現此分子之細胞之抗原結合分子，諸如scFv、或抗體，包含VH CDR2，其包括下述胺基酸序列、由下述胺基酸序列所組成、或基本上由下述胺基酸序列所組成：WYDGSN (SEQ ID NO：72)。

【0158】在一些具體實施例中，特異性結合CD70、包含此序列之分子及呈現此分子之細胞之抗原結合分子，諸如scFv、或抗體，包含VH CDR3，其包括下述胺基酸序列、由下述胺基酸序列所組成、或基本上由下述胺基酸序列所組成：DLLRGVKG YAMDV (SEQ ID NO：64)。

【0159】在一些具體實施例中，特異性結合CD70、包含此序列之分子及呈現此分子之細胞之抗原結合分子，諸如scFv、或抗體，包含重鏈VH，其包含(a)VH CDR1，其包括下述胺基酸序列、由下述胺基酸序列所組成、或基

基本上由下述胺基酸序列所組成：GFTFSSY (SEQ ID NO：71)；及/或(b)VH CDR2，其包括下述胺基酸序列、由下述胺基酸序列所組成、或基本上由下述胺基酸序列所組成：WYDGSN (SEQ ID NO：72)；及/或(c)VH CDR3，其包括下述胺基酸序列、由下述胺基酸序列所組成、或基本上由下述胺基酸序列所組成：DLLRGVKGYAMDV (SEQ ID NO：64)。

【0160】在一些具體實施例中，特異性結合CD70、包含此序列之分子及呈現此分子之細胞之抗體或抗原結合分子，諸如 scFv，包含 VH CDR1、VH CDR2、及 VH CDR3，其中，該 VH CDR1、VH CDR2、及 VH CDR3 包含圖6所呈現的 VH CDR1、VH CDR2、及 VH CDR3 的胺基酸序列。

【0161】在一些具體實施例中，特異性結合CD70、包含此序列之分子及呈現此分子之細胞之抗體或抗原結合分子，諸如 scFv，包含 VH CDR1、VH CDR2、及 VH CDR3，其中，該 VH CDR1、VH CDR2、及 VH CDR3 包含圖6及7A所呈現的抗原結合分子之 VH CDR1、VH CDR2、及 VH CDR3 的胺基酸序列(分別為 SEQ ID NO：71、72及64)。

【0162】在一些具體實施例中，特異性結合CD70、包含此序列之分子及呈現此分子之細胞之抗體或抗原結合分子，諸如 scFv，包含含有圖7A之胺基酸序列的重鏈可變區序列。在一些具體實施例中，抗體或抗原結合分子包含

含有SEQ ID NO：3之重鏈可變區序列。

【0163】在一些具體實施例中，特異性結合CD70、包含此序列之分子及呈現此分子之細胞之抗體或抗原結合分子，諸如scFv，包含上述所列或圖6所述之VH CDR任一的一或多個。在一些具體實施例中，抗體或抗原結合分子包含本文所述之VH框架區(FR)。在特定具體實施例中，抗體或抗原結合分子包含列於圖7A呈現之序列(例如，在圖7A的一序列中FR的一、二、三、或四個)或可衍生自圖7A呈現之序列的VH FR。

【0164】在一些具體實施例中，特異性結合CD70、包含此序列之分子及呈現此分子之細胞之抗體或抗原結合分子，諸如scFv，本文所揭露之包含重鏈序列(例如，在圖7A)。在一具體實施例中，抗體或抗原結合分子包含含有下述胺基酸序列之重鏈可變區

QEQLVESGGGVVQPRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVTWYDGSNKY
YGDVSKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLLRGVKGYAMDVWGQGTTV
TVSS (SEQ ID NO: 3), 由下述核酸編碼
CAAGAGCAGCTGGTTGAGTCTGGGGGCGGCGTCGTCCAACCCGGCCGGAGTCTGAGGT
TGTCCTGCGCTGCAAGCGGATTTACATTTTCATCTTACGGCATGCACTGGGTTAGGCAG
GCTCCTGGAAAAGGGCTGGAGTGGGTCGCGGTGACTTGGTACGACGGCTCCAATAAGT
ATTATGGGGATTCCGTGAAAGGTCGATTCACAATTAGCAGGGATAACTCCAAAAACAC
ACTGTATCTCCAAATGAACTCCTTGAGGGCCGAGGACACGGCCGTCTATTATTGTGCAA
GAGACCTCCTCCGGGGCGTAAAGGGATATGCtATGGACGTGTGGGGTCAGGGGACCACA
GTTACTGTCA GTTCA (SEQ ID NO: 2)。

【0165】於各種具體實施例中，重鏈可變區與SEQ ID NO：3之重鏈可變區序列為80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性。

【0166】在一些具體實施例中，特異性結合CD70、包含此序列之分子及呈現此分子之細胞之抗原結合分子，諸如scFv、或抗體，包含VL CDR1，其包括下述胺基酸序列、由下述胺基酸序列所組成、或基本上由下述胺基酸序列所組成：RASQSLRRIYLA (SEQ ID NO：53)。

【0167】在一些具體實施例中，特異性結合CD70、包含此序列之分子及呈現此分子之細胞之抗原結合分子，諸如scFv、或抗體，包含VL CDR2，其包括下述胺基酸序列、由下述胺基酸序列所組成、或基本上由下述胺基酸序列所組成：DVFDRAT (SEQ ID NO：54)。

【0168】在一些具體實施例中，特異性結合CD70、包含此序列之分子及呈現此分子之細胞之抗原結合分子，諸如scFv、或抗體，包含VL CDR3，其包括下述胺基酸序列、由下述胺基酸序列所組成、或基本上由下述胺基酸序列所組成：QQYSDSPFT (SEQ ID NO：55)。

【0169】在一些具體實施例中，特異性結合CD70、包含此序列之分子及呈現此分子之細胞之抗原結合分子，諸如scFv、或抗體，包含重鏈VL，其包含：(a)VL CDR1，其包括下述胺基酸序列、由下述胺基酸序列所組成、或基本上由下述胺基酸序列所組成：RASQSLRRIYLA (SEQ ID NO：53)；及/或(b)VL CDR2，其包括下述胺基酸序列、由下述胺基酸序列所組成、或基本上由下述胺基酸序列所組成：DVFDRAT (SEQ ID NO：54)；及/或(c)VL CDR3，其包括下述胺基酸序列、由下述

胺基酸序列所組成、或基本上由下述胺基酸序列所組成：
QQYSDSPFT (SEQ ID NO：55)。

【0170】在一些具體實施例中，特異性結合CD70、包含此序列之分子及呈現此分子之細胞之抗體或抗原結合分子，諸如scFv，其中，抗體或抗原結合分子包含VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3，其中，VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3包含圖6所呈現的VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3之胺基酸序列。

【0171】在一些具體實施例中，特異性結合CD70、包含此序列之分子及呈現此分子之細胞之抗體或抗原結合分子，諸如scFv，包含含有圖7B之胺基酸序列的輕鏈可變區序列。在一些具體實施例中，抗體或抗原結合分子包含含有SEQ ID NO：5之輕鏈可變區序列。

【0172】在一些具體實施例中，特異性結合CD70、包含此序列之分子及呈現此分子之細胞之抗體或抗原結合分子，諸如scFv，其中，抗體或抗原結合分子包含本文所述之VL框架區(FR)。在特定具體實施例中，抗體或抗原結合分子包含列於圖7B呈現的序列(例如，在圖7B的一序列中FR的一、二、三、或四個)或可衍生自圖7B呈現的序列之胺基酸序列的VL FR。

【0173】在一些具體實施例中，特異性結合CD70、包含此序列之分子及呈現此分子之細胞之抗體或抗原結合分子，諸如scFv，包含本文所揭露之輕鏈序列(例如，在圖7B)。在一具體實施例中，抗體或抗原結合分子包含含

有下述胺基酸序列的輕鏈可變區

EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSLRRIYLAWYQQKPGQAPRLLIYDVFD RATGIPDRF
SGGGSGTDFLTISRLEPEDFAVYYCQQYSDSPFTFGPGTKVDIKR (SEQ ID NO: 5), 由下述
核酸編碼
GAAATCGTTCTCACTCAGTCTCCGGGCACACTGTCCCTCAGCCCCGGAGAGCGAGCCAC
TTTGAGCTGCCGGGCCAGCCAGTCACTTAGACGCATTTATTTGGCCTGGTATCAGCAGA
AACCAGGCCAGGCGCCCAGGCTGCTGATATACGATGTGTTCGATAGGGCCACGGGTAT
CCCCGATAGGTTCTCTGGCGGGGGTCCGGGACTGACTTCACCCTCACTATATCACGAC
TCGAGCCCGAAGACTTCGCAGTTTATTATTGCCAGCAGTACTCCGACTCCCCATTCACCT
TCGGCCCTGGTACCAAAGTGGATATTAACGG (SEQ ID NO:4)。

【0174】於各種具體實施例中，輕鏈可變區與 SEQ ID NO：4 之輕鏈可變區序列為 80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98% 或 99% 同一性。

【0175】在一些具體實施例中，特異性結合 CD70、包含此序列之分子及呈現此分子之細胞之抗體或抗原結合分子，諸如 scFv，包含本文所揭示之任一、二、及 / 或三個 VH CDR 序列。在一些具體實施例中，抗體或抗原結合分子包含包含 VH CDR1、VH CDR2 及 VH CDR3，其分別具有本文所揭示之任一 VH CDR1、VH CDR2 和 VH CDR3 的胺基酸序列。在一些具體實施例中，抗體或抗原結合分子包含本文所揭示之任一、二及 / 或三個 VL CDR 序列。在一些具體實施例中，抗體或抗原結合分子包含 VL CDR1、VL CDR2 及 VL CDR3，其分別具有本文所揭示之任一 VL CDR1、VL CDR2 及 VL CDR3 的胺基酸序列。

【0176】在一具體實施例中，特異性結合 CD70、包含此序列之分子及呈現此分子之細胞之抗體或抗原結合分

子，諸如 scFv，包含：(a)VH CDR1區，其包含 SEQ ID NO：71之胺基酸序列；(b)VH CDR2區，其包含 SEQ ID NO：72之胺基酸序列；(c)VH CDR3區，其包含 SEQ ID NO：64之胺基酸序列；(d)VL CDR1區，其包含 SEQ ID NO：53之胺基酸序列；(e)VL CDR2區，其包含 SEQ ID NO：54之胺基酸序列；及(f)VL CDR3區，其包含 SEQ ID NO：55之胺基酸序列。

【0177】在一具體實施例中，特異性結合 CD70、包含此序列之分子及呈現此分子之細胞之抗體或抗原結合分子，諸如 scFv，包含：(a)VH CDR1區；(b)VH CDR2區；(c)VH CDR3區；(d)VL CDR1區，包含；(e)VL CDR2區；及(f)VL CDR3區，其中，VH及VL CDR係分別如圖 7A與 7B所示，及如圖 6所示。

【0178】在一些具體實施例中，特異性結合 CD70、包含此序列之分子及呈現此分子之細胞之抗體或抗原結合分子，諸如 scFv，包含本文所揭露之重鏈可變區序列(例如，在圖 7A)及本文所揭露之輕鏈可變區序列(例如，在圖 7B)。

【0179】在一具體實施例中，抗體或抗原結合分子，諸如 scFv，包含：(a)含有 SEQ ID NO：3之胺基酸序列的重鏈可變區；及(b)含有 SEQ ID NO：5之胺基酸序列的輕鏈可變區。編碼重鏈可變區及輕鏈可變區的核苷酸序列係於本文提供且分別在圖 7A及 7B。

【0180】在一些具體實施例中，特異性結合 CD70、

包含此序列之分子及呈現此分子之細胞之抗體或抗原結合分子，諸如 scFv，包含本文所揭露之重鏈序列(例如，在圖 7A)及本文所揭露之輕鏈序列(例如，在圖 7B)。

【0181】在一具體實施例中，抗體或抗原結合分子，諸如 scFv，包含：(a)含有

QEQLVESGGGVVQPGRSLRLS CAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVTWYDGSNKY
YGD SVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLLRGV KGYAMDVWGQTTV
TVSS (SEQ ID NO: 3); 之胺基酸序列的重鏈可變區；及(b)含有
EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSLRRIYLA WYQQKPGQAPRLLIYDVFDRATGIPDRF
SGGGSGTDFLTISRLEP DFAVYYCQQYSDSPFTFGPGTKVDIKR (SEQ ID NO: 5)

之胺基酸序列的輕鏈可變區。

【0182】在一具體實施例中，抗體或抗原結合分子包含：(a)重鏈，其包含與 SEQ ID NO：3 之胺基酸序列為 80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98% 或 99% 同一性之胺基酸序列；和 (b)輕鏈，其包含與 SEQ ID NO：5 之胺基酸序列為 80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98% 或 99% 同一性之胺基酸序列。

II.B. 選殖株 1C8

在一些具體實施例中，特異性結合 CD70、包含此序列之分子及呈現此分子之細胞之抗原結合分子，諸如 scFv、或抗體，包含 VH CDR1，其包括下述胺基酸序列、由下述胺基酸序列所組成、或基本上由下述胺基酸序列所組成：GDSIISGGY (SEQ ID NO：73)。

【0183】在一些具體實施例中，特異性結合CD70、包含此序列之分子及呈現此分子之細胞之抗原結合分子，諸如scFv、或抗體，包含VH CDR2，其包括下述胺基酸序列、由下述胺基酸序列所組成、或基本上由下述胺基酸序列所組成：FYSGS (SEQ ID NO：74)。

【0184】在一些具體實施例中，特異性結合CD70、包含此序列之分子及呈現此分子之細胞之抗原結合分子，諸如scFv、或抗體，包含VH CDR3，其包括下述胺基酸序列、由下述胺基酸序列所組成、或基本上由下述胺基酸序列所組成：SGYSYALFDH (SEQ ID NO：67)。

【0185】在一些具體實施例中，特異性結合CD70、包含此序列之分子及呈現此分子之細胞之抗原結合分子，諸如scFv、或抗體，包含重鏈VH，其包含(a)VH CDR1，其包括下述胺基酸序列、由下述胺基酸序列所組成、或基本上由下述胺基酸序列所組成：GDSIISGGY (SEQ ID NO：73)；及/或(b)VH CDR2，其包括下述胺基酸序列、由下述胺基酸序列所組成、或基本上由下述胺基酸序列所組成：FYSGS (SEQ ID NO：74)；及/或(c)VH CDR3，其包括下述胺基酸序列、由下述胺基酸序列所組成、或基本上由下述胺基酸序列所組成：SGYSYALFDH (SEQ ID NO：67)。

【0186】在一些具體實施例中，特異性結合CD70、包含此序列之分子及呈現此分子之細胞之抗體或抗原結合分子，諸如scFv，包含VH CDR1、VH CDR2、及VH

CDR3，其中，VH CDR1、VH CDR2、及VH CDR3包含圖6及7C所呈現之VH CDR1、VH CDR2、及VH CDR3的胺基酸序列。

【0187】在一些具體實施例中，特異性結合CD70、包含此序列之分子及呈現此分子之細胞之抗體或抗原結合分子，諸如scFv，包含VH CDR1、VH CDR2、及VH CDR3，其中，該VH CDR1、VH CDR2、及VH CDR3包含在圖7C呈現之抗原結合分子的VH CDR1、VH CDR2、及VH CDR3之胺基酸序列(分別為SEQ ID NO：73、74及67)。

【0188】在一些具體實施例中，特異性結合CD70、包含此序列之分子及呈現此分子之細胞之抗體或抗原結合分子，諸如scFv，包含含有圖7C的胺基酸序列之重鏈可變區序列。在一些具體實施例中，抗體或抗原結合分子包含含有SEQ ID NO：7之重鏈可變區序列。

【0189】在一些具體實施例中，特異性結合CD70、包含此序列之分子及呈現此分子之細胞之抗體或抗原結合分子，諸如scFv，包含上述所列或圖6所述之VH CDR任一一或多個。在一些具體實施例中，抗體或抗原結合分子包含本文所述之VH框架區(FR)。在特定具體實施例中，抗體或抗原結合分子包含列於圖7C呈現之序列(例如，在圖7C的一序列中FR的一、二、三、或四個)或可衍生自圖7C呈現之序列的VH FR。

【0190】在一些具體實施例中，特異性結合CD70、

包含此序列之分子及呈現此分子之細胞之抗體或抗原結合分子，諸如 scFv，包含本文所揭露之重鏈序列(例如，在圖 7C)。在一具體實施例中，抗體或抗原結合分子包含含有下述胺基酸序列之重鏈可變區

QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGDSIISGGYYWSWIRQHPGKGLEWIGYIFYSGSTDYN
PSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARSGYSYALFDHWGQGLTVTVSS (SEQ
ID NO: 7), 由下述核酸編碼
CAGGTGCAGCTCCAAGAATCTGGACCGGGTCTCGTCAAGCCATCACAGACACTGTCCCT
GACCTGCACCGTCTCCGGCGACTCTATCATTTTCAGGCGGCTACTATTGGTCTGGATTAG
ACAACATCCGGGAAAGGGTCTTGAATGGATCGGCTATATTTTCTACAGCGGGAGTACGG
ATTACAATCCTAGTCTCAAGAGCCGCGTTACCATTTCAGTGGATACTTCAAAAACCAG
TTTAGCCTGAAGCTGTCTTCTGTAACAGCTGCTGACACAGCCGTGTACTATTGCGCCAG
GAGCGGCTACAGCTATGCCCTGTTTGACCACTGGGGGCAAGGCACTCTTGTGACGGTGT
CAAGT (SEQ ID NO: 6)。

【0191】於各種具體實施例中，重鏈可變區與 SEQ ID NO：7C 之重鏈可變區序列為 80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98% 或 99% 同一性。

【0192】在一些具體實施例中，特異性結合 CD70、包含此序列之分子及呈現此分子之細胞之抗原結合分子，諸如 scFv、或抗體，包含 VL CDR1，其包括下述胺基酸序列、由下述胺基酸序列所組成、或基本上由下述胺基酸序列所組成：RASQFIGRYFN (SEQ ID NO：56)。

【0193】在一些具體實施例中，特異性結合 CD70、包含此序列之分子及呈現此分子之細胞之抗原結合分子，諸如 scFv、或抗體，包含 VL CDR2，其包括下述胺基酸序列、由下述胺基酸序列所組成、或基本上由下述胺基酸序列所組成：AESSLQS (SEQ ID NO：57)。

【0194】在一些具體實施例中，特異性結合CD70、包含此序列之分子及呈現此分子之細胞之抗原結合分子，諸如scFv、或抗體，包含VL CDR3，其包括下述胺基酸序列、由下述胺基酸序列所組成、或基本上由下述胺基酸序列所組成：QQSYSTPFT (SEQ ID NO：58)。

【0195】在一些具體實施例中，特異性結合CD70、包含此序列之分子及呈現此分子之細胞之抗原結合分子，諸如scFv、或抗體，包含重鏈VL，其包含：(a)VL CDR1，其包括下述胺基酸序列、由下述胺基酸序列所組成、或基本上由下述胺基酸序列所組成：RASQFIGRYFN (SEQ ID NO：56)；及/或(b)VL CDR2，其包括下述胺基酸序列、由下述胺基酸序列所組成、或基本上由下述胺基酸序列所組成：AESSLQS (SEQ ID NO：57)；及/或(c)VL CDR3，其包括下述胺基酸序列、由下述胺基酸序列所組成、或基本上由下述胺基酸序列所組成：QQSYSTPFT (SEQ ID NO：58)。

【0196】在一些具體實施例中，特異性結合CD70、包含此序列之分子及呈現此分子之細胞之抗體或抗原結合分子，諸如scFv，其中，抗體或抗原結合分子包含VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3，其中，VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3包含圖6及7D所呈現的VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3之胺基酸序列。

【0197】在一些具體實施例中，特異性結合CD70、包含此序列之分子及呈現此分子之細胞之抗體或抗原結合

分子，諸如 scFv，包含含有圖 7D 的胺基酸序列之輕鏈可變區序列。在一些具體實施例中，抗體或抗原結合分子包含含有 SEQ ID NO：9 之輕鏈可變區序列。

【0198】在一些具體實施例中，特異性結合 CD70、包含此序列之分子及呈現此分子之細胞之抗體或抗原結合分子，諸如 scFv，其中，抗體或抗原結合分子包含本文所述之 VL 框架區 (FR)。在特定具體實施例中，抗體或抗原結合分子包含列於圖 7D 呈現之序列 (例如，在圖 7D 的一序列中 FR 的一、二、三、或四個)、或可衍生自圖 7D 呈現之序列的胺基酸序列之 VL FR。

【0199】在一些具體實施例中，特異性結合 CD70、包含此序列之分子及呈現此分子之細胞之抗體或抗原結合分子，諸如 scFv，包含本文所揭露之輕鏈序列 (例如，在圖 7D)。在一具體實施例中，抗體或抗原結合分子包含含有下述胺基酸序列之輕鏈可變區

DIQMTQSPSSLSASVDRVTISCRASQFIGRYFNWYQQQPGKAPKVLIIYAESSLQSGVPSRFS
GSGSGTEFTLTISLQPEDFARYYCQQSYSTPFTFGQGTKVEIKR (SEQ ID NO: 9), 由下述核
酸編碼

GACATTCAAATGACGCAGTCCCCAAGTTCTCTGTCCGCTAGCGTCGGCGACCGAGTGAC
CATCAGCTGCCGAGCATCCAGTTTATCGGTAGATATTTCAATTGGTACCAGCAACAAC
CGGGCAAAGCGCCCAAGGTCCTGATCTACGCTGAGAGCAGTCTGCAATCCGGCGTACCT
AGCAGGTTCTCCGGAAGTGGCAGCGGAACCGAGTTCACCCTGACAATTAGCTCCTTGCA
GCCCAGGATTTCGCTCGCTATTACTGTCAACAGAGTTATTCAACCCCTTTTACATTCGG
ACAGGGAATAAAGTTGAAATTAAGAGG (SEQ ID NO:8)。

【0200】在各種具體實施例中，輕鏈可變區與 SEQ ID NO：9 之輕鏈可變區序列為 80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98% 或 99% 同一性。

【0201】在一些具體實施例中，特異性結合CD70、包含此序列之分子及呈現此分子之細胞之抗體或抗原結合分子，諸如scFv，包含本文所揭示之任一、二、及/或三個VH CDR序列。在一些具體實施例中，抗體或抗原結合分子包含VH CDR1、VH CDR2及VH CDR3，其分別具有本文所揭示之任一VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3的胺基酸序列。在一些具體實施例中，抗體或抗原結合分子包含本文所揭示之任一、二及/或三個VL CDR序列。在一些具體實施例中，抗體或抗原結合分子包含VL CDR1、VL CDR2及VL CDR3，其分別具有本文所揭示之任一VL CDR1、VL CDR2及VL CDR3的胺基酸序列。

【0202】在一具體實施例中，特異性結合CD70、包含此序列之分子及呈現此分子之細胞之抗體或抗原結合分子，諸如scFv，包含：(a)VH CDR1區，其包含SEQ ID NO：73之胺基酸序列；(b)VH CDR2區，其包含SEQ ID NO：74之胺基酸序列；(c)VH CDR3區，其包含SEQ ID NO：67之胺基酸序列；(d)VL CDR1區，其包含SEQ ID NO：56之胺基酸序列；(e)VL CDR2區，其包含SEQ ID NO：57之胺基酸序列；及(f)VL CDR3區，其包含SEQ ID NO：58之胺基酸序列。

【0203】在一具體實施例中，特異性結合CD70、包含此序列之分子及呈現此分子之細胞之抗體或抗原結合分子，諸如scFv，包含：(a)VH CDR1區；(b)VH CDR2區；(c)VH CDR3區；(d)VL CDR1區，包含；(e)VL CDR2區；

及(f)VL CDR3區，其中，VH及VL CDR係分別如圖7C及7D所示，及在圖6所示。

【0204】在一些具體實施例中，特異性結合CD70、包含此序列之分子及呈現此分子之細胞之抗體或抗原結合分子，諸如scFv，包含本文所揭露之重鏈可變區序列(例如，在圖7C)及本文所揭露之輕鏈可變區序列(例如，在圖7D)。

【0205】在一具體實施例中，抗體或抗原結合分子，諸如scFv，包含：(a)含有SEQ ID NO：7的胺基酸序列之重鏈可變區；及(b)含有SEQ ID NO：9的胺基酸序列之輕鏈可變區。編碼重鏈可變區與輕鏈可變區之核苷酸序列係提供於本文且分別在圖7C與7D。

【0206】在一些具體實施例中，特異性結合CD70、包含此序列之分子及呈現此分子之細胞之抗體或抗原結合分子，諸如scFv，包含本文所揭露之重鏈序列(例如，在圖7C)及本文所揭露之輕鏈序列(例如，在圖7D)。

【0207】在一具體實施例中，抗體或抗原結合分子，諸如scFv，包含：(a)含有下述胺基酸序列之重鏈可變區
 QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGDSIISGGYYWSWIRQHPGKGLEWIGYIFYSGSTDYN
 PSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARGSYALFDHWGQGTLVTVSS (SEQ
 ID NO: 7); 及(b)含有下述胺基酸序列之輕鏈可變區
 DIQMTQSPSSLSASVGDRTISCRASQFIGRYFNWYQQQPGKAPKVLIIYAESSLQSGVPSRFS
 GSGSGTEFTLTISSLQPEDFARYYCQSYSTPFTFGQGTKVEIKR (SEQ ID NO: 9)。

【0208】在一具體實施例中，抗體或抗原結合分子包含：(a)重鏈，其包含與SEQ ID NO：7之胺基酸序列為80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、

97%、98%或99%同一性之胺基酸序列；及(b)輕鏈，其包含與SEQ ID NO：9之胺基酸序列為80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性之胺基酸序列。

II.C. 選殖株6E9

【0209】在一些具體實施例中，特異性結合CD70、包含此序列之分子及呈現此分子之細胞之抗原結合分子，諸如scFv、或抗體，包含VH CDR1，其包括下述胺基酸序列、由下述胺基酸序列所組成、或基本上由下述胺基酸序列所組成：GYTFTSY (SEQ ID NO：75)。

【0210】在一些具體實施例中，特異性結合CD70、包含此序列之分子及呈現此分子之細胞之抗原結合分子，諸如scFv、或抗體，包含VH CDR2，其包括下述胺基酸序列、由下述胺基酸序列所組成、或基本上由下述胺基酸序列所組成：DPSGGS (SEQ ID NO：76)。

【0211】在一些具體實施例中，特異性結合CD70、包含此序列之分子及呈現此分子之細胞之抗原結合分子，諸如scFv、或抗體，包含VH CDR3，其包括下述胺基酸序列、由下述胺基酸序列所組成、或基本上由下述胺基酸序列所組成：DYGDYVFDY (SEQ ID NO：70)。

【0212】在一些具體實施例中，特異性結合CD70、包含此序列之分子及呈現此分子之細胞之抗原結合分子，諸如scFv、或抗體，包含重鏈VH，其包含(a)VH CDR1，

其包括下述胺基酸序列、由下述胺基酸序列所組成、或基本上由下述胺基酸序列所組成：GYTFTSY (SEQ ID NO：75)；及/或(b)VH CDR2，其包括下述胺基酸序列、由下述胺基酸序列所組成、或基本上由下述胺基酸序列所組成：DPSGGS (SEQ ID NO：76)；及/或(c)VH CDR3，其包括下述胺基酸序列、由下述胺基酸序列所組成、或基本上由下述胺基酸序列所組成：DYGDYVFDY (SEQ ID NO：70)。

【0213】在一些具體實施例中，特異性結合CD70、包含此序列之分子及呈現此分子之細胞之抗體或抗原結合分子，諸如scFv，包含VH CDR1、VH CDR2、及VH CDR3，其中，該VH CDR1、VH CDR2、及VH CDR3包含圖6及7E所呈現的VH CDR1、VH CDR2、及VH CDR3的胺基酸序列。

【0214】在一些具體實施例中，特異性結合CD70、包含此序列之分子及呈現此分子之細胞之抗體或抗原結合分子，諸如scFv，包含VH CDR1、VH CDR2、及VH CDR3，其中，該VH CDR1、VH CDR2、及VH CDR3包含圖7E呈現的抗原結合分子之VH CDR1、VH CDR2、及VH CDR3的胺基酸序列(分別為SEQ ID NO：75、76及70)。

【0215】在一些具體實施例中，特異性結合CD70、包含此序列之分子及呈現此分子之細胞之抗體或抗原結合分子，諸如scFv，包含含有圖7E的胺基酸序列之重鏈可變區序列。在一些具體實施例中，抗體或抗原結合分子包含含有SEQ ID NO：11之重鏈可變區序列。

【0216】在一些具體實施例中，特異性結合CD70、包含此序列之分子及呈現此分子之細胞之抗體或抗原結合分子，諸如scFv，包含上述所列或圖6所述之VH CDR任一的一或多個。在一些具體實施例中，抗體或抗原結合分子包含本文所述之VH框架區(FR)。在特定具體實施例中，抗體或抗原結合分子包含列於圖7E呈現之序列(例如，在圖7E的一序列中FR的一、二、三、或四個)、或可衍生自圖7E呈現之序列的VH FR。

【0217】在一些具體實施例中，特異性結合CD70、包含此序列之分子及呈現此分子之細胞之抗體或抗原結合分子，諸如scFv，包含本文所揭露之重鏈序列(例如，在圖7E)。在一具體實施例中，抗體或抗原結合分子包含含有下述胺基酸序列之重鏈可變區

QVHLVQSGAEVKKPGASVRVSKASGYTFTSYLHWVRQAPGQGLEWMGIVDPSGGSTS
YDQKFQGRFTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDVAVYYCARDYGDYVFDYWGQGLVTVSS

(SEQ ID NO: 11), 由下述核酸編碼

CAGGTACACCTGGTGCAGAGCGGGGCGGAGGTCAAGAAACCGGGCGCATCCGTACGCG
TGAGCTGCAAGGCCTCCGATACACTTTTACTTCTTACTATCTGCATTGGGTCAGGCAGG
CACCGGGTCAGGGACTGGAGTGGATGGGCATTGTGGACCCAAGCGGAGGGAGTACGTC
ATATGATCAGAAGTTTCAAGGTAGGTTTACCATGACACGGGACACGTCAACGAGTACCG
TCTACATGGAGCTCAGTAGTCTGCGGAGCGAAGACACCGCAGTCTACTACTGCGCACGC
GATTATGGAGACTATGTCTTTGACTATTGGGGGACGGGACGCTCGTGACCGTTTCAAG
C (SEQ ID NO: 10)。

【0218】在各種具體實施例中，重鏈可變區與SEQ ID NO: 7E之重鏈可變區序列為80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性。

【0219】在一些具體實施例中，特異性結合CD70、

包含此序列之分子及呈現此分子之細胞之抗原結合分子，諸如 scFv、或抗體，包含 VL CDR1，其包括下述胺基酸序列、由下述胺基酸序列所組成、或基本上由下述胺基酸序列所組成：SGSSSNIGTNTVN (SEQ ID NO：59)。

【0220】在一些具體實施例中，特異性結合 CD70、包含此序列之分子及呈現此分子之細胞之抗原結合分子，諸如 scFv、或抗體，包含 VL CDR2，其包括下述胺基酸序列、由下述胺基酸序列所組成、或基本上由下述胺基酸序列所組成：INNQRPS (SEQ ID NO：60)。

【0221】在一些具體實施例中，特異性結合 CD70、包含此序列之分子及呈現此分子之細胞之抗原結合分子，諸如 scFv、或抗體，包含 VL CDR3，其包括下述胺基酸序列、由下述胺基酸序列所組成、或基本上由下述胺基酸序列所組成：ATWDDSLNGPVV (SEQ ID NO：61)。

【0222】在一些具體實施例中，特異性結合 CD70、包含此序列之分子及呈現此分子之細胞之抗原結合分子，諸如 scFv、或抗體，包含重鏈 VL，其包含：(a)VL CDR1，其包括下述胺基酸序列、由下述胺基酸序列所組成、或基本上由下述胺基酸序列所組成：SGSSSNIGTNTVN (SEQ ID NO：59)；及/或(b)VL CDR2，其包括下述胺基酸序列、由下述胺基酸序列所組成、或基本上由下述胺基酸序列所組成：INNQRPS (SEQ ID NO：60)；及/或(c)VL CDR3，其包括下述胺基酸序列、由下述胺基酸序列所組成、或基本上由下述胺基酸序列所組成：

ATWDDSLNGPVV (SEQ ID NO : 61)。

【0223】在一些具體實施例中，特異性結合CD70、包含此序列之分子及呈現此分子之細胞之抗體或抗原結合分子，諸如scFv，其中，抗體或抗原結合分子包含VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3，其中，VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3包含圖6及7F所呈現的VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3之胺基酸序列。

【0224】在一些具體實施例中，特異性結合CD70、包含此序列之分子及呈現此分子之細胞之抗體或抗原結合分子，諸如scFv，包含含有圖7F之胺基酸序列的輕鏈可變區序列。在一些具體實施例中，抗體或抗原結合分子包含含有SEQ ID NO : 13之輕鏈可變區序列。

【0225】在一些具體實施例中，特異性結合CD70、包含此序列之分子及呈現此分子之細胞之抗體或抗原結合分子，諸如scFv，其中，抗體或抗原結合分子包含本文所述之VL框架區(FR)。在特定具體實施例中，抗體或抗原結合分子包含列於圖7F呈現之序列(例如，在圖7F的一序列中FR的一、二、三、或四個)、或可衍生自圖7F呈現之序列的胺基酸序列之VL FR。

【0226】在一些具體實施例中，特異性結合CD70、包含此序列之分子及呈現此分子之細胞之抗體或抗原結合分子，諸如scFv，包含本文所揭露之輕鏈序列(例如，在圖7F)。在一具體實施例中，抗體或抗原結合分子包含含有下述胺基酸序列之輕鏈可變區

QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGTNTVNWYQQLPGTAPQLLIYINNQRPSGVPDRF
SGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCATWDDSLNGPVVGGGTKLTVLG (SEQ ID NO: 13),
由下述核酸編碼

CAAAGCGTACTGACACAGCCCCGAGTGCATCCGGGACCCCCGGCCAAAGGGTTACAA
TCAGCTGCTCTGGCAGCTCCAGTAACATAGGTACCAACACGGTGAAGTGGTACCAGCAG
TTGCCTGGCACAGCGCCTCAGCTGCTCATCTATATCAACAATCAGCGGCCAAGTGGCGT
GCCCCGATAGATTCTCAGGCTCAAAGAGCGGAACCAGCGCTAGCTTGGCAATCAGTGGC
CTTCAATCCGAAGACGAAGCCGATTACTATTGTGCGACCTGGGACGATAGCCTGAACGG
CCCCGTCGTGGGCGGCGGGACGAACTGACAGTGTGGGC (SEQ ID NO: 12)。

【0227】在各種具體實施例中，輕鏈可變區為與 SEQ ID NO：13之輕鏈可變區序列 80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性。

【0228】在一些具體實施例中，特異性結合 CD70、包含此序列之分子及呈現此分子之細胞之抗體或抗原結合分子，諸如 scFv，包含本文所揭示之任一、二、及/或三個 VH CDR 序列。在一些具體實施例中，抗體或抗原結合分子包含 VH CDR1、VH CDR2及 VH CDR3，其分別具有本文所揭示之任一 VH CDR1、VH CDR2和 VH CDR3的胺基酸序列。在一些具體實施例中，抗體或抗原結合分子包含本文所揭示之任一、二及/或三個 VL CDR 序列。在一些具體實施例中，抗體或抗原結合分子包含 VL CDR1、VL CDR2及 VL CDR3，其分別具有本文所揭示之任一 VL CDR1、VL CDR2及 VL CDR3的胺基酸序列。

【0229】在一具體實施例中，特異性結合 CD70、包含此序列之分子及呈現此分子之細胞之抗體或抗原結合分子，諸如 scFv，包含：(a)VH CDR1區，其包含 SEQ ID NO：75之胺基酸序列；(b)VH CDR2區，其包含 SEQ ID

NO：76之胺基酸序列；(c)VH CDR3區，其包含SEQ ID NO：70之胺基酸序列；(d)VL CDR1區，其包含SEQ ID NO：59之胺基酸序列；(e)VL CDR2區，其包含SEQ ID NO：60之胺基酸序列；及(f)VL CDR3區，其包含SEQ ID NO：61之胺基酸序列。

【0230】在一具體實施例中，特異性結合CD70、包含此序列之分子及呈現此分子之細胞之抗體或抗原結合分子，諸如scFv，包含：(a)VH CDR1區；(b)VH CDR2區；(c)VH CDR3區；(d)VL CDR1區，包含；(e)VL CDR2區；及(f)VL CDR3區，其中，VH及VL CDR係分別示於圖7E及7F，及在圖6。

【0231】在一些具體實施例中，特異性結合CD70、包含此序列之分子及呈現此分子之細胞之抗體或抗原結合分子，諸如scFv，包含本文所揭露之重鏈可變區序列(例如，在圖7E)及本文所揭露之輕鏈可變區序列(例如，在圖7F)。

【0232】在一具體實施例中，抗體或抗原結合分子，諸如scFv，包含：(a)重鏈可變區，其包含SEQ ID NO：11之胺基酸序列；及(b)輕鏈可變區，其包含SEQ ID NO：13之胺基酸序列。編碼重鏈可變區及輕鏈可變區之核苷酸序列係提供於本文且分別在圖7E及7F。

【0233】在一些具體實施例中，特異性結合CD70、包含此序列之分子及呈現此分子之細胞之抗體或抗原結合分子，諸如scFv，包含本文所揭露之重鏈序列(例如，在

圖 7E)及本文所揭露之輕鏈序列(例如，在圖 7F)。

【0234】在一具體實施例中，抗體或抗原結合分子，諸如 scFv，包含：(a)重鏈可變區，其包含下述胺基酸序列 QVHLVQSGAEVKKPGASVRVSCKASGYTFTSYLHWVRQAPGQGLEWMGIVDPSGGSTS YDQKFQGRFTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDYGDYVFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 11); 及(b)輕鏈可變區，其包含下述胺基酸序列 QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGTNTVNWYQQLPGTAPQLLIYINNQRPSGVPDRF SGSKSGTSASLAISGLQSEADYYCATWDDSLNGPVVGGGTKLTVLG (SEQ ID NO: 13)。

【0235】在一具體實施例中，抗體或抗原結合分子，諸如 scFv，包含：(a)含有胺基酸序列之重鏈，胺基酸序列為與 SEQ ID NO：11之胺基酸序列 80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性；及(b)含有胺基酸序列之輕鏈，胺基酸序列為與 SEQ ID NO：13之胺基酸序列 80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性。

III. 編碼抗原結合分子之多核苷酸、嵌合抗原受體及包含此等抗原結合分子之T細胞受體

【0236】本揭露亦針對編碼特異性結合 CD70、包含此序列之分子及呈現此分子之細胞之抗體和抗原結合分子，諸如 scFv，的多核苷酸。

【0237】在一些具體實施例中，本揭露之多核苷酸編碼抗原結合分子(諸如 scFv)，其中抗原結合分子包含重鏈可變區胺基酸序列，該重鏈可變區胺基酸序列與選自由 SEQ ID NO：3、7、及11所組成群組之重鏈可變區胺基酸

序列為至少約75%、至少約85%、至少約85%、至少約90%、至少約95%、至少約96%、至少約97%、至少約98%、至少約99%、或100%同一性。

【0238】在一些具體實施例中，本揭露之多核苷酸編碼抗原結合分子(諸如scFv)，其中抗原結合分子包含輕鏈可變區胺基酸序列，該輕鏈可變區胺基酸序列與選自由SEQ ID NO：5、9及13所組成群組的輕鏈可變區胺基酸序列為至少約75%、至少約85%、至少約85%、至少約90%、至少約95%、至少約96%、至少約97%、至少約98%、至少約99%、或100%同一性。

【0239】在一些具體實施例中，多核苷酸包含選自下列所組成群組之重鏈編碼序列：SEQ ID NO：2、6及10。

【0240】在另一具體實施例中，多核苷酸包含選自下列所組成群組之輕鏈編碼序列：SEQ ID NO：4、8及12。

【0241】在另一具體實施例中，多核苷酸包含含有SEQ ID NO：2之重鏈編碼序列及含有SEQ ID NO：4之輕鏈編碼序列。

【0242】在另一具體實施例中，多核苷酸包含含有SEQ ID NO：6之重鏈編碼序列及含有SEQ ID NO：8之輕鏈編碼序列。

【0243】在另一具體實施例中，多核苷酸包含含有SEQ ID NO：10之重鏈編碼序列及含有SEQ ID NO：12之輕鏈編碼序列。

【0244】發明所屬技術領域中具有通常知識者將可理

解所揭示之多核苷酸序列的變化可能是由於遺傳密碼的簡併性。所揭示之多核苷酸序列的此等變體因而形成本揭露的一個態樣。

IV. 嵌合抗原受體及T細胞受體

【0245】本揭露亦針對嵌合抗原受體(CAR)或T細胞受體(TCR)及經工程處理之T細胞，嵌合抗原受體(CAR)或T細胞受體(TCR)包含本文中所描述之特異性結合CD70的抗原結合分子(例如scFv)，且經工程處理之T細胞包含本文中所描述之特異性結合CD70的抗原結合分子。在一些具體實施例中，本揭露之抗CD70 CAR或TCR包含特異性結合CD70之抗原結合分子。在一些具體實施例中，抗CD70 CAR或TCR進一步包括共刺激結構域、及/或胞外結構域(即，“鉸鏈”或“間隔子”區)、及/或跨膜結構域、及/或胞內(訊號傳導)結構域、及/或CD3 ζ 活化結構域。在一些具體實施例中，抗CD70 CAR或TCR包括本文揭露之特異性結合CD70(例如hCD70)之scFv抗原結合分子、共刺激結構域、胞外結構域、跨膜結構域、及CD3 ζ 活化結構域。

【0246】在一些具體實施例中，本揭露之TCR包括特異性結合CD70之抗原結合分子，且其中TCR進一步包括第四互補決定區(CDR4)。在一些具體實施例中，TCR包含特異性結合CD70之抗原結合分子及恆定區。在一些具體實施例中，恆定區係選自IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA、

IgD、IgE、及IgM之恆定區。CAR及TCR設計於下述進一步討論。

【0247】將進一步認識到在需要時，本文所述之各種結構域及區可表現在來自抗原結合分子(例如，scFv)及活化結構域之分開的鏈，以所謂的“反式”配置。因此，在一具體實施例中，活化結構域可表現在一鏈上，而抗原結合分子、及/或細胞外結構域、及/或跨膜結構域及/或共刺激結構域(視所欲的CAR或TCR構造)可表現在分開的鏈上。

【0248】如本文更完整描述，將進一步認識到N至C端、或細胞外至細胞內，本揭露的CAR組分順序可如所欲變化。抗原結合分子(scFv)將為細胞外，以與目標抗原締合，且在scFv之N端尾(在細胞膜的最遠端)可包括前導或訊號肽。對本揭露之CAR的較佳定向及排序為：視需要之前導序列(例如，CD8a之前導序列)-抗-CD70 scFv--視需要之微-連接子，諸如GSG或AAA-鉸鏈--視需要之微-連接子，諸如GSG或AAA-跨膜區(例如，CD8a跨膜區)--視需要之微-連接子，諸如GSG或AAA-共刺激區(例如，CD28T或4-1BB之次序列)--視需要之微-連接子，諸如GSG或AAA-活化結構域(例如，CD3 ζ 結構域，諸如本文提供者之一)。

【0249】對於本揭露的CAR之另一較佳定向及排序包含二個共刺激結構域且為：視需要之前導序列(例如，CD8a之前導序列)--抗-CD70 scFv--視需要之微-連接子，諸如GSG或AAA-鉸鏈--視需要之微-連接子，諸如GSG或AAA-跨膜區(例如，CD8a跨膜區)--視需要之微-連接子，

諸如 GSG 或 AAA-共刺激區 (例如，CD28T 或 4-1BB 之次序列)--共刺激區 (例如，CD28T 或 4-1BB 之次序列)--視需要之微-連接子，諸如 GSG 或 AAA-活化結構域 (例如，CD3 ζ 結構域，諸如本文提供者之一)。

【0250】以下提供 CAR 的組分之更詳細描述。

IV.A. 細胞外或“鉸鏈”結構域

【0251】在一具體實施例中，本揭露之 CAR 或 TCR 包含“細胞外”或“鉸鏈”或“間隔子”結構域或區，其術語在本文可互換使用。在另一具體實施例中，細胞外結構域為來自或衍生自 (例如，包含下述之全部或片段) CD2、CD3 δ 、CD3 ϵ 、CD3 γ 、CD4、CD7、CD8 α 、CD8 β 、CD11a (ITGAL)、CD11b (ITGAM)、CD11c (ITGAX)、CD11d (ITGAD)、CD18 (ITGB2)、CD19 (B4)、CD27 (TNFRSF7)、CD28、CD28T、CD29 (ITGB1)、CD30 (TNFRSF8)、CD40 (TNFRSF5)、CD48 (SLAMF2)、CD49a (ITGA1)、CD49d (ITGA4)、CD49f (ITGA6)、CD66a (CEACAM1)、CD66b (CEACAM8)、CD66c (CEACAM6)、CD66d (CEACAM3)、CD66e (CEACAM5)、CD69 (CLEC2)、CD79A (B-細胞抗原受體複合物-相關之 α 鏈)、CD79B (B-細胞抗原受體複合物-相關之 β 鏈)、CD84 (SLAMF5)、CD96 (Tactile)、CD100 (SEMA4D)、CD103 (ITGAE)、CD134 (OX40)、CD137 (4-1BB)、CD150 (SLAMF1)、CD158A (KIR2DL1)、CD158B1 (KIR2DL2)、

CD158B2 (KIR2DL3)、CD158C (KIR3DP1)、CD158D (KIRDL4)、CD158F1 (KIR2DL5A)、CD158F2 (KIR2DL5B)、CD158K (KIR3DL2)、CD160 (BY55)、CD162 (SELPLG)、CD226 (DNAM1)、CD229 (SLAMF3)、CD244 (SLAMF4)、CD247 (CD3- ζ)、CD258 (LIGHT)、CD268 (BAFFR)、CD270 (TNFSF14)、CD272 (BTLA)、CD276 (B7-H3)、CD279 (PD-1)、CD314 (NKG2D)、CD319 (SLAMF7)、CD335 (NK-p46)、CD336 (NK-p44)、CD337 (NK-p30)、CD352 (SLAMF6)、CD353 (SLAMF8)、CD355 (CRTAM)、CD357 (TNFRSF18)、可誘導之T細胞共刺激物(ICOS)、LFA-1 (CD11a/CD18)、NKG2C、DAP-10、ICAM-1、NKp80 (KLRF1)、IL-2R β 、IL-2R γ 、IL-7R α 、LFA-1、SLAMF9、LAT、GADS (GrpL)、SLP-76 (LCP2)、PAG1/CBP、CD83配體、Fc γ 受體、MHC第1類分子、MHC第2類分子、TNF受體蛋白質、免疫球蛋白蛋白質、細胞介質受體、整合素、活化NK細胞受體、Toll配體受體、及其片段或組合。“細胞外”或“鉸鏈”或“間隔子”結構域或區可衍生自天然或合成來源。

【0252】 在一些具體實施例中，“細胞外”或“鉸鏈”或“間隔子”結構域或區係位於抗原結合分子(例如，scFv)及跨膜結構域之間。在此定向下，鉸鏈結構域提供抗原結合分子及CAR或TCR表現於其上的細胞膜表面之間的距離。在一些具體實施例中，“細胞外”或“鉸鏈”或“間隔子”結構域或區係來自或衍生自免疫球蛋白。在一些具體實施例

中，“細胞外”或“鉸鏈”或“間隔子”結構域或區係選自 IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA、IgD、IgE、及 IgM 之鉸鏈區、或其片段。在其他具體實施例中，“細胞外”或“鉸鏈”或“間隔子”結構域或區包含、來自、或衍生自 CD8 α 之鉸鏈區。在一些具體實施例中，“細胞外”或“鉸鏈”或“間隔子”結構域或區包含、來自、或衍生自 CD28T 之鉸鏈區。在一些具體實施例中，“細胞外”或“鉸鏈”或“間隔子”結構域或區包含 CD8 α 之鉸鏈區片段或 CD28T 之鉸鏈區片段，其中，片段為小於整個鉸鏈區之任何物。在一些具體實施例中，CD8 α 鉸鏈區片段或 CD28 鉸鏈區片段包含胺基酸序列，該胺基酸序列排除在 CD8 α 鉸鏈區、或 CD28T 鉸鏈區之 N-端或 C-端、或兩者的至少 1、至少 2、至少 3、至少 4、至少 5、至少 6、至少 7、至少 8、至少 9、至少 10、至少 11、至少 12、至少 13、至少 14、至少 15、至少 16、至少 17、至少 18、至少 19、或至少 20 個胺基酸。

【0253】在一些具體實施例中，“細胞外”或“鉸鏈”或“間隔子”結構域或區包含胺基酸序列，該胺基酸序列與胺基酸序列

LDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPFLPGPSKPFWVLVVVGGVLACYLLVTVAFIIFWV (SEQ ID NO: 15) 或其片段為至少約 75%、至少約 80%、至少約 85%、至少約 90%、至少約 95%、至少約 96%、至少約 97%、至少約 98%、至少約 99%、或 100% 同一性。在一些具體實施例中，“細胞外”或“鉸鏈”或“間隔子”結構域或區包含 SEQ ID NO: 15 或其片段之胺基酸序列。

【0254】 在一些具體實施例中，“細胞外”或“鉸鏈”或“間隔子”結構域或區包含胺基酸序列，該胺基酸序列與胺基酸序列 LDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSP LFPGPSKP (SEQ ID NO: 15) 或其片段為至少約75%、至少約80%、至少約85%、至少約90%、至少約95%、至少約96%、至少約97%、至少約98%、至少約99%、或100%同一性。在一些具體實施例中，“細胞外”或“鉸鏈”或“間隔子”結構域或區包含 SEQ ID NO：83、或其片段之胺基酸序列。

【0255】 在一些具體實施例中，“細胞外”或“鉸鏈”或“間隔子”結構域或區係由與下列核苷酸序列或其片段為至少約75%、至少約80%、至少約85%、至少約90%、至少約95%、至少約96%、至少約97%、至少約98%、至少約99%、或100%同一性之核苷酸序列編碼

CTTGATAATGAAAAGTCAAACGGAACAATCATTACGTGAAGGGCAAGCACCTCTGTCC
GTCACCCTTGTTCCCTGGTCCATCCAAGCCATTCTGGGTGTTGGTCGTAGTGGGTGGAGT
CCTCGCTTGTTACTCTCTGCTCGTCACCGTGGCTTTTATAATCTTCTGGGTT (SEQ ID NO:

14)。在一些具體實施例中，“細胞外”或“鉸鏈”或“間隔子”結構域或區係由包含 SEQ ID NO：14之核苷酸序列或其片段之核苷酸序列編碼。

【0256】 在一些具體實施例中，“細胞外”或“鉸鏈”或“間隔子”結構域或區係由與下列核苷酸序列或其片段為至少約75%、至少約80%、至少約85%、至少約90%、至少約95%、至少約96%、至少約97%、至少約98%、至少約99%、或100%同一性之核苷酸序列編碼

CTTGATAATGAAAAGTCAAACGGAACAATCATTACGTGAAGGGCAAGCACCTCTGTCC
GTCACCCTTGTTCCCTGGTCCATCCAAGCCA (SEQ ID NO: 82)。在一些具體
實施例中，“細胞外”或“鉸鏈”或“間隔子”結構域或區係由
包含 SEQ ID NO：82之核苷酸序列或其片段之核苷酸序列
編碼。

【0257】在一些具體實施例中，“細胞外”或“鉸鏈”或
“間隔子”結構域或區包含與下列胺基酸序列或其片段為至
少約75%、至少約80%、至少約85%、至少約90%、至少約
95%、至少約96%、至少約97%、至少約98%、至少約
99%、或100%同一性之胺基酸序列

FVPVFLPAKPTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLA
GTCGVLLLSLVITLYCNHRN (SEQ ID NO: 17)。在一些具體實施例中，
“細胞外”或“鉸鏈”或“間隔子”結構域或區包含 SEQ ID
NO：17或其片段之胺基酸序列。

【0258】在一些具體實施例中，“細胞外”或“鉸鏈”或
“間隔子”結構域或區係由與下列核苷酸序列或其片段為至
少約75%、至少約80%、至少約85%、至少約90%、至少約
95%、至少約96%、至少約97%、至少約98%、至少約
99%、或100%同一性之核苷酸序列編碼

TTCGTGCCTGTTTTCTGCCCCGCGAAACCCACAACCTACCCCCGCCCTCGGCCCCCAACT
CCTGCACCAACTATCGCTTCCCAACCCCTGTCTCTGAGACCTGAGGCATGCCGCCCCGC
GGCAGGCGGCGCCGTGCACACTAGAGGCCTGGACTTCGCCTGCGATATTTATATCTGGG
CCCCCTTGCCGGGACATGCGGGGTACTGCTGCTGTCTCTGGTGATTACCCTCTACTGCA
ACCACAGAAAC (SEQ ID NO: 16)。在一些具體實施例中，“細胞外”
或“鉸鏈”或“間隔子”結構域或區係由包含 SEQ ID NO：16

之核苷酸序列或其片段之核苷酸序列編碼。

【0259】 在一些具體實施例中，“細胞外”或“鉸鏈”或“間隔子”結構域或區包含與下列胺基酸序列或其片段為至少約75%、至少約80%、至少約85%、至少約90%、至少約95%、至少約96%、至少約97%、至少約98%、至少約99%、或100%同一性之胺基酸序列

FVPVFLPAKPTTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACD (SEQ ID NO:

85)。在一些具體實施例中，“細胞外”或“鉸鏈”或“間隔子”結構域或區包含 SEQ ID NO：85之胺基酸序列或其片段。

【0260】 在一些具體實施例中，“細胞外”或“鉸鏈”或“間隔子”結構域或區包含與下列胺基酸序列或其片段為至少約75%、至少約80%、至少約85%、至少約90%、至少約95%、至少約96%、至少約97%、至少約98%、至少約99%、或100%同一性之胺基酸序列

TTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIY (SEQ ID NO: 93)

。在一些具體實施例中，“細胞外”或“鉸鏈”或“間隔子”結構域或區包含 SEQ ID NO：85之胺基酸序列或其片段。

【0261】 在一些具體實施例中，“細胞外”或“鉸鏈”或“間隔子”結構域或區係由與下列核苷酸序列或其片段為至少約75%、至少約80%、至少約85%、至少約90%、至少約95%、至少約96%、至少約97%、至少約98%、至少約99%、或100%同一性之核苷酸序列編碼

TTCGTGCCTGTTTTTCTGCCCCGCGAAACCCACAACCTACCCCCGCCCTCGGCCCCCAACT
CCTGCACCAACTATCGCTTCCCAACCCCTGTCTCTGAGACCTGAGGCATGCCGCCCCCGC
GGCAGGCGGCGCCGTGCACACTAGAGGCCTGGACTTCGCCTGCGAT (SEQ ID NO: 84)

。在一些具體實施例中，“細胞外”或“鉸鏈”或“間隔子”結構域或區係由包含SEQ ID NO：84之核苷酸序列或其片段之核苷酸序列編碼。

【0262】 在一些具體實施例中，CD28T結構域係衍生自人類CD28T鉸鏈區，且可包括SEQ ID NO：15。於其他具體實施例中，CD28T結構域係衍生自嚙齒動物、鼠類或靈長類(例如非人類靈長類)CD28T鉸鏈區。在一些具體實施例中，CD28T結構域係衍生自嵌合CD28T鉸鏈區。

【0263】 在一些具體實施例中，CD28T結構域係衍生自人類CD28T鉸鏈區，且可包含SEQ ID NO：83。在其他具體實施例中，CD28T結構域係衍生自嚙齒動物、鼠類、或靈長類(例如，非人類靈長類)CD28T鉸鏈區。在一些具體實施例中，CD28T結構域係衍生自嵌合CD28T鉸鏈區。

【0264】 在一些具體實施例中，CD8結構域係衍生自人類CD8鉸鏈區，且可包含SEQ ID NO：17。在其他具體實施例中，CD8結構域係衍生自嚙齒動物、鼠類、或靈長類(例如，非人類靈長類)CD8鉸鏈區。在一些具體實施例中，CD8結構域係衍生自嵌合CD8鉸鏈區。

【0265】 在一些具體實施例中，CD8結構域係衍生自人類CD8鉸鏈區，且可包含SEQ ID NO：85。在其他具體實施例中，CD8結構域係衍生自嚙齒動物、鼠類、或靈長類(例如，非人類靈長類)CD8鉸鏈區。在一些具體實施

例中，CD8結構域係衍生自嵌合CD8鉸鏈區。

【0266】在一些具體實施例中，細胞外結構域包含免疫球蛋白家族成員的一些或全部，諸如IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA、IgD、IgE、IgM、或其片段。

【0267】視需要地，短肽或多肽連接子，較佳介於2至10個胺基酸長度，可形成CAR之鉸鏈結構域與抗原結合結構域之間、或鉸鏈結構域與跨膜結構域之間的鍵聯。視需要地，短寡-或多肽連接子，較佳地介於2至10個胺基酸長度，可形成鍵聯。甘胺酸-絲胺酸雙重(GS)、甘胺酸-絲胺酸-甘胺酸三重(GSG)、或丙胺酸-丙胺酸-丙胺酸三重(AAA)提供特別適合之連接子。

IV.B. 跨膜結構域

【0268】本揭露之CAR或TCR可進一步包含跨膜結構域。跨膜結構域可設計成與鉸鏈結構域融合。類似地，其可與諸如共刺激結構域之胞內結構域融合。在一具體實施例中，可使用天然與CAR中之結構域之一聯結的跨膜結構域。例如，跨膜結構域可包含共刺激結構域之自然跨膜區(例如，CD28T或4-1BB之TM區，作為共刺激結構域)或鉸鏈區之自然跨膜結構域(例如，CD8 α 或CD28T之TM區，作為鉸鏈結構域)。

【0269】在一些情況下，跨膜結構域可經過選擇或藉由胺基酸取代進行修飾以避免該等結構域與相同或不同之表面膜蛋白的跨膜結構域結合，以使其與受體複合物之其

他成員的交互作用減至最少。跨膜結構域可衍生自天然來源或來自合成來源。當跨膜結構域衍生自天然來源時，結構域可衍生自任何膜結合蛋白質或跨膜蛋白質。在一些具體實施例中，該跨膜結構域係衍生自：CD2、CD3 δ 、CD3 ϵ 、CD3 γ 、CD4、CD7、CD8 α 、CD8 β 、CD11a (ITGAL)、CD11b (ITGAM)、CD11c (ITGAX)、CD11d (ITGAD)、CD18 (ITGB2)、CD19 (B4)、CD27 (TNFRSF7)、CD28、CD28T、CD29 (ITGB1)、CD30 (TNFRSF8)、CD40 (TNFRSF5)、CD48 (SLAMF2)、CD49a (ITGA1)、CD49d (ITGA4)、CD49f (ITGA6)、CD66a (CEACAM1)、CD66b (CEACAM8)、CD66c (CEACAM6)、CD66d (CEACAM3)、CD66e (CEACAM5)、CD69 (CLEC2)、CD79A (B-細胞抗原受體複合物-相關之 α 鏈)、CD79B (B-細胞抗原受體複合物-相關之 β 鏈)、CD84 (SLAMF5)、CD96 (Tactile)、CD100 (SEMA4D)、CD103 (ITGAE)、CD134 (OX40)、CD137 (4-1BB)、CD150 (SLAMF1)、CD158A (KIR2DL1)、CD158B1 (KIR2DL2)、CD158B2 (KIR2DL3)、CD158C (KIR3DP1)、CD158D (KIRDL4)、CD158F1 (KIR2DL5A)、CD158F2 (KIR2DL5B)、CD158K (KIR3DL2)、CD160 (BY55)、CD162 (SELPLG)、CD226 (DNAM1)、CD229 (SLAMF3)、CD244 (SLAMF4)、CD247 (CD3- ζ)、CD258 (LIGHT)、CD268 (BAFFR)、CD270 (TNFSF14)、CD272 (BTLA)、CD276 (B7-H3)、CD279 (PD-1)、CD314 (NKG2D)、CD319 (SLAMF7)、

CD335 (NK-p46)、CD336 (NK-p44)、CD337 (NK-p30)、CD352 (SLAMF6)、CD353 (SLAMF8)、CD355 (CRTAM)、CD357 (TNFRSF18)、可誘導之T細胞共刺激物 (ICOS)、LFA-1 (CD11a/CD18)、NKG2C、DAP-10、ICAM-1、NKp80 (KLRF1)、IL-2R β 、IL-2R γ 、IL-7R α 、LFA-1、SLAMF9、LAT、GADS (GrpL)、SLP-76 (LCP2)、PAG1/CBP、CD83配體、Fc γ 受體、MHC第1類分子、MHC第2類分子、TNF受體蛋白質、免疫球蛋白蛋白質、細胞介質受體、整合素、活化之NK細胞受體、Toll配體受體、及其組合。

【0270】在一些具體實施例中，跨膜結構域可包含序列，其跨越細胞膜，但延伸到細胞的細胞質及/或到細胞外空間。例如，跨膜可包含膜跨越序列，其本身可進一步包含延伸到細胞之細胞質、及/或細胞外空間之1、2、3、4、5、6、7、8、9、10或更多胺基酸。因此，跨膜結構域包含膜跨越區，又可進一步包含延伸超過膜本身的內部或外部表面之胺基酸(群)；此序列亦可視為“跨膜結構域”。

【0271】在一具體實施例中，本揭露的CAR之跨膜結構域包含CD28T跨膜結構域。在一具體實施例中，CD28T跨膜結構域包含由下述核酸序列編碼的蛋白質之跨膜部分：

```
CTTGATAATGAAAAGTCAAACGGAACAATCATTACGTGAAGGGCAAGCACCTCTGTCC
GTCACCCTTGTTCCCTGGTCCATCCAAGCCATTCTGGGTGTTGGTCGTAGTGGGTGGAGT
CCTCGCTTGTTACTCTCTGCTCGTCACCGTGGCTTTTATAATCTTCTGGGTT (SEQ ID NO:
14)。
```

【0272】例如，跨膜結構域可由包含下述核酸序列之核酸序列編碼

TTCTGGGTGTTGGTCGTAGTGGGTGGAGTCCTCGCTTGTTACTCTCTGCTCGTCACCGTG
GCTTTTATAATCTTCTGGGTT (SEQ ID NO: 18)。

【0273】在另一具體實施例中，CD28T跨膜結構域包含在下述胺基酸序列之跨膜胺基酸序列：

LDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPFLFPGPSKPFVVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWV (SEQ ID
NO: 15)。

【0274】例如，跨膜結構域可包含胺基酸序列
FWVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWV (SEQ ID NO: 19)。

【0275】在一具體實施例中，本揭露的CAR之跨膜結構域包含CD8跨膜結構域。在一具體實施例中，CD8跨膜結構域包含由下述核酸序列編碼的蛋白質之跨膜部分：

TTCGTGCCTGTTTTTCTGCCCGCGAAACCCACAACCTACCCCGCCCCTCGGCCCCCAACT
CCTGCACCAACTATCGCTTCCCAACCCCTGTCTCTGAGACCTGAGGCATGCCGCCCGC
GGCAGGCGGCGCCGTGCACACTAGAGGCCTGGACTTCGCCTGCGATATTTATATCTGGG
CCCCCTTGCCGGGACATGCGGGGTACTGCTGCTGTCTCTGGTGATTACCCTCTACTGCA
ACCACAGAAAC (SEQ ID NO: 16)。

【0276】例如，跨膜結構域可由包含下述核酸序列之核酸序列編碼

ATTTATATCTGGGCCCCCTTGCCGGGACATGCGGGGTACTGCTGCTGTCTCTGGTGATT
ACC (SEQ ID NO: 20)。

【0277】在另一具體實施例中，CD8跨膜結構域包含在下述胺基酸序列之跨膜胺基酸序列：

FVPVFLPAKPTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLA
GTCGVLLLSLVITLYCNHRN (SEQ ID NO: 17)。

【0278】例如，跨膜結構域可包含胺基酸序列

IYIWAPLAGTCGVLLLSLVIT (SEQ ID NO: 21)。

【0279】在一些具體實施例中，跨膜結構域為CD28T跨膜結構域。在一些具體實施例中，跨膜結構域包含與胺基酸序列 FWVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWV (SEQ ID NO: 19) 至少約75%、至少約80%、至少約85%、至少約90%、至少約95%、至少約96%、至少約97%、至少約98%、至少約99%或100%同一性的胺基酸序列。

【0280】在一些具體實施例中，跨膜結構域包含SEQ ID NO：19之胺基酸序列。

【0281】在一些具體實施例中，CD28T跨膜結構域係由與核苷酸序列

TTCTGGGTGTTGGTCGTAGTGGGTGGAGTCCTCGCTTGTACTCTCTGCTCGTCACCGTG
GCTTTTATAATCTTCTGGGT (SEQ ID NO: 18) 為至少約75%、至少約80%、至少約85%、至少約90%、至少約95%、至少約96%、至少約97%、至少約98%、至少約99%或100%同一性的核苷酸序列編碼。

【0282】在一些具體實施例中，跨膜結構域係由包含SEQ ID NO：18核酸序列之核酸序列編碼。

【0283】在另一具體實施例中，跨膜結構域為CD8跨膜結構域。在一些具體實施例中，跨膜結構域包含與下列胺基酸序列為至少約75%、至少約80%、至少約85%、至少約90%、至少約95%、至少約96%、至少約97%、至少約98%、至少約99%、或100%同一性之胺基酸序列：
IYIWAPLAGTCGVLLLSLVIT (SEQ ID NO: 21)。

【0284】 在一些具體實施例中，跨膜結構域包含 SEQ ID NO：21之胺基酸序列。

【0285】 在另一具體實施例中，跨膜結構域為 CD8 跨膜結構域。在一些具體實施例中，跨膜結構域包含與下列胺基酸序列為至少約 75%、至少約 80%、至少約 85%、至少約 90%、至少約 95%、至少約 96%、至少約 97%、至少約 98%、至少約 99%、或 100% 同一性之胺基酸序列：IWAPLAGTCGVLLLSLVITLYC (SEQ ID NO: 94)。

【0286】 在一些具體實施例中，跨膜結構域包含 SEQ ID NO：94之胺基酸序列。

【0287】 在一些具體實施例中，CD8跨膜結構域係由與下列核苷酸序列為至少約 75%、至少約 80%、至少約 85%、至少約 90%、至少約 95%、至少約 96%、至少約 97%、至少約 98%、至少約 99%、或 100% 同一性之核苷酸序列編碼：

ATTTATATCTGGGCCCCCTTGCCGGGACATGCGGGGTACTGCTGCTGTCTCTGGTGATT
ACC (SEQ ID NO: 20)。

【0288】 在一些具體實施例中，跨膜結構域係由包含 SEQ ID NO：20之核苷酸序列的核苷酸序列編碼。

【0289】 如本文所注意到，本揭露的 CAR 之各種結構域可視需要地包含除了本文所提供的該些序列以外的胺基酸。例如，跨膜結構域可包含延伸結構域到細胞質及/或細胞外空間的胺基酸，其可為自然發生在分子(跨膜結構域自該分子衍生出來)中。因此，在一些具體實施例中，CD8跨膜結構域進

一步包含連續胺基酸序列 LYCNHRN (SEQ ID NO: 87) ，由下述核酸序列編碼 CTCTACTGCAACCACAGAAAC (SEQ ID NO: 86) ，且延伸跨膜結構域到細胞質或細胞內空間。

【0290】視需要地，短肽或多肽連接子，特別是介於2至10個胺基酸長度，可形成CAR之跨膜結構域及近端細胞質訊號傳導結構域之間的鍵聯，諸如共刺激或活化結構域，或到抗原結合分子(例如，抗-CD70 scFv)。視需要地，短寡-或多肽連接子，特別是介於2至10個胺基酸長度，可形成鍵聯。甘胺酸-絲胺酸雙重(GS)、甘胺酸-絲胺酸-甘胺酸三重(GSG)、或丙胺酸-丙胺酸-丙胺酸三重(AAA)提供特別適合的連接子。

IV.C. 共刺激結構域

【0291】在一些具體實施例中，本揭露包含CAR，其中，CAR包含特異性結合CD70之抗原結合分子(本文提供之一或多個抗原結合分子，在圖中或在所附之序列表表中)，且其中，CAR進一步包含共刺激結構域。在一些具體實施例中，共刺激結構域係位於抗原結合分子(例如，scFv)，及活化結構域之間。在一些具體實施例中，共刺激結構域除了細胞內訊號傳導結構域之外可以，但不需要，包含細胞外結構域、及/或跨膜結構域。在一些具體實施例中，共刺激結構域可包含跨膜結構域及細胞內訊號傳導結構域。在一些具體實施例中，共刺激結構域可包含細胞外結構域及跨膜結構域。在一些具體實施例中，共刺

激結構域可包含細胞內訊號傳導結構域。本揭露之CAR、TCR或經工程處理之T細胞可包含一、二或三個共刺激結構域，其可串聯配置或側面配置於CAR的一或多個其他組分。

【0292】本文揭露之CAR、TCR及經工程處理之T細胞的共刺激結構域可提供訊號傳導到活化結構域，該結構域之後活化至少一種免疫細胞之正常的效應子功能。T細胞之效應子功能可為，例如細胞溶解活性或輔助子活性，包括分泌細胞介質。

【0293】在一些具體實施例中，適合的共刺激結構域包括(即，包含)，但不限於CD2、CD3 δ 、CD3 ϵ 、CD3 γ 、CD4、CD7、CD8 α 、CD8 β 、CD11a (ITGAL)、CD11b (ITGAM)、CD11c (ITGAX)、CD11d (ITGAD)、CD18 (ITGB2)、CD19 (B4)、CD27 (TNFRSF7)、CD28、CD28T、CD29 (ITGB1)、CD30 (TNFRSF8)、CD40 (TNFRSF5)、CD48 (SLAMF2)、CD49a (ITGA1)、CD49d (ITGA4)、CD49f (ITGA6)、CD66a (CEACAM1)、CD66b (CEACAM8)、CD66c (CEACAM6)、CD66d (CEACAM3)、CD66e (CEACAM5)、CD69 (CLEC2)、CD79A (B-細胞抗原受體複合物-相關之 α 鏈)、CD79B (B-細胞抗原受體複合物-相關之 β 鏈)、CD84 (SLAMF5)、CD96 (Tactile)、CD100 (SEMA4D)、CD103 (ITGAE)、CD134 (OX40)、CD137 (4-1BB)、CD150 (SLAMF1)、CD158A (KIR2DL1)、CD158B1 (KIR2DL2)、CD158B2 (KIR2DL3)、CD158C

(KIR3DP1)、CD158D (KIRDL4)、CD158F1 (KIR2DL5A)、CD158F2 (KIR2DL5B)、CD158K (KIR3DL2)、CD160 (BY55)、CD162 (SELPLG)、CD226 (DNAM1)、CD229 (SLAMF3)、CD244 (SLAMF4)、CD247 (CD3- ζ)、CD258 (LIGHT)、CD268 (BAFFR)、CD270 (TNFSF14)、CD272 (BTLA)、CD276 (B7-H3)、CD279 (PD-1)、CD314 (NKG2D)、CD319 (SLAMF7)、CD335 (NK-p46)、CD336 (NK-p44)、CD337 (NK-p30)、CD352 (SLAMF6)、CD353 (SLAMF8)、CD355 (CRTAM)、CD357 (TNFRSF18)、可誘導之T細胞共刺激物 (ICOS)、LFA-1 (CD11a/CD18)、NKG2C、DAP-10、ICAM-1、NKp80 (KLRP1)、IL-2R β 、IL-2R γ 、IL-7R α 、LFA-1、SLAMF9、LAT、GADS (GrpL)、SLP-76 (LCP2)、PAG1/CBP、CD83配體、Fc γ 受體、MHC第1類分子、MHC第2類分子、TNF受體蛋白質、免疫球蛋白蛋白質、細胞介質受體、整合素、活化之NK細胞受體、Toll配體受體、及其片段或組合。

【0294】編碼共刺激結構域的核苷酸序列實例列於 SEQ ID NO. 22：

AGATCCAAAAGAAGCCGCCTGCTCCATAGCGATTACATGAATATGACTCCACGCCGCCC
TGGCCCCACAAGGAAACACTACCAGCCTTACGCACCACCTAGAGATTTCGCTGCCTATC
GGAGC。

【0295】在一具體實施例中，編碼共刺激訊號傳導結構域之多核苷酸包含與

AGATCCAAAAGAAGCCGCCTGCTCCATAGCGATTACATGAATATGACTCCACGCCGCCC
TGGCCCCACAAGGAAACACTACCAGCCTTACGCACCACCTAGAGATTTCGCTGCCTATC

GGAGC (SEQ ID NO: 22)。之核苷酸序列至少約 60%、至少約 65%、至少約 70%、至少約 75%、至少約 80%、至少約 85%、至少約 90%、至少約 95%、至少約 96%、至少約 97%、至少約 98%、至少約 99%或約 100%同一性的核苷酸序列。

【0296】共刺激訊號傳導結構域之實例為

RSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYPYAPPRDFAAYRS (SEQ ID NO. 23)。

【0297】在一些具體實施例中，在共刺激結構域內之胞內信號傳導結構域包含與

RSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYPYAPPRDFAAYRS (SEQ ID NO: 23)。

至少約 80%、至少約 85%、至少約 90%、至少約 95%、至少約 96%、約 97%、至少約 98%、至少約 99%或約 100%同一性的胺基酸序列。

【0298】編碼細胞內訊號傳導結構域的核苷酸序列之另一實例為

CGCTTTTCCGTCGTTAAGCGGGGAGAAAAAAGCTGCTGTACATTTTCAAACAGCCGTT
TATGAGGCCCGTCCAAACGACTCAGGAAGAAGACGGCTGCTCCTGCCGCTTTCCTGAGG
AGGAGGAGGGCGGGTGC GA ACTG (SEQ ID NO. 24)。

【0299】在一具體實施例中，編碼共刺激訊號傳導結構域之多核苷酸包含與下列核苷酸序列至少約 60%、至少約 65%、至少約 70%、至少約 75%、至少約 80%、至少約 85%、至少約 90%、至少約 95%、至少約 96%、至少約 97%、至少約 98%、至少約 99%、或約 100%同一性之核苷酸序列

CGCTTTTCCGTCGTTAAGCGGGGGAGAAAAAGCTGCTGTACATTTTCAAACAGCCGTT
TATGAGGCCGGTCCAAACGACTCAGGAAGAAGACGGCTGCTCCTGCCGCTTTCCTGAGG
AGGAGGAGGGCGGGTGCGAACTG (SEQ ID NO: 24)。

【0300】細胞內訊號傳導結構域之另一實例係列於
SEQ ID NO.25：

RFSVVKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCEL。

【0301】在一些具體實施例中，細胞內訊號傳導結構域包含與下列之胺基酸序列至少約80%、至少約85%、至少約90%、至少約95%、至少約96%、至少約97%、至少約98%、至少約99%、或約100%同一性之胺基酸序列

RFSVVKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCEL (SEQ ID NO: 25)。

【0302】本揭露的CAR共刺激訊號傳導序列可以隨機或特定順序直接連接到另一共刺激結構域、到活化結構域、到跨膜結構域、或其他CAR的組分。視需要地，短寡-或多肽連接子，特別是介於2至10個胺基酸長度，可形成鍵聯。甘胺酸-絲胺酸雙重(GS)、甘胺酸-絲胺酸-甘胺酸三重(GSG)、或丙胺酸-丙胺酸-丙胺酸三重(AAA)提供特別適合的连接子。

【0303】進一步注意到多共刺激結構域可併到本揭露之CAR或TCR中。例如，CD28T共刺激結構域與4-1BB共刺激結構域兩者可併到本揭露之CAR或TCR且憑藉CAR或TCR之抗原結合組分，仍可針對CD70及表現CD70在其表面的細胞。

IV.D 活化結構域

【0304】在一些具體實施例中，用於本揭露之經工程處理之T細胞的胞內結構域包括協同作用以在抗原/受體接合後起始訊號轉導之T細胞受體(TCR)和共受體之細胞質序列，以及這些序列之任何衍生物或變體及具有相同功能能力之任何合成序列。CD3為天然T細胞上之T細胞受體的元素且已被證明為CAR中之重要的胞內活化元素。在一具體實施例中，活化結構域為CD3，例如CD3 ζ ，其核苷酸序列列於SEQ ID NO：26：

```
AGGGTGAAGTTTTCCAGATCTGCAGATGCACCAGCGTATCAGCAGGGCCAGAACCAAC
TGTATAACGAGCTCAACCTGGGACGCAGGGAAGAGTATGACGTTTTGGACAAGCGCAG
AGGACGGGACCCTGAGATGGGTGGCAAACCAAGACGAAAAAACCCCCAGGAGGGTCT
CTATAATGAGCTGCAGAAGGATAAGATGGCTGAAGCCTATTCTGAAATAGGCATGAAA
GGAGAGCGGAGAAGGGGAAAAGGGCACGACGGTTTGTACCAGGGACTCAGCACTGCTA
CGAAGGATACTTATGACGCTCTCCACATGCAAGCCCTGCCACCTAGG。
```

【0305】在一些具體實施例中，編碼活化結構域之多核苷酸包含與

```
AGGGTGAAGTTTTCCAGATCTGCAGATGCACCAGCGTATCAGCAGGGCCAGAACCAAC
TGTATAACGAGCTCAACCTGGGACGCAGGGAAGAGTATGACGTTTTGGACAAGCGCAG
AGGACGGGACCCTGAGATGGGTGGCAAACCAAGACGAAAAAACCCCCAGGAGGGTCT
CTATAATGAGCTGCAGAAGGATAAGATGGCTGAAGCCTATTCTGAAATAGGCATGAAA
GGAGAGCGGAGAAGGGGAAAAGGGCACGACGGTTTGTACCAGGGACTCAGCACTGCTA
CGAAGGATACTTATGACGCTCTCCACATGCAAGCCCTGCCACCTAGG (SEQ ID NO: 26)
```

之核苷酸序列至少約60%、至少約65%、至少約70%、至少約75%、至少約80%、至少約85%、至少約90%、至少約95%、至少約96%、至少約97%、至少約98%、至少約99%或約100%同一性的核苷酸序列。

【0306】胞內CD3 ζ 之對應胺基酸為

RVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPPEMGGKPRRKNPQEGLY
NELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR (SEQ ID
NO: 27)。

【0307】在一些具體實施例中，活化結構域包含與
RVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPPEMGGKPRRKNPQEGLY
NELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR (SEQ ID
NO: 27)之胺基酸序列至少約70%、至少約75%、至少約
80%、至少約85%、至少約90%、至少約95%、至少約
96%、至少約97%、至少約98%、至少約99%或約100%同
一性的胺基酸序列。

【0308】在一些具體實施例中，活化結構域包含與
RVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPPEMGGKPRRKNPQEGLY
NELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR (SEQ ID
NO: 92)的胺基酸序列至少約70%、至少約75%、至少約
80%、至少約85%、至少約90%、至少約95%、至少約
96%、至少約97%、至少約98%、至少約99%或約100%同
一性的胺基酸序列。

IV.E. 前導肽

【0309】在一些具體實施例中，本揭露之多核苷酸編碼CAR或TCR，其中CAR或TCR包含特異性結合CD70之抗原結合分子且其中該CAR或TCR進一步包含前導肽(本文中亦稱為“訊號肽”或“訊號序列”)。視需要包括訊號序列在本揭露之CAR或TCR。若前導序列包括在本揭露之CAR或TCR，其可表現在CAR或TCR之N端。因此，視哪一個結構域位於CAR或TCR之N端，前導序列可與本揭露之CAR

或TCR的抗原結合分子之VH或VL組分締合。

【0310】若欲包括前導序列，則此前導序列可被合成或其可衍生自天然存在的分子。例如，CD8之天然存在的21殘基前導序列(見例如，Littman等人，(1985) *Cell* 40:237-46)可用作為所揭露之CAR及TCR構築體中的前導序列。

【0311】因此，在一些具體實施例中，前導肽包含與胺基酸序列MALPVTALLLPLALLLHAARP (SEQ ID NO: 28)至少約75%、至少約80%、至少約85%、至少約90%、至少約95%、至少約96%、至少約97%、至少約98%、至少約99%或100%同一性的胺基酸序列。

【0312】在一些具體實施例中，訊號肽包含SEQ ID NO: 28之胺基酸序列。在一些具體實施例中，前導肽係由與下述至少約60%、至少約65%、至少約70%、至少約75%、至少約80%、至少約85%、至少約90%、至少約95%、至少約96%、至少約97%、至少約98%、至少約99%、或約100%同一性之核苷酸序列編碼

ATGGCACTCCCCGTAAGTCTGCTGCTGCTGCCGTTGGCATTGCTCCTGCACGCCGCACGC
(SEQ ID NO: 95)。

【0313】在一些具體實施例中，本揭露之多核苷酸編碼CAR，其中CAR包含前導肽(P)、抗原結合分子(諸如與人類CD70聯結之scFv) (B)、鉸鏈結構域(H)、跨膜結構域(T)、一或多個共刺激區(C)、及活化結構域(A)，其中CAR係根據下列配置：P-B-H-T-C-A。在一些具體實施例中，

CAR的組分視需要通過連接子序列(諸如AAA或GSG)連接。在一些具體實施例中，抗原結合分子包含VH及VL，其中CAR係根據下列配置：P-VH-VL-H-T-C-A或P-VL-VH-H-T-C-A。在一些具體實施例中，VH和VL係藉由連接子(L)(諸如SEQ ID NO：80或81)連接，其中CAR從N-端至C-端係根據下列配置：P-VH-L-VL-H-T-C-A或P-VH-L-VL-H-T-C-A。

【0314】在一些具體實施例中，本揭露之多核苷酸編碼CAR，其中CAR包含與示於圖8A至8L及於表2中之胺基酸序列至少約75%、至少約85%、至少約85%、至少約90%、至少約95%、至少約96%、至少約97%、至少約98%、至少約99%或100%同一性的胺基酸序列。在一些具體實施例中，本揭露之多核苷酸編碼CAR，其中CAR包含示於圖8A至8L及於表2中之胺基酸序列。

【 0315 】

表 2. 實例CAR序列

抗 - CD70 CAR		SEQ ID NO:		SEQ ID NO:
8G1.1_C2 8T_28z	ATGGCACTCCCGTAACTGCTCTGCTGCTGCCGTTGG CATTGCTCCTGCACGCCGCACGCCCGCAAGAGCAGCT GGTTGAGTCTGGGGCGGGCGTCCGTCACCCGGCCGG AGTCTGAGGTTGTCCTGCGCTGCAAGCGGATTTACAT TTTCATCTTACGGCATGCACTGGGTTAGGCAGGCTCC TGGAAAAGGGCTGGAGTGGGTCGCGGTGACTTGGTAC GACGGCTCCAATAAGTATTATGGGGATTCCGTGAAAAG GTCGATTCACAATTAGCAGGGATAACTCCTGAAAACAC ACTGTATCTCCAAATGAACTCCTTGAGGGCCGAGGAC ACGGCCGTCTATTATTGTGCAAGAGACCTCCTCCGGG GCGTAAAGGGATATGCTATGGACGTGTGGGGTCAGGG GACCACAGTTACTGTCTAGTTGAGTGGCGGTGGCAGT GGCGCGGGGAAGTGGAGGCGGGGGCTCTGAAATC GTTCTCACTCAGTCTCCGGGCACACTGTCCCTCAGCC CCGGAGAGCGAGCCACTTTGAGCTGCCGGCCAGCCA GTCACCTTAGACGCATTTATTTGGCTGGTATCAGCAG AAACCAGGCCAGGCGCCAGGCTGTGATATACGATG TGTTCGATAGGGCCAGGGTATCCCGATAGGTTCTC TGGCGGGGGTCCGGGACTGACTTCACTTCACTATA TCACGACTCGAGCCGAAGACTTCGCGAGTTTATTATT GCCAGCAGTACTCCGACTCCCACTTCACTTCCGGCC TGGTACCAAAGTGGATATTAACGGGGCGCTGCCCTT GATAATGAAAAGTCAAACGGAAACAATCATTACGTGA AGGGCAAGCACCTCTGTCCGTACCCCTTGTTCCTGG TCCATCCAAGCCATTCTGGGTGTTGGTCGTAGTGGGT GGAGTCTCGCTTGTACTCTCTGCTCGTCACCGTG GCTTTTATAATCTTCTGGGTTAGATCCAAAAGAAGCC GCCTGCTCCATAGCGATTACATGAATATGACTCCACG CCGCCCTGGCCCCACAAGGAAACACTACCAGCCTTAC GCACCACCTAGAGATTTGCTGCTTATCGGAGCAGGG TGAAGTTTTCCAGATCTGCAGATGCACCAGCGTATCA GCAGGGCCAGAACCAACTGTATAACGAGCTCAACCTG GGACGCAGGGAAGAGTATGACGTTTTGGACAAGCGCA GAGGACGGGACCCTGAGATGGGTGGCAAACCAAGACG AAAAAACCCCGAGGAGGTTCTCTATAATGAGCTGCAG AAGGATAAGATGGCTGAAGCCTATCTGAAATAGGCA TGAAAGGAGAGCGGAGAAGGGGAAAAGGGCAGCAGG TTTGTACCAGGACTCAGCACTGCTACGAAGGATACT TATGACGCTCTCCACATGCAAGCCCTGCCACCTAGG	29	MALPVTALLLPLALLLHAARPQEQ LVESGGGVVQPGRSLRLSACAASGF TFSSYGMHWVRQAPGKLEWVAVT WYDGSNKYYGDSVKGRFTISRDN KNTLYLQMNLSRAEDTAVYYCARD LLRGVKGYAMDVWQGTTVTVSSG GGGSGGGSGGGSEIVLTQSPGT LSLSPGERATLSCRASQSLRRIYL AWYQQKPGQAPRLLIYDVFDRATG IPDRFSGGGSGTDFTLTISRLEPE DFAVYYCQYSDSPFTFGPGTKVD IKRAAALDNEKSNGTIIVKVKHL CPSPLFPGPSKPFVWLVVVGVL CYSLLVTVAFIIFWVRSKRSLRH SDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPP RDFAAAYRSRVKFSRSADAPAYQQG QNQLYNELNLGRREEYDVLDRRG RDPFEMGGKPRKPNQEGLYNELQK DKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHG LYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	30
8G1.1_C2 8T_4Bz	ATGGCACTCCCGTAACTGCTCTGCTGCTGCCGTTGG CATTGCTCCTGCACGCCGCACGCCCGCAAGAGCAGCT GGTTGAGTCTGGGGCGGGCGTCCGTCACCCGGCCGG AGTCTGAGGTTGTCCTGCGCTGCAAGCGGATTTACAT TTTCATCTTACGGCATGCACTGGGTTAGGCAGGCTCC TGGAAAAGGGCTGGAGTGGGTCGCGGTGACTTGGTAC GACGGCTCCAATAAGTATTATGGGGATTCCGTGAAAAG GTCGATTCACAATTAGCAGGGATAACTCCTGAAAACAC ACTGTATCTCCAAATGAACTCCTTGAGGGCCGAGGAC	31	MALPVTALLLPLALLLHAARPQEQ LVESGGGVVQPGRSLRLSACAASGF TFSSYGMHWVRQAPGKLEWVAVT WYDGSNKYYGDSVKGRFTISRDN KNTLYLQMNLSRAEDTAVYYCARD LLRGVKGYAMDVWQGTTVTVSSG GGGSGGGSGGGSEIVLTQSPGT LSLSPGERATLSCRASQSLRRIYL AWYQQKPGQAPRLLIYDVFDRATG	32

	<p>ACGGCCGTCTATTATTGTGCAAGAGACCTCCTCCGGG GCGTAAAGGGATATGCTATGGACGTGTGGGGTCAGGG GACCACAGTTACTGTCAAGTTCAGGTGGCGGTGGCAGT GGCGGGGGGGAAGTGGAGGCGGGGCTCTGAAATC GTTCTCACTCAGTCTCCGGGCACACTGTCCCTCAGCC CCGGAGAGCGAGCCACTTTGAGCTGCCGGCCAGCCA GTCACTTAGACGCATTTATTTGGCCTGGTATCAGCAG AAACCAGGCCAGGCGCCAGGCTGTGATATACGATG TGTTTCGATAGGGCCACGGGTATCCCGATAGGTTCTC TGGCGGGGGTCCGGGACTGACTTACCCTCACTATA TCACGACTCGAGCCCGAAGACTTCGAGTTTATTATT GCCAGCAGTACTCCGACTCCCACTTACCTTCGGCCC TGGTACCAAAGTGGATATTAACGGGCGCTGCCCTT GATAATGAAAAGTCAAACGGAACAATCATTTCAGTGA AGGGCAAGCACCTCTGTCCGTACCCTTGTTCCTGG TCCATCCAAGCCATTCTGGGTGTTGGTCGTAGTGGGT GGAGTCTCGCTTGTACTCTCTGCTCGTCACCGTG GCTTTTATAATCTTCTGGGTTCCGCTTTTCCGTCGTTA AGCGGGGGGAGAAAAAGCTGCTGTACATTTTCAAACA GCCGTTTATGAGGCGGTCCAAACGACTCAGGAAGAA GACGGCTGCTCCTGCCGCTTTCCCTGAGGAGGAGGAGG GCGGGTGCGAAGTGGGGTGAAGTTTTCCAGATCTGC AGATGCACCAGCGTATCAGCAGGGCCAGAACCACTG TATAACGAGCTCAACCTGGGACGCGAGGAAGATATG ACGTTTTGGACAAGCGCAGAGGACGGGACCCTGAGAT GGGTGGCAAACCAAGACGAAAAACCCCCAGGAGGGT CTCTATAATGAGCTGCAGAAGGATAAGATGGCTGAAG CCTATTCTGAAATAGGCATGAAAGGAGAGCGGAGAAG GGGAAAAGGGCACGACGGTTTTGTACCAGGACTCAGC ACTGCTACGAAGGATACTTATGACGCTCTCCACATG CAAGCCCTGCCACCTAGG</p>		<p>IPDRFSGGGSGTDFTLTISRLEPE DFAVYYCQQYSDSPFTFGPGTKVD IKRAAALDNEKSNGTI IHVKGKHL CPSPLFPGPSKPFWLVVVGGVLA CYLLVTVAFIIFWVRFVSVKRGR KKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGC SCRFPPEEEGGCELRVKFSRSADA PAYQQQNQLYNELNLGRREYDV LDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEG LYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRR GKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHM QALPPR</p>	
<p>8G1.1_C8 K_28z</p>	<p>ATGGCACTCCCGTAACTGCTCTGCTGCTGCCGTTGG CATTGCTCCTGCACGCCGACGCCGCAAGAGCAGCT GGTTGAGTCTGGGGGCGGCGTCTCCAACCCGGCCGG AGTCTGAGGTTGTCTGCGCTGCAAGCGGATTTACAT TTTCATCTTACGGCATGCACTGGGTTAGGCAGGCTCC TGGAAAAGGGCTGGAGTGGGTCCGCGGTGACTTGGTAC GACGGCTCCAATAAGTATTATGGGGATTCCGTGAAAG GTCGATTACAATTAGCAGGGATAACTCCAAAAACAC ACTGTATCTCCAAATGAACTCCTTGAGGGCCGAGGAC ACGGCCGTCTATTATTGTGCAAGAGACCTCCTCCGGG GCGTAAAGGGATATGCTATGGACGTGTGGGGTCAGGG GACCACAGTTACTGTCAAGTTCAGGTGGCGGTGGCAGT GGCGGGGGGGAAGTGGAGGCGGGGCTCTGAAATC GTTCTCACTCAGTCTCCGGGCACACTGTCCCTCAGCC CCGGAGAGCGAGCCACTTTGAGCTGCCGGCCAGCCA GTCACCTTAGACGCATTTATTTGGCCTGGTATCAGCAG AAACCAGGCCAGGCGCCAGGCTGTGATATACGATG TGTTTCGATAGGGCCAGGGTATCCCGATAGGTTCTC TGGCGGGGGTCCGGGACTGACTTACCCTCACTATA TCACGACTCGAGCCCGAAGACTTCGAGTTTATTATT GCCAGCAGTACTCCGACTCCCACTTACCTTCGGCCC TGGTACCAAAGTGGATATTAACGGGCGCTGCCCTT GTGCCTGTTTTCTGCCCGGAAACCCACAACCTACC CCGCCCTCGGCCCAACTCCTGCACCAACTATCG</p>	<p>33</p>	<p>MALPVTALLLPLALLLHAARPQEQ LVESGGGVVQPGSLRLSCLASAGF TFSSYGMHWRQAPGKLEWVAVT WYDGSNKYYGDSVKGRFTISRDN KNTLYLQMNLSLRAEDTAVYYCARD LLRGVKGAMDVWVGQTTVTVSSG GGGSGGGSGGGSEIVLTQSPGT LSLSPGERATLSCRASQSLRRIYL AWYQQKPGQAPRLLIYDVFDRATG IPDRFSGGGSGTDFTLTISRLEPE DFAVYYCQQYSDSPFTFGPGTKVD IKRAAFVVPVFLPAKPTTTPAPRP PTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAG GAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTC GVLLLSLVIITLYCNHRNRSKRSL LHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYA PPRDFAAYSRVKFSRSADAPAYQ QQQNQLYNELNLGRREYDVLDR RGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNEL QKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGH DGLYQGLSTATKDTYDALHMALP PR</p>	<p>34</p>

	<p>ACGGCCGCTATTATGTGCAAGAGACCTCCTCCGGG GCGTAAAGGGATATGCTATGGACGTGTGGGGTCAGGG GACCACAGTTACTGTAGTTCAGGTGGCGGTGGCAGT GGCGCGGGGGAAGTGGAGGCGGGGGCTCTGAAATC GTTCTCACTCAGTCTCCGGGCACACTGTCCCTCAGCC CCGGAGAGCGAGCCACTTTGAGCTGCCGGCCAGCCA GTCACCTAGACGCATTTATTTGGCCTGGTATCAGCAG AAACCAGGCCAGGCGCCAGGCTGCTGATATACGATG TGTTTCGATAGGGCCACGGGTATCCCCGATAGGTTCTC TGGCGGGGGTCCGGGACTGACTTCACCTCACTATA TCACGACTCGAGCCCAGAACTTCGCAGTTTATTATT GCCAGCAGTACTCCGACTCCCATTACCTTCGGCCC TGGTACCAAAGTGGATATTAACGGGGCCGCTGCCCTT GATAATGAAAAGTCAAACGGAACAATCATTACGTGA AGGGCAAGCACCTCTGTCGGTACCCTTGTTCCTGG TCCATCCAAGCCATTCTGGGTGTGGTCTAGTGGGT GGAGTCCCTCGCTTGTACTCTCTGCTCGTCACCGTG GCTTTTATAATCTTCTGGGTTCGCTTTTCCGTCGTTA AGCGGGGAGAAAAAGCTGCTGTACATTTTCAAACA GCCGTTTATGAGGCCGGTCCAAACGACTCAGGAAGAA GACGGCTGCTCCTGCCGCTTTCCTGAGGAGGAGGAGG GCGGGTGGAACTGAGGTTGAAGTTTTCCAGATCTGC AGATGCACCAGCGTATCAGCAGGGCCAGAACCACCTG TATAACGAGCTCAACCTGGGACGCAGGGAAGAGTATG ACGTTTTGGACAAGCGCAGAGGACGGGACCCTGAGAT GGGTGGCAAACCAAGACGAAAAACCCCAGGAGGGT CTCTATAATGAGCTGCAGAAGGATAAGATGGCTGAAG CCTATTCTGAAATAGGCATGAAAGGAGAGCGGAGAAG GGGAAAAGGGCACGACGGTTGTACCAGGACTCAGC ACTGCTACGAAGGATACTTATGACGCTCTCCACATG CAAGCCCTGCCACCTAGG</p>		<p>IPDRFSGGGSGTDFTLTISRLEPE DFAVYYCQQYSDSPFTFGPGTKVD IKRAAALDNEKSNGTI IHVKGKHL CPSPLFPGPSKPFWVLVVVGGVLA CYSLLVTVAFLI FWVRFVSVKRGR KKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGC SCRFP EEEEEGGCELRVKFSRSADA PAYQQQNQLYNELNLRREEYDV LDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGL YNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRR GKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHM QALPPR</p>	
<p>8G1.1_C8 K_28z</p>	<p>ATGGCCTCCCGTAACTGCTCTGCTGCTGCCGTTGG CATTGCTCCTGCACGCGCCGACGCCCCGAAAGCAGCT GGTTGAGTCTGGGGCGGCGTCCCAACCCGGCCGG AGTCTGAGGTTGTCTGCGCTGCAAGCGGATTTACAT TTTCATCTTACGGCATGCACTGGGTTAGGCAGGCTCC TGGAAAAGGGCTGGAGTGGGTGCGCGTGACTTGGTAC GACGGCTCCAATAAGTATTTAGGGATTCCTGAAAG GTTCGATTACAATTAGCAGGATAACTCCAAAAACAC ACTGTATCTCAAATGAACTCCTTGGGGCCGAGGAC ACGGCCGTCTATTATTGTGCAAGAGACCTCCTCCGGG GCGTAAAGGGATAATGCTATGGACGTGTGGGGTCAGGG GACCACAGTTACTGTAGTTCAGGTGGCGGTGGCAGT GGCGGGGGGGAAGTGGAGGCGGGGCTCTGAAATC GTTCTCACTCAGTCTCCGGGCACACTGTCCCTCAGCC CCGGAGAGCGAGCCACTTTGAGCTGCCGGCCAGCCA GTCACCTAGACGCATTTATTTGGCCTGGTATCAGCAG AAACCAGGCCAGGCGCCAGGCTGCTGATATACGATG TGTTTCGATAGGGCCACGGGTATCCCCGATAGGTTCTC TGGCGGGGGTCCGGGACTGACTTCACCTCACTATA TCACGACTCGAGCCCAGAACTTCGCAGTTTATTATT GCCAGCAGTACTCCGACTCCCATTACCTTCGGCCC TGGTACCAAAGTGGATATTAACGGGGCCGCTGCCCTT GTGCCTGTTTTCTGCCCGCAAACCCACAACCTACCC CCGCCCTCGGCCCAACTCCTGCACCACTATCGC</p>	<p>33</p>	<p>MALPVTALLLPLALLLHAARPQEQ LVESGGGVVQPGRSRLRSLCAASGF TFSSYGMHWVRQAPGKLEWVAVT WYDGSNKYGDVSKGRFTISRDNS KNTLYLQMNLSRAEDTAVYYCARD LLRGVKGYAMDVWVGGTQTTVTVSSG GGGSGGGSGGGSEIVLTQSPGT LSLSPGERATLSCRASQSLRRIYL AWYQQKPGQAPRLLIYDVFDRATG IPDRFSGGGSGTDFTLTISRLEPE DFAVYYCQQYSDSPFTFGPGTKVD IKRAAAFVFPVFLPAKPTTTPAPRP PTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAG GAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTC GVLLLSLVIITLYCNHRNRSKRSL LHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYA PPRDFAAYSRVKFSRSADAPAYQ QQQNQLYNELNLRREEYDVLDKR RGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNEL QKDKMAEAYSEIGMKGERRRKGH DGLYQGLSTATKDTYDALHMALP PR</p>	<p>34</p>

	GGGTCTCTATAATGAGCTGCAGAAGGATAAGATGGCT GAAGCCTATTCTGAAATAGGCATGAAAGGAGAGCGG AGAAGGGGAAAAGGGCACGACGGTTTGTACCGGGAC TCAGCACTGCTACGAAGGATACTTATGACGCTCTCCA CATGCAAGCCCTGCCACCTAGG			
1C8.1.00 1_C28T_2 8z	ATGGCACTCCCGTAAGTCTGCTGCTGCCGTTGG CATGCTCCTGCACGCCGACGCCCGCAGGTGCAGCT CCAAGAATCTGGACCGGGTCTCGTCAAGCCATCACAG ACACTGTCCCTGACCTGCACCGTCTCCGGCGACTCTA TCATTTAGGCGGGTACTATTGGTCTGGATTAGACA ACATCCGGGAAAGGGTCTTGAATGGATCGGCTATATT TTCTACAGCGGGAGTACGGATTACAATCCTAGTCTCA AGAGCCGCTTACCATTTCAGTGGATACTTCAAAAAA CCAGTTTAGCCTGAAGCTGTCTTCTGTAACAGCTGCT GACACAGCCGTGTACTATTGCGCCAGGAGCGGCTACA GCTATGCCCTGTTTACCCTGCGGGCAAGCACTCT TGTGACGGTGTCAAGTGGAGGGGGAGGATCAGGCGGC GGGGATCCGGCGCGGGGGTAGTGACATTCAAATG ACGCAGTCCCAAGTCTCTGTCGCTAGCGTCCGGC ACCGAGTGACCATCAGCTGCGGAGCATCCAGTTTAT CGGTAGATATTTCAATTGGTACCAGCAACAACCGGGC AAAGCGCCCAAGTCTGATCTACGCTGAGAGCAGTC TGCAATCCGGCGTACCTAGCAGGTTCTCCGGAAGTGG CAGCGGAACCGAGTTCACCTGACAATTAGCTCCTTG CAGCCCGAGGATTTCGCTCGCTATTACTGTCAACAGA GTATTCAACCCCTTTTACATTTCGACAGGGAACCTAA AGTTGAAATTAAGAGGGCCGCTGCCCTTGATAATGAA AAGTCAAACGGAAACAATCATTACGTTGAAGGGCAAGC ACCTCTGTCCGTACCCTTGTTCCTGGTCCATCCAA GCCATTCTGGGTGTGGTGTAGTGGTGGAGTCCCTC GCTTGTACTCTCTGCTCGTCCGTCGGCTTTTATA ATCTTCTGGGTTAGATCCAAAAGAAGCCGCTGCTCC ATAGCGATTACATGAATATGACTCCACGCCGCCCTGG CCCCACAAGGAAACACTACCAGCCTTACGCACCACCT AGAGATTCGCTGCCTATCGGAGCAGGGTGAAGTTT CCAGATCTGCAGATGCACCAGCGTATCAGCAGGGCCA GAACCAACTGTATAACGAGCTCAACCTGGGACGCAGG GAAGAGTATGACGTTTTGGACAAGCGCAGAGGACGGG ACCCTGAGATGGGTGGCAAACCAAGACGAAAAACCC CCAGGAGGGTCTCTATAATGAGCTGCAGAAGGATAAG ATGGCTGAAGCCTATTCTGAAATAGGCATGAAAGGAG AGCGGAGAAGGGGAAAAGGGCACGAGGTTTGTACCA GGGACTCAGCACTGCTACGAAGGATACTTATGACGCT CTCCACATGCAAGCCCTGCCACCTAGG	37	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQ LQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGD SIISGGYYWSWIRQHPGKLEWIG YIFYSGSTDYNPSLKSRTVTSVDT SKNQFSLKLSVTAADTAVYYCAR SGYSYALFDHWGQGLVTVSSGGG GSGGGGSGGGSDIQMTQSPSSLS ASVGDRTVTSRQSFYGRYFNWY QQQPGKAPKVLIIAESSLQSGVPS RFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFA RYCQSYSTPFTFGQGTKEIKR AAALDNEKSNGTI IHVKGKHLCP PLFPGPSKPFVVLVVVGGVLCYS LLVTVAFI I FWVRSKRSRLHSDY MNMTPRRPGPTRKHYPYAPRDF AAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNO LYNELNLGRREYDVLDRRGRDP EMGGKPRRKNPQGLYNEQLQDKM AEAYSEIGMKGERRRGKGDGLYQ GLSTATKDTYDALHMQALPPR	38
1C8.1.00 1_C28T_4 Bz	ATGGCACTCCCGTAAGTCTGCTGCTGCCGTTGG CATGCTCCTGCACGCCGACGCCCGCAGGTGCAGCT CCAAGAATCTGGACCGGGTCTCGTCAAGCCATCACAG ACACTGTCCCTGACCTGCACCGTCTCCGGCGACTCTA TCATTTAGGCGGGTACTATTGGTCTGGATTAGACA ACATCCGGGAAAGGGTCTTGAATGGATCGGCTATATT TTCTACAGCGGGAGTACGGATTACAATCCTAGTCTCA AGAGCCGCTTACCATTTCAGTGGATACTTCAAAAAA CCAGTTTAGCCTGAAGCTGTCTTCTGTAACAGCTGCT GACACAGCCGTGTACTATTGCGCCAGGAGCGGCTACA GCTATGCCCTGTTTACCCTGCGGGCAAGCACTCT	39	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQ LQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGD SIISGGYYWSWIRQHPGKLEWIG YIFYSGSTDYNPSLKSRTVTSVDT SKNQFSLKLSVTAADTAVYYCAR SGYSYALFDHWGQGLVTVSSGGG GSGGGGSGGGSDIQMTQSPSSLS ASVGDRTVTSRQSFYGRYFNWY QQQPGKAPKVLIIAESSLQSGVPS RFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFA RYCQSYSTPFTFGQGTKEIKR	40

	<p>TGTGACGGTGTCAAGTGGAGGGGGAGGATCAGGCGGC GGGGGATCCGGCGGCGGGGGTAGTGACATTCAAATG ACGCAGTCCCCAAGTTCTCTGTCGGCTAGCGTCGGCG ACCGAGTGACCATCAGCTGCCGAGCATCCAGTTTTAT CGGTAGATATTTCAATTGGTACCAGCAACAACCGGGC AAAGCGCCCAAGGTCCTGATCTACGCTGAGAGCAGTC TGCAATCCGGCGTACCTAGCAGGTTCTCCGGAAGTGG CAGCGGAACCGAGTTACCCCTGACAATTAGCTCCTTG CAGCCCGAGGATTTGCTCGCTATTACTGTCAACAGA GTTATTCAACCCCTTTTACATTCCGACAGGGAACATA AGTTGAAATTAAGAGGGCCGCTGCCCTTGATAATGAA AAGTCAAACGGAACAATCATTACCGTGAAGGGCAAGC ACCTCTGTCCGTACCCTTGTTCCCTGGTCCATCCAA GCCATTCTGGGTGTTGGTTCGTAGTGGGTGGAGTCCCT GCTTGTACTCTCTGCTCGTCACCGTGGCTTTTATAA TCTTCTGGGTTCGCTTTTCCGTCGTTAAGCGGGGGAG AAAAAAGCTGCTGTACATTTTCAAACAGCCGTTTATG AGGCCGGTCCAAACGACTCAGGAAGAAGACGGCTGCT CCTGCCGCTTTCCTGAGGAGGAGGAGGGCGGGTGGCA ACTGAGGGTGAAGTTTTCCAGATCTGCAGATGCACCA GCGTATCAGCAGGGCCAGAACCACTGTATAACGAGC TCAACCTGGGACGCAGGGAAGAGTATGACGTTTTGGA CAAGCGCAGAGGACGGACCCCTGAGATGGGTGGCAAA CCAAGACGAAAAACCCCGAGGAGGCTCTATAATG AGCTGCAGAAGGATAAGATGGCTGAAGCCTATTCTGA AATAGGCATGAAAGGAGAGCGGAGAAGGGGAAAAGGG CACGACGGTTTTGTACCAGGACTCAGCACTGCTACGA AGGATACTTATGACGCTCTCCACATGCAAGCCCTG CCACCTAGG</p>		<p>AAALDNEKSNGTI IHVKGKHLCP PLFPGPSKPFVWLVVVGGVLACYS LLVTVAFIIFWVRFVVKRGRKKL LYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCS FPEEEEGCELRVKFSRSADAPAY QQGQNQLYNELNLRREYDVL RRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNE LQKDKMAEAYSEIGMKGERRR KGDGLYQGLSTATKDTYDALHM QALPPR</p>	
<p>1C8.1.00 1_C8K_28 z</p>	<p>ATGGCACTCCCCGTAAGTCTGCTGCTGCCGTTGG CATGCTCCTGCACGCCGACGCCGAGGTGCAGCT CCAAGAATCTGGACCGGTCTCGTCAAGCCATCACAG ACACTGTCCCTGACCTGCACCGTCTCCGGCGACTCTA TCATTTCAAGCGGCTACTATTGGTCTGGATTAGACA ACATCCGGGAAAGGTTCTTGAATGGATCGGTATATT TTCTACAGCGGAGTACGGATTACAATCCTAGTCTCA AGAGCCGCTTACCATTTCAGTGGATACTTCAAAAAA CCAGTTTAGCCTGAAGCTGTCTTCTGTAACAGCTGCT GACACAGCCGTGACTATTGCGCCAGGAGCGGCTACA GCTATGCCCTGTTTACCCTGAGGGGCAAGGCACTCT TGTGACGGTGTCAAGTGGAGGGGGAGGATCAGGCGGC GGGGGATCCGGCGGCGGGGGTAGTGACATTCAAATG ACGCAGTCCCAGTTCTCTGTCGGCTAGCGTCGGCG ACCGAGTGACCATCAGCTGCCGAGCATCCAGTTTAT CGGTAGATATTTCAATTGGTACCAGCAACAACCGGGC AAAGCGCCCAAGGTCCTGATCTACGCTGAGAGCAGTC TGCAATCCGGCGTACCTAGCAGGTTCTCCGGAAGTGG CAGCGGAACCGAGTTACCCCTGACAATTAGCTCCTTG CAGCCCGAGGATTTGCTCGCTATTACTGTCAACAGA GTTATTCAACCCCTTTTACATTCCGACAGGGAACATA AGTTGAAATTAAGAGGGCCGCTGCCCTTCTGCTGCT TTTCTGCCCGGAAACCCACAACCTACCCCGCCCTC GGCCCCAACTCCTGCACCAACTATCGCTTCCCAACC CCTGTCTCTGAGACCTGAGGCATGCCGCCCGCGGCA GGCGGCGCGTGCACACTAGAGGCTGCACTTCCGC</p>	<p>41</p>	<p>MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQ LQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGD SISGGYYSWIRQHPGKLEWIG YIFYSGSTDYNPSLKSRTVTSVDT SKNQFSLKLSVTAADTAVYYCAR SGYSYALFDHWGQTLVTVSSGGG GSGGGGSGGSDIQMTQSPSSLS ASVGDRVTISCRASQFIGRYFNWY QQQPGKAPKVLIIAESSLQSGVPS RFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFA RYCQYSYSTPFTFGQGTKEIKR AAAFVPVFLPAKPTTTPAPRPPTP APTIASQPLSLRPEACRPAAGGAV HTRGLDFACDIYIWAFLAGTCGVL LLSLVITLYCNHRNRSKRSLLS DYMNMTPRRPGPTRKHYQYAPPR DFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQ NQLYNELNLRREYDVLDRRGR DPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQK DMAEAYSEIGMKGERRRKGHDGL YQGLSTATKDTYDALHMALPPR</p>	<p>42</p>

	<p>TGCGATATTTATATCTGGGCCCCCTTGCCGGGACAT GCGGGGTA CTGCTGCTGTCTCTGGTGATTACCCCTCTA CTGCAACCACAGAAACAGATCCAAAAGAAGCCGCCTG CTCCATAGCGATTACATGAATATGACTCCACGCCGCC CTGGCCCCACAAGGAAACTACCAGCCTTACGCACC ACCTAGAGATTTTCGCTGCCTATCGGAGCAGGGTGAAG TTTTCCAGATCTGCAGATGCACCAGCGTATCAGCAGG GCCAGAACC AACTGTATAACGAGCTCAACCTGGGACG CAGGGAAGAGTATGACGTTTTGGACAAGCGCAGAGGA CGGGACCTGAGATGGGTGGCAAACCAAGACGAAAAA ACCCCCAGGAGGTCTCTATAATGAGCTGCAGAAGGA TAAGATGGCTGAAGCCTATCTGAAATAGGCATGAAA GGAGAGCGGAGAAGGGGAAAAGGGCACGACGGTTTTG TACCAGGACTCAGCACTGCTACGAAGGATACTTATG ACGCTCTCCACATGCAAGCCCTGCCACCTAGG</p>			
<p>1C8.1.00 1_C8K_4B z</p>	<p>ATGGCACTCCCCGTAAGTCTGCTGCTGCTGCCGTTGG CATTGCTCCTGCACGCCGACGCCCGCAGGTGCAGCT CCAAGAATCTGGACCGGTCTCGTCAAGCCATCACAG ACACTGTCCCTGACCTGCACCGTCTCCGGCGACTCTA TCATTTAGCGCGTACTATTGGTCCCTGGATTAGACA ACATCCGGGAAAGGGTCTTGAATGGATCGGCTATATT TTCTACAGCGGGAGTACGGATTAACAATCCTAGTCTCA AGAGCCGCGTTACCATTTCACTGGATACTTCAAAAAA CCAGTTTAGCCTGAAGCTGTCTTCTGTAAACAGCTGCT GACACAGCCGTGTACTATTGCGCCAGGAGCGGCTACA GCTATGCCCTGTTTGACCACTGGGGCAAGGCACTCT TGTGACGGTGTCAAGTGGAGGGGAGGATCAGGCGGC GGGGGATCCGGCGCGGGGGTAGTGACATTCAAATG ACGCAGTCCCCAAGTTCTCTGTCCGCTAGCGTCCGGC ACCGAGTGACCATCAGCTGCCGAGCATCCAGTTTAT CGGTAGATATTTCAATTGGTACCAGCAACAACCGGGC AAAGCGCCCAAGGTCTGATCTACGCTGAGAGCAGTC TGCAATCCGGCTACCTAGCAGTTCTCCGGAAGTGG CAGCGGAACCGAGTTCACCCGTACAATTAGCTCCTTG CAGCCCCGAGGATTTTCGCTGCTATTACTGTCAACAGA GTTATTTCAACCCCTTTTACATTCGGACAGGGAACATA AGTTGAAATTAAGAGGGCGCTGCCTTCGTGCCTGTT TTTCTGCCCGCAAACCCACAACCTACCCCGCCCTC GGCCCCCAACTCCTGCACCAACTATCGCTTCCAACC CCTGTCTCTGAGACCTGAGGCATGCCGCCCGCGGCA GGCGGCGCGTGACACTAGAGGCTTGACTTCGCC TGCGATATTTATATCTGGGCCCCCTTGCCGGGACAT GCGGGGTA CTGCTGCTGTCTCTGGTGATTACCCCTCTA CTGCAACCACAGAAACCGCTTTTCCGTCGTTAAGCGG GGGAGAAAAAGCTGCTGTACATTTTCAAACAGCCGT TTATGAGGCCGCTCAAACGACTCAGGAAGAAGACGG CTGCTCCTGCCGCTTTCTGAGGAGGAGGAGGGCGGG TGCGAACTGAGGGTGAAGTTTTCCAGATCTGCAGATG CACCAGCGTATCAGCAGGGCCAGAACCAACTGTATAA CGAGCTCAACCTGGGACGCAGGGAAGAGTATGACGTT TTGGACAAGCGCAGAGGACGGGACCTGAGATGGGTG GCAAACCAAGACGAAAAACCCCGAGGAGGTCTCTA TAATGAGCTGCAGAAGGATAAGATGGCTGAAGCCTAT TCTGAAATAGGCATGAAAGGAGAGCGGAGAAGGGGA AAAGGGCACGCGTTTTGTACCAGGACTCAGCACTG</p>	<p>43</p>	<p>MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQ LQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGD SIIISGGYYWVIRQHPKQLEWIG YIFYSGSTDYNPSLKSRTTISVDT SKNQFSLKLSVTAADTAVYCAR SGYSYALFDHWGQGLVTVSSGGG GSGGGSGGGSDIQMTQSPSSL ASVGDVRTISCRASQFIGRYFNWY QQQPKAPKVLIIYAESSLQSGVPS RFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFA RYYCQSYSTPFTFGQGTKEIKR AAAFVFPVFLPAKPTTTPAPRPPTP APTIASQPLSLRPEACRPAAGGAV HTRGLDFACDIYIWAFLAGTCGVL LLSLVITLYCNHRNRFVSVKRGK KLLYIFKQPFMRPVQTTQBEDGCS CRFP EEEEGCELVKFSRSADAP AYQQQNQLYNELNLRREEDVLY DKRRGRDPEMGGKPRKKNPQEGLY NELQDKMAEAYSEIGMKGERRRG KGHDGLYQGLSTATKDYDALHMQ ALPPR</p>	<p>44</p>

	CTACGAAGGATACTTATGACGCTCTCCACATGCAAGC CCTGCCACCTAGG			
6E9.1_C2 8T_28z	ATGGCACTCCCCGTAACCTGCTCTGCTGCTGCCGTTGG CATTGCTCCTGCACGCCGACGCCCGCAGGTACACCT GGTGCAGAGCGGGGCGGAGGTCAAGAAACCGGGCGCA TCCGTACCGGTGAGCTGCAAGGCCTCCGGATACACTT TTACTTCTTACTATCTGCATTTGGTTCAGGCAGGCACC GGGTACAGGACTGGAGTGGATGGGCATTGTGGACCCA AGCGGAGGGAGTACGTACATATGATCAGAAGTTTCAAG GTAGGTTTACCATGACACGGGACACGTCAACGAGTAC CGTCTACATGGAGCTCAGTAGTCTGCGGAGCGAAGAC ACCGCAGTCTACTACTGCGCACGGGATTATGGAGACT ATGTCTTTGACTATTGGGGGCGGGGACGCTCGTGAC CGTTTCAAGCGGGGGGGCGGATCCGGTGGGGGAGGT TCCGGCGGTGGGGTTTCAAAAGCGTACTGACACAG CCCCCGAGTGCATCCGGGACCCCGGCCAAAGGGTTA CAATCAGCTGCTCTGGCAGCTCCAGTAACATAGGTAC CAACACGGTGAACCTGGTACCAGCAGTTGCCCTGGCACA GCGCCTCAGCTGCTCATCTATATCAACAATCAGCGGC CAAGTGGCGTGCCTGATAGATTCTCAGGCTCAAAGAG CGGAACCAGCGCTAGCTTGGCAATCAGTGGCCTTCAA TCCGAAGACGAAGCCGATTAATTTGTGCGACCTGGG ACGATAGCCTGAACGGCCCCGTCGTGGGCGGGGGGAC GAAACTGACAGTGTGGGCGCCGCTGCCCTTGATAAT GAAAAGTCAAACGGAACAATCATTACGTGAAGGGCA AGCACCTCTGTCCGTACCCCTTGTCCCTGGTCCATC CAAGCCATTCTGGGTGTGGTCTAGTGGGTGGAGTC CTCGCTTGTACTCTCTGCTCGTACCGTGGCTTTT ATAATCTTCTGGGTTAGATCCAAAAGAAGCCGCTGC TCCATAGCGATTACATGAATATGACTCCACGCCGCC TGGCCCCACAAGGAAACTACCAGCCTTACGCACCA CCTAGAGATTTTCGCTGCCTATCCGAGCAGGGTGAAGT TTTCCAGATCTGCAGATGCACCAGCGTATCAGCAGGG CCAGAACCACTGTATAACGAGCTCAACCTGGGACGC AGGGAAGAGTATGACGTTTTGGACAAGCGCAGAGGAC GGGACCCTGAGATGGGTGGCAAACAAGACGAAAAAA CCCCCAGGAGGTCTCTATAATGAGCTGCAGAAGGAT AAGATGGCTGAAGCCTATTCTGAAATAGGCATGAAAG GAGAGCGGAGAAGGGGAAAAGGGCACGACGTTTTGTA CCAGGGACTCAGCACTGCTACGAAGGATACTTATGAC GCTCTCCACATGCAAGCCCTGCCACCTAGG	45	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVH LVQSGAEVKKPGASVRVSCASGY TFTSYLHWVRQAPQGGLWGMIV DPSGGSTSYDQKQGRFTMTRDTS TSTVYMESSLRSEDVAVYCARD YGDYVFDYWGQGLVTVSSGGGGS GGGGSGGGGSQSVLTQPPSASGTP GQRVTISCSGSSSNIGTNTVNWYQ QLPGTAPQLLIYINNQRPSGVPDR FSGSKSGTSASLAI SGLQSEDEAD YYCATWDDSLNGPVVGGGTKLTVL GAAALDNEKSNGTIIHVKGKHLCP SPLFPGPSKPFVWLVVVGGLVACY SLLVTVAFIIFWVRSKRSLHSD YMMNTPRRPGPTRKHYQPYAPPRD FAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQN QLYNELNLGRREYDVLDKRRGRD PEMGGKPRRKNPQGLYNELQKDK MAEAYSEIGMKGERRRRKGHDGLY QGLSTATKDYDALHMQALPFR	46
6E9.1_C2 8T_4Bz	ATGGCACTCCCCGTAACCTGCTCTGCTGCTGCCGTTGG CATTGCTCCTGCACGCCGACGCCCGCAGGTACACCT GGTGCAGAGCGGGGCGGAGGTCAAGAAACCGGGCGCA TCCGTACCGGTGAGCTGCAAGGCCTCCGGATACACTT TTACTTCTTACTATCTGCATTTGGTTCAGGCAGGCACC GGGTACAGGACTGGAGTGGATGGGCATTGTGGACCCA AGCGGAGGGAGTACGTACATATGATCAGAAGTTTCAAG GTAGGTTTACCATGACACGGGACACGTCAACGAGTAC CGTCTACATGGAGCTCAGTAGTCTGCGGAGCGAAGAC ACCGCAGTCTACTACTGCGCACGGGATTATGGAGACT ATGTCTTTGACTATTGGGGGCGGGGACGCTCGTGAC CGTTTCAAGCGGGGGGGCGGATCCGGTGGGGGAGGT TCCGGCGGTGGGGTTTCAAAAGCGTACTGACACAG CCCCGAGTGCATCCGGGACCCCGGCCAAAGGGTTA	47	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVH LVQSGAEVKKPGASVRVSCASGY TFTSYLHWVRQAPQGGLWGMIV DPSGGSTSYDQKQGRFTMTRDTS TSTVYMESSLRSEDVAVYCARD YGDYVFDYWGQGLVTVSSGGGGS GGGGSGGGGSQSVLTQPPSASGTP GQRVTISCSGSSSNIGTNTVNWYQ QLPGTAPQLLIYINNQRPSGVPDR FSGSKSGTSASLAI SGLQSEDEAD YYCATWDDSLNGPVVGGGTKLTVL GAAALDNEKSNGTIIHVKGKHLCP SPLFPGPSKPFVWLVVVGGLVACY SLLVTVAFIIFWVRSVVKRGRK	48

	<p>CAATCAGCTGCTCTGGCAGCTCCAGTAACATAGGTAC CAACACGGTGAACCTGGTACCAGCAGTTGCCTGGCACA GCCCTCAGCTGCTCATCTATATCAACAATCAGCGGC CAAGTGGCGTGCCCGATAGATTCTCAGGCTCAAAGAG CGGAACCAGCGCTAGCTTGGCAATCAGTGGCTTCAA TCCGAAGACGAAGCCGATTACTATTGTGCGACCTGGG ACGATAGCCTGAACGGCCCCGTCTGTGGGCGGCGGGAC GAAACTGACAGTGTGGGCGCCGCTGCCCTTGATAAT GAAAAGTCAAACGGAAACAATCATTACAGTGAAGGGCA AGCACCTCTGTCCGTCACCCCTTGTCCCTGGTCCATC CAAGCCATTCTGGGTGTGGTCTAGTGGGTGGAGTC CTCGCTTGTACTCTCTGCTCGTCACCGTGGCTTTT ATAATCTTCTGGGTTCGCTTTTCCGTCGTTAAGCGGG GGAGAAAAAGCTGCTGTACATTTTCAAACAGCCGTT TATGAGGCCGCTCAAACGACTCAGGAAGAAGACGGC TGCTCCTGCCGCTTCTCTGAGGAGGAGGAGGGCGGGT GCCAACTGAGGGTGAAGTTTTCAGATCTGCAGATGC ACCAGCGTATCAGCAGGGCCAGAACCAACTGTATAAC GAGCTCAACCTGGGACGACGGGAAGAGTATGACGTTT TGGACAAGCGCAGAGGACGGGACCCCTGAGATGGGTGG CAAACCAAGACGAAAAACCCCGAGGAGGTCTCTAT AATGAGCTGCAGAAGGATAAGATGGCTGAAGCCTATT CTGAAATAGGCATGAAAGGAGAGCGGAGAAGGGGAAA AGGCACGACGGTTTGTACCAGGGACTCAGCACTGCT ACGAAGGATACTTATGACGCTCTCCACATGCAAGCCC TGCCACCTAGG</p>		<p>LLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSC RFPPEEEGGCELRVKFSRSADAPA YQQGQNQLYNELNLGRREEYDVL KRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYN ELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGK GHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQA LPPR</p>	
<p>6E9.1_C8 K_28z</p>	<p>ATGGCACTCCCGTAACCTGCTCTGCTGCTGCCGTTGG CATTGCTCCTGCACGCCCGCACGCCCGCAGGTACACCT GGTGCAGAGCGGGGCGGAGGTCAAGAAACCGGGCGCA TCCGTACGCGTGAGCTGCAAGGCCCTCCGGATACACTT TTACTTCTTACTACTCTGCATTGGGTACGGCAGGCACC GGGTCAGGACTGGAGTGGATGGGCATTGTGGACCCA AGCGGAGGAGTACGTCATATGATCAGAAGTTTCAAG GTAGGTTTACCATGACACGGGACACGTCAACGAGTAC CGTCTACATGGAGCTCAGTAGTCTGCGGAGCGAAGAC ACCGCAGTCTACTACTGCGCACGCGATTATGGAGACT ATGTCTTTGACTATTGGGGGCGGGGACGCTCGTGAC CGTTTCAAGCGGGGGGGCGGATCCGGTGGGGGAGGT TCCGGCGGTGGGGGTTCAAAAGCGTACTGACACAGC CCCCAGTGCATCCGGGACCCCGGCCAAAGGGTTAC AATCAGCTGCTCTGGCAGCTCCAGTAACATAGGTACC AACACGGTGAACCTGGTACCAGCAGTTGCCTGGCACAG CGCCTCAGCTGCTCATCTATATCAACAATCAGCGGCC AAGTGGCGTGCCCGATAGATTCTCAGGCTCAAAGAGC GGAACCAGCGCTAGCTTGGCAATCAGTGGCCTTCAAT CCGAAGACGAAGCCGATTACTATTGTGCGACCTGGGA CGATAGCCTGAACGGCCCCGTCTGTGGGCGGCGGGACG AACTGACAGTGTGGGCGCCGCTGCCTTCTGTGCTG TTTTTCTGCCCGGAAACCCACAATAACCCCGCCCC TCGGCCCCCAACTCCTGCACCAACTATCGCTTCCCAA CCCCTGTCTCTGAGACCTGAGGCATGCCGCCCCGCGG CAGGCGGCGCCGTGCACACTAGAGGCCCTGGACTTCGC CTGCGATATTTATATCTGGGCCCCCTTCCCGGGACA TCGGGGTACTGTGCTGTCTTGGTGATTACCCCTCT ACTGCAACCACAGAAACAGATCCAAAAGAAGCCGCT</p>	<p>49</p>	<p>MALPVTALLLPLALLLHAARPQVH LVQSGAEVKKPGASVRVSKASGY TFTSYLHWVRQAPGQGLEWMGIV DPSSGGSYSYDQKFQGRFTMTRDTS TSTVYMESSLSRSEDYAVYYCARD YGDYVFDYWGQGLVTVSSGGGGS GGGGSGGGSQSVLTQPPSASGTP GQRVTISCSGSSNIGTNTVNWYQ QLPGTAPQLLIYINNQRPSGVVDR FSGSKSGTSASLAISGLQSEDEAD YYCATWDDSLNGPVVGGGKTLTVL GAAAFVFPVFLPAKPTTTPAPRPPT PAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGA VHTRGLDFACDIYIWAFLAGTCGV LLLSLVITLYCNHRNRSKRSLRH SDYMNMTFRRPGPTRKHYPYAPP RFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQG QNQLYNELNLGRREEYDVLDRRG RDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQK DKMAEAYSEIGMKGERRRGKGGHDG LYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR</p>	<p>50</p>

	<p>GCTCCATAGCGATTACATGAATATGACTCCACGCCGC CCTGGCCCCACAAGGAAACACTACCAGCCTTACGCAC CACCTAGAGATTTCGCTGCCTATCGGAGCAGGGTGAA GTTTTCCAGATCTGCAGATGCACCAGCGTATCAGCAG GGCCAGAACCAACTGTATAACGAGCTCAACCTGGGAC GCAGGGAAGAGTATGACGTTTTGGACAAGCGCAGAGG ACGGGACCCTGAGATGGGTGGCAAACCAAGACGAAAA AACCCCCAGGAGGGTCTCTATAATGAGCTGCAGAAGG ATAAGATGGCTGAAGCCTATTCTGAAATAGGCATGAA AGGAGAGCGGAGAAGGGGAAAAGGGCACGACGGTTTG TACCAGGACTCAGCACTGCTACGAAGGATACTTATG ACGCTCTCCACATGCAAGCCCTGCCACCTAGG</p>			
<p>6E9.1_C8 K_4Bz</p>	<p>ATGGCACTCCCCGTAACCTGCTCTGCTGCTGCCGTTGG CATTGCTCTCTGCACGCCGCACGCCCGCAGGTACACCT GGTGCAGAGCGGGCGGAGGTCAAGAAACCGGGCGCA TCCGTACGCGTGAAGCTGCAAGGCCCTCCGATACACTT TACTTCTTACTATCTGCATTGGGTCAGGCAGGCACC GGGTGAGGGACTGGAGTGGATGGCATTGTGGACCCA AGCGGAGGGAGTACGTCATATGATCAGAAGTTTCAAG GTAGGTTTACCATGACACGGGACACGTCAACGAGTAC CGTCTACATGGAGCTCAGTAGTCTGCGGAGCGAAGAC ACCGCAGTCTACTACTGCGCACGCCGATTATGGAGACT ATGCTCTTACTATTGGGGCAGGGGACGCTCGTGAC CGTTTCAAGCGGGGGGGCGGATCCGGTGGGGGAGGT TCCGGCGGTGGGGGTTCAAAAGCGTACTGACACAGC CCCCGAGTGCATCCGGGACCCCGGCCAAAGGGTTAC AATCAGCTGCTCTGGCAGCTCCAGTAACATAGGTACC AACACGGTGAACGGTACAGCAGTTGCCTGGCACAG CGCCTCAGCTGCTCATCTATATCAACAATCAGCGGCC AAGTGGCGTGCCGATAGATTCTCAGGCTCAAAGAGC GGAACCAGCGCTAGCTTGGCAATCAGTGGCCTTCAAT CCGAAGACGAAGCCGATTAATATGTGCGACCTGGGA CGATAGCCTGAACGGCCCCGTCGTGGGCGGGGGACG AAACTGACAGTGTGGGCGCCGCTGCCTTCGTGCTG TTTTTCTGCCCGCAAACCCCAACTACCCCCGCCCC TCGGCCCCCAACTCCTGCACCAACTATCGCTTCCAA CCCCTGTCTCTGAGACCTGAGGCATGCCGCCCGCGG CAGGCGGCGCCGTGCACACTAGAGCCCTGGACTTCGC CTGCGATATTTATATCTGGGCCCCCTTGCCGGGACA TGCGGGGTACTGCTGCTGCTCTGCGTATTACCTCT ACTGCAACCAAGAAACCGCTTTTCCGTCGTTAAGCG GGGGAGAAAAAAGCTGCTGTACATTTTCAAACAGCCG TTTATGAGGCCGGTCCAAACGACTCAGGAAGAAGACG GCTGCTCCTGCGCTTTCTGAGGAGGAGGAGGGCGG GTGCGAACTGAGGGTGAAGTTTCCAGATCTGCAGAT GCACCAGCGTATCAGCAGGGCCAGAACCAACTGTATA ACGAGCTCAACCTGGGACGCAGGGAAGAGTATGACGT TTTGGACAAGCGCAGAGACGGGACCCCTGAGATGGGT GGCAAACCAAGACGAAAAAACCCAGGAGGGTCTCT ATAATGAGCTGCAGAAGGATAAGATGGCTGAAGCCTA TTCTGAAATAGGCATGAAAGGAGAGCGGAGAAGGGGA AAAGGGCACGACGGTTTGTACCAGGACTCAGCACTG CTACGAAGGATACTTATGACGCTCTCCACATGCAAGC CCTGCCACCTAGG</p>	<p>51</p>	<p>MALPVTALLPLALLLHAARPQVH LVQSGAEVKKPGASVRVSKASGY TFTSYLHWVRQAPGQGLEWMGIV DPSGGSTSYDQKFGQRFMTTRDTS TSTVYMESSLRSEDVAVYYCARD YGDYVFDYWGQGLTVSSGGGGS GGGGSGGGGSQSVLTQPPSASGTP GQRVTISCSGSSSNIGTNTVNWYQ QLPGTAPQLLIYINQRPSGVPDR FSGSKSGTSASLAISGLQSEDEAD YYCATWDDSLNGPVGGGTCLTVL GAAAFVFPVFLPAKPTTTPAPRPPT PAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGA VHTRGLDFACDIYIWAFLAGTCGV LLLSLVITLYCNHRNRFVVKRGR KLLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGC SCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADA PAYQQGQNQLYNELNLGRREYDV LDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGE YNEIQKDKMAEAYSEIGMKGERRR GKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHM QALPPR</p>	<p>52</p>

【0316】 在一些具體實施例中，本揭露之多核苷酸編碼 CAR，其中 CAR 包含與選自由下列所組成群組之胺基酸序列至少約 75%、至少約 85%、至少約 85%、至少約 90%、至少約 95%、至少約 96%、至少約 97%、至少約 98%、至少約 99% 或 100% 同一性的胺基酸序列：SEQ ID NO：30、32、34、36、38、40、42、44、46、48、50 及 52。在一些

具體實施例中，CAR包含選自由下列所組成群組之胺基酸序列：SEQ ID NO：30、32、34、36、38、40、42、44、46、48、50及52。在一具體實施例中，CAR包含SEQ ID NO：30之胺基酸序列。於另一具體實施例中，CAR包含SEQ ID NO：32之胺基酸序列。於另一具體實施例中，CAR包含SEQ ID NO：34之胺基酸序列。於另一具體實施例中，CAR包含SEQ ID NO：36之胺基酸序列。於另一具體實施例中，CAR包含SEQ ID NO：38之胺基酸序列。於另一具體實施例中，CAR包含SEQ ID NO：40之胺基酸序列。於另一具體實施例中，CAR包含SEQ ID NO：42之胺基酸序列。於另一具體實施例中，CAR包含SEQ ID NO：44之胺基酸序列。於另一具體實施例中，CAR包含SEQ ID NO：46之胺基酸序列。於另一具體實施例中，CAR包含SEQ ID NO：48之胺基酸序列。於另一具體實施例中，CAR包含SEQ ID NO：50之胺基酸序列。於另一具體實施例中，CAR包含SEQ ID NO：52之胺基酸序列。

【0317】在一些具體實施例中，本揭露之編碼CAR的多核苷酸包含與選自由下列所組成群組之胺基酸序列至少約50%、至少約60%、至少約65%、至少約70%、至少約75%、至少約85%、至少約85%、至少約90%、至少約95%、至少約96%、至少約97%、至少約98%、至少約99%或100%同一性的核苷酸序列：SEQ ID NO：29、31、33、35、37、39、41、43、45、47、49及51。在一些具體實施例中，多核苷酸包含選自由下列所組成群組之核苷酸序

列：SEQ ID NO：29。在一具體實施例中，多核苷酸包含SEQ ID NO：31之核苷酸序列。於另一具體實施例中，多核苷酸包含SEQ ID NO：33之核苷酸序列。於另一具體實施例中，多核苷酸包含SEQ ID NO：35之核苷酸序列。於另一具體實施例中，多核苷酸包含SEQ ID NO：37之核苷酸序列。於另一具體實施例中，多核苷酸包含SEQ ID NO：39之核苷酸序列。於另一具體實施例中，多核苷酸包含SEQ ID NO：41之核苷酸序列。於另一具體實施例中，多核苷酸包含SEQ ID NO：43之核苷酸序列。於另一具體實施例中，多核苷酸包含SEQ ID NO：45之核苷酸序列。於另一具體實施例中，多核苷酸包含SEQ ID NO：47之核苷酸序列。於另一具體實施例中，多核苷酸包含SEQ ID NO：49之核苷酸序列。於另一具體實施例中，多核苷酸包含SEQ ID NO：51之核苷酸序列。

IV. 載體、細胞、及醫藥組成物

【0318】於一些態樣中，本發明提供包含本揭露之多核苷酸的載體。在一些具體實施例中，本揭露針對包含如本文所描述之編碼CAR或TCR之多核苷酸的載體或載體組。於其他具體實施例中，本揭露針對包含如本文所揭示之編碼特異性結合CD70之抗體或其抗原結合分子的多核苷酸之載體或載體組。

【0319】本領域中已知之任何載體可適合用於本揭露。在一些具體實施例中，載體為病毒載體。在一些具體

實施例中，載體為反轉錄病毒載體、DNA載體、鼠白血病毒載體、SFG載體、質體、RNA載體、腺病毒載體、桿狀病毒載體(baculoviral載體)、埃巴病毒載體(Epstein Barr viral載體)、乳多泡病毒載體(papovaviral載體)、牛痘病毒載體(vaccinia viral載體)、單純胞疹病毒載體(herpes simplex viral載體)、腺病毒相關載體(AAV)、慢病毒載體或彼等之任何組合。在一些具體實施例中，可運用本揭露之一、二或更多載體。例如，在一具體實施例中，CAR或TCR之一或多個組分可配置於一載體，同時CAR或TCR之一或多個不同組分可配置於不同載體。

【0320】於其他態樣中，本發明提供包含本揭露之多核苷酸或載體之細胞。一些具體實施例中，本揭露針對包含如本文所描述之編碼CAR或TCR之多核苷酸的宿主細胞，諸如體外細胞。在一些具體實施例中，本揭露針對包含如本揭露所揭示之編碼特異性結合CD70之抗體或其抗原結合分子的多核苷酸之宿主細胞，諸如體外細胞。

【0321】於其他具體實施例中，本揭露針對包含由本文所揭示之編碼CAR或TCR之多核苷酸所編碼的多肽之體外細胞。於其他具體實施例中，本揭露針對包含由本文所揭示之編碼特異性結合CD70之抗原結合分子之多核苷酸所編碼的多肽之細胞、體外細胞。

【0322】任何細胞均可作為用於本揭露之多核苷酸、載體或多肽之宿主細胞。在一些具體實施例中，該細胞可為原核細胞、真菌細胞、酵母細胞或高等真核細胞，諸如

哺乳動物細胞。合適之原核細胞包括，但不限於真細菌，諸如革蘭氏陰性或革蘭氏陽性微生物，例如腸桿菌科 (*Enterobacteriaceae*)，諸如埃希氏菌屬 (*Escherichia*)，例如大腸桿菌 (*E. coli*)；腸桿菌 (*Enterobacter*)；歐文氏菌 (*Erwinia*)；克雷伯氏菌 (*Klebsiella*)；變形桿菌 (*Proteus*)；沙門氏菌 (*Salmonella*)，例如鼠傷寒沙門氏菌 (*Salmonella typhimurium*)；沙雷氏菌 (*Serratia*)，例如黏質沙雷氏菌 (*Serratia marcescans*)及志賀氏菌 (*Shigella*)；桿菌，諸如枯草芽孢桿菌及地衣芽孢桿菌 (*B. licheniformis*)；假單胞菌，諸如綠膿假單胞菌；及鏈黴菌。在一些具體實施例中，宿主細胞為人類細胞。在一些具體實施例中，細胞為免疫細胞。在一些具體實施例中，免疫細胞係選自由下列所組成之群組：T細胞、B細胞、腫瘤浸潤淋巴細胞 (TIL)、TCR表現細胞、自然殺手 (NK)細胞、樹突細胞、顆粒細胞、固有淋巴樣細胞、巨核細胞、單核細胞、巨噬細胞、血小板、胸腺細胞及髓樣細胞。在一具體實施例中，免疫細胞為T細胞。於另一具體實施例中，免疫細胞為NK細胞。在一些具體實施例中，T細胞為腫瘤浸潤淋巴細胞 (TIL)、自體T細胞、經工程處理之自體T細胞 (eACT™)、同種異體T細胞、異源T細胞或彼等之任何組合。

【0323】 本揭露之細胞可透過本領域已知之任何來源取得。例如，T細胞可在體外從造血幹細胞群分化，或者T細胞可從個體取得。T細胞可從，例如周邊血單核細胞、

骨髓、淋巴結組織、臍帶血、胸腺組織、來自感染部位之組織、腹水、胸腔積液、脾組織及腫瘤取得。此外，T細胞可衍生自一或多個本領域中可獲得之T細胞株。T細胞亦可使用具有通常知識者已知之任何數目的技術(諸如FICOLL™分離術及/或血液成分分離術)從個體採集之血液單位取得。在一些具體實施例中，藉由血液成分分離術收集之細胞係經洗滌以除去血漿部分，且放置在適當之緩衝液或培養基中以進行後續處理。在一些具體實施例中，細胞係以PBS洗滌。可理解的是，洗滌步驟可藉由，諸如使用半自動化無逆流(flowthrough)離心機，例如COBE™ 2991細胞處理器、Baxter CYTOMATE™，等來進行。在一些具體實施例中，經洗滌之細胞係再懸浮於一或多種生物相容之緩衝液，或其他具有或不具有緩衝液之鹽水溶液中。在一些具體實施例中，除去血液成分分離術樣品之不欲的組分。單離用於T細胞療法的T細胞之額外方法揭示於美國專利公開案第2013/0287748號(其整體以引用方式併入本文)中。

【0324】在一些具體實施例中，T細胞係藉由溶解紅血球並耗盡單核細胞而從PBMC中單離出，例如透過PERCOLL™梯度，藉由離心來單離。在一些具體實施例中，T細胞之特定亞群，諸如CD28⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD45RA⁺及CD45RO⁺ T細胞可藉由本領域中已知之正或負選擇技術進一步單離出。例如，藉由負選擇進行之T細胞群富集可使用針對該經負選擇之細胞所特有之表面標記的

抗體組合來完成。在一些具體實施例中，可使用細胞分選及/或經由負磁性免疫黏附或流式細胞術(其係使用針對存在於該經負選擇之細胞上之細胞表面標記的單株抗體混合物)選擇。例如，為了藉由負選擇來富集CD4⁺細胞，單株抗體混合物通常包括針對CD14、CD20、CD11b、CD16、HLA-DR及CD8之抗體。在一些具體實施例中，使用流式細胞術及細胞分選來單離於本揭露中有興趣使用的細胞群。使用這些標準技術，當進行本文所提供的方法時，投予到患者的經工程處理之T細胞可包含任何所欲的細胞比例。例如，其可為所欲地提供僅經工程處理之CD8⁺細胞予患者、僅經工程處理之CD4⁺細胞予患者、或所欲比例之CD4⁺對CD8⁺細胞，諸如等量的CD4⁺及CD8⁺細胞。

【0325】 在一些具體實施例中，PBMC可使用如本文所描述之方法而直接用於以免疫細胞(如CAR或TCR)進行之遺傳修飾。在一些具體實施例中，將PBMC單離出後，可進一步單離出T淋巴細胞，並在遺傳修飾及/或擴增之前或之後將細胞毒性及輔助性T淋巴細胞二者分選成初始T細胞、記憶T細胞及效應T細胞亞群。

【0326】 在一些具體實施例中，藉由鑑別與CD8⁺細胞之初始細胞、中央記憶細胞及效應細胞類型各者相關聯之細胞表面抗原來將CD8⁺細胞進一步分選成初始細胞、中央記憶細胞及效應細胞。在一些具體實施例中，中央記憶T細胞之表型標記的表現包括CD3、CD28、CD44、CD45RO、CD45RA及CD127且為顆粒酶B陰性。在一些具

體實施例中，中央記憶T細胞為CD3⁺、CD28⁺、CD44^{hi}、CD45RO^{hi}、CD45RA^低及CD127^{hi} CD8⁺ T細胞。在一些具體實施例中，效應T細胞為CD62L⁺、CCR7⁺、CD28⁺及CD127^{陰性}且為顆粒酶B和穿孔素陽性。在一些具體實施例中，CD4⁺ T細胞被進一步分選成亞群。例如，CD4⁺ T輔助性細胞可藉由鑑別具有細胞表面抗原之細胞群而被分選為初始細胞、中央記憶及效應細胞。

【0327】在一些具體實施例中，免疫細胞，諸如T細胞，係在單離後使用已知方法進行遺傳修飾，或者免疫細胞係在經遺傳修飾之前在體外被活化及擴增(或者，在祖細胞的情況下為分化)。於另一具體實施例中，免疫細胞，諸如T細胞係以本文所描述之嵌合抗原受體進行遺傳修飾(例如以包含一或多個編碼CAR之核苷酸序列的病毒載體轉導)，然後在體外活化及/或擴增。用於活化及擴增T細胞之方法為本領域所已知且描述於，例如美國專利案第6,905,874；6,867,041；及6,797,514號；和PCT公開案第WO 2012/079000號(其整體以引用方式併入本文)中。一般而言，該等方法包括將PBMC或經分離之T細胞在具有適當細胞介質(諸如IL-2)之培養基中與刺激劑和共刺激劑(諸如抗-CD3和抗-CD28抗體，通常係黏附在珠子或其他表面上)接觸。黏附在相同珠子上之抗CD3和抗CD28抗體係作為“替代”抗原呈現細胞(APC)。一種實例為Dynabeads[®]系統，此為用於生理活化人類T細胞之CD3/CD28活化子/刺激子系統。於其他具體實施例中，T細胞係使用，諸如美

國專利案第 6,040,177 和 5,827,642 號及 PCT 公開案第 WO 2012/129514 號(其整體以引用方式併入本文)中描述之方法，以飼養細胞及合適之抗體和細胞介質活化並刺激以進行增殖。

【0328】在一些具體實施例中，T細胞係從供體個體取得。在一些具體實施例中，供體個體為罹患癌症或腫瘤之人類患者。於其他具體實施例中，該供體個體為未罹患癌症或腫瘤之人類患者。在另一具體實施例中，T細胞係衍生自複能(pluripotent)幹細胞，其維持在有利於幹細胞分化成T細胞之條件下。

【0329】本揭露之其他態樣係針對包含本文所提供之多核苷酸、本文所提供之載體、本文所提供之多肽或本文所提供之體外細胞的組成物。在一些具體實施例中，組成物包含醫藥上可接受之載體、稀釋劑、增溶劑、乳化劑、防腐劑及/或佐劑。在一些具體實施例中，組成物包含賦形劑。在一具體實施例中，組成物包含編碼CAR或TCR之多核苷酸，其中CAR或TCR包含特異性結合CD70之抗原結合分子。於另一具體實施例中，該組成物包含由本文提供之多核苷酸編碼的CAR或TCR，其中CAR或TCR包含特異性結合CD70之抗原結合分子。於另一具體實施例中，該組成物包含含有編碼CAR或TCR之多核苷酸的T細胞，其中CAR或TCR包含特異性結合CD70之抗原結合分子。於另一具體實施例中，組成物包含由本文所提供之多核苷酸編碼的抗體或其抗原結合分子。於另一具體實施例中，組成

物包含含有多核苷酸之體外細胞，該多核苷酸編碼由本文所提供之多核苷酸編碼之抗體或其抗原結合分子。在另一具體實施例中，組成物包含本文提供之CAR或TCR，其中，CAR或TCR包含含有特異性結合CD70之抗原結合分子的組分。

【0330】在一些具體實施例中，組成物包括超過一個的不同CAR或TCR，其包含含有特異性結合CD70之抗原結合分子的組分。在一些具體實施例中，組成物包括超過一個CAR或TCR，其包含含有特異性結合CD70之抗原結合分子的組分，其中，到CD70之抗原結合分子結合超過一個抗原決定位。在一些具體實施例中，包含含有特異性結合CD70之抗原結合分子的組分之CAR或TCR將不會相互競爭結合到CD70。在一些具體實施例中，本文提供的包含含有特異性結合CD70之抗原結合分子的組分之任何CAR或TCR在醫藥組成物中組合在一起。

【0331】於其他具體實施例中，組成物係經選擇以用於腸胃道外遞送。製備此醫藥上可接受之組成物係在發明所屬技術領域中具有通常知識者的能力之內。在一些具體實施例中，緩衝液係用於將組成物維持在生理pH或稍低之pH值，通常係在約5至約8之pH範圍內。在一些具體實施例中，當考慮經由腸胃道外投予時，組成物為無熱原、腸胃道外可接受之水溶液形式，其包含在醫藥上可接受之載劑中所欲之CAR或TCR，所欲之CAR或TCR包括含有特異性結合CD70之抗原結合分子的組分，具有或不具有另外

之治療劑。在一些具體實施例中，用於腸胃道外注射之載劑為無菌蒸餾水，其中包括含有特異性結合CD70之抗原結合分子的組分之CAR或TCR，具有或不具有另外之至少一治療劑，係調配成經適當保存之無菌的等張溶液。在一些具體實施例中，製備涉及調配包括含有特異性結合CD70之抗原結合分子的組分之CAR或TCR與提供控制或持續釋出產品之聚合性化合物(諸如聚乳酸或聚乙醇酸)、珠子或脂質體，然後係經由儲藏(depot)注射來遞送。在一些具體實施例中，使用可植入之藥物遞送裝置來引入所欲分子。

V. 使用所揭露之抗原結合分子、CAR及TCR之方法

【0332】本揭露之另一態樣係針對製造表現CAR或TCR之細胞的方法，其包含在合適之條件下以本文所揭示之多核苷酸轉導細胞。在一些具體實施例中，方法包含以編碼CAR或TCR之多核苷酸轉導細胞，其中CAR或TCR包含如本文所揭示之特異性結合CD70的抗原結合分子。在一些具體實施例中，方法包含以包含編碼CAR或TCR之多核苷酸的載體轉導細胞，其中CAR或TCR包含特異性結合CD70之抗原結合分子。於其他具體實施例中，方法包含以編碼包括如本文所揭示之特異性結合CD70之抗原結合分子的CAR或TCR之多核苷酸轉導細胞。在一些具體實施例中，方法包含以含有編碼包括如本文所描述之特異性結合CD70之抗原結合分子的CAR或TCR之多核苷酸的載體轉

導細胞。在一些具體實施例中，方法進一步包含單離細胞。

【0333】 本揭露之另一態樣係針對誘導對抗腫瘤之免疫性之方法，其包含對個體投予有效量之細胞，該細胞包含如本文所描述之多核苷酸、如本文所描述之載體或如本文所描述之CAR或TCR。在一具體實施例中，方法包含對個體投予有效量之細胞，該細胞包含編碼CAR或TCR之多核苷酸，其中CAR或TCR包含如本文所揭示之特異性結合CD70的抗原結合分子。於另一具體實施例中，方法包含對個體投予有效量之包含載體的細胞，載體含有編碼CAR或TCR之多核苷酸，其中CAR或TCR包含如本文所揭示之特異性結合CD70之抗原結合分子。於另一具體實施例中，方法包含對個體投予有效量之細胞，該細胞包含由本文所揭示之多核苷酸編碼的CAR或TCR，其中CAR或TCR包含特異性結合CD70之抗原結合分子。

【0334】 於其他具體實施例中，該方法包含對個體投予有效量之細胞，細胞包含編碼包括如本文所揭示之特異性結合CD70之抗原結合分子之CAR或TCR的多核苷酸。於另一具體實施例中，方法包含對個體投予有效量之包含載體的細胞，該載體包含編碼包括如本文所揭示之特異性結合CD70之抗原結合分子之CAR或TCR的多核苷酸。於另一具體實施例中，方法包含對個體投予有效量之細胞，該細胞包含由本文所揭示之多核苷酸編碼之抗體或其抗原結合分子(例如，CAR或TCR)，其中抗體或其抗原結合分子特

異性結合CD70。

【0335】 本發明之另一態樣係針對誘導個體之免疫反應的方法，其包含投予有效量之本申請案的經工程處理之免疫細胞。在一些具體實施例中，免疫反應為由T細胞介導之免疫反應。在一些具體實施例中，由T細胞介導之免疫反應係針對一或多個目標細胞。在一些具體實施例中，經工程處理之免疫細胞包含CAR或TCR，諸如本文所提供者。在一些具體實施例中，目標細胞為腫瘤細胞。

【0336】 本揭露之另一態樣係針對用於治療或預防惡性腫瘤之方法，該方法包含對有需要之個體投予有效量之至少一種本文所描述之經單離的抗原結合分子或至少一種免疫細胞，其中免疫細胞包含至少一種CAR、TCR及/或如本文所描述之經單離的抗原結合分子。

【0337】 本揭露之另一態樣係針對治療有其需要之個體的過度增生失調或炎性疾病之方法，其包含對個體投予本文所揭示之多核苷酸、本文所揭示之載體、本文所揭示之CAR或TCR、本文所揭示之細胞或本文所揭示之組成物。在一些具體實施例中，炎性疾病係選自由下列所組成之群組：類風濕關節炎、牛皮癬、過敏、哮喘、自體免疫疾病(諸如克隆氏症)、IBD、纖維肌痛、肥大細胞病、乳糜瀉及彼等之任何組合。

【0338】 本揭露之另一態樣係針對治療有其需要之個體的癌症之方法，其包含對個體投予本文所揭示之多核苷酸、本文所揭示之載體、本文所揭示之CAR或TCR、本文

所揭示之細胞或本文所揭示之組成物。在一具體實施例中，該方法包含投予編碼CAR或TCR之多核苷酸，其中CAR或TCR包含如本文所揭示之特異性結合CD70的抗原結合分子。於另一具體實施例中，方法包含投予含有編碼CAR或TCR之多核苷酸的載體，其中CAR或TCR包含如本文所揭示之特異性結合CD70的抗原結合分子。於另一具體實施例中，方法包含投予由本文所揭示之多核苷酸編碼的CAR或TCR，其中CAR或TCR包含特異性結合CD70之抗原結合分子。於另一具體實施例中，方法包含投予包括編碼CAR或TCR之多核苷酸或包含編碼CAR或TCR之多核苷酸的載體之細胞，其中CAR或TCR包含如本文所揭示之特異性結合CD70的抗原結合分子。於其他具體實施例中，方法包含投予如本文所揭示之編碼CAR或TCR的多核苷酸，其中CAR或TCR包括特異性結合CD70之抗原結合分子。於另一具體實施例中，方法包含投予載體，該載體包含編碼如本文所揭示之CAR或TCR的多核苷酸，其中CAR或TCR包含特異性結合CD70之抗原結合分子。於另一具體實施例中，方法包含投予抗體、CAR或TCR，其中CAR或TCR包含特異性結合CD70之抗原結合分子，且係由本文所揭示之多核苷酸編碼。於另一具體實施例中，方法包含投予細胞，該細胞具有包含如本文所揭示之編碼抗體、CAR或TCR之多核苷酸，或投予包含編碼抗體、CAR或TCR之多核苷酸的載體，其中CAR或TCR包括特異性結合CD70之抗原結合分子。

【0339】 在一些具體實施例中，單獨投予抗體、CAR或TCR，其中，CAR或TCR包含特異性結合CD70之抗原結合分子。在此免疫細胞中，抗體、CAR或TCR可在相同啟動子區或不同啟動子的控制下，其中，CAR或TCR包含特異性結合CD70之抗原結合分子。在一些具體實施例中，編碼蛋白質劑及/或抗體、CAR或TCR的基因可在不同的載體中，其中，CAR或TCR包含特異性結合CD70之抗原結合分子。

【0340】 在一些具體實施例中，治療有其需要之個體的癌症之方法包含T細胞療法。在一具體實施例中，本揭露之T細胞療法為經工程處理之自體細胞療法(eACT™)。根據此具體實施例，該方法可包括從患者收集血球。然後，經單離之血球(例如T細胞)可經工程處理以表現本揭露之抗-CD70 CAR(“抗-CD70 CAR T細胞”)。於一特定之具體實施例中，抗-CD70 CAR T細胞係被投予患者。在一些具體實施例中，抗-CD70 CAR T細胞治療患者之腫瘤或癌症。在一具體實施例中，抗-CD70 CAR T細胞縮小腫瘤或癌症之尺寸。

【0341】 在一些具體實施例中，用於T細胞療法之供體T細胞係從患者取得(例如用於自體T細胞療法)。於其他具體實施例中，用於T細胞療法之供體T細胞係從非為該患者之個體取得(例如，同種異體T細胞療法)。

【0342】 T細胞可以治療有效量投予。例如，T細胞之治療有效量可為至少約 10^4 個細胞、至少約 10^5 個細胞、至

少約 10^6 個細胞、至少約 10^7 個細胞、至少約 10^8 個細胞、至少約 10^9 個細胞、至少約 10^{10} 個細胞、或至少約 10^{11} 個細胞。在另一具體實施例中，T細胞的治療有效量為約 10^4 個細胞、約 10^5 個細胞、約 10^6 個細胞、約 10^7 個細胞、或約 10^8 個細胞。在一些具體實施例中，抗-CD70 CAR T細胞的治療有效量為約 1×10^5 個細胞/kg、 2×10^5 個細胞/kg、 3×10^5 個細胞/kg、 4×10^5 個細胞/kg、 5×10^5 個細胞/kg、 1×10^6 個細胞/kg、 2×10^6 個細胞/kg、約 3×10^6 個細胞/kg、約 4×10^6 個細胞/kg、約 5×10^6 個細胞/kg、約 6×10^6 個細胞/kg、約 7×10^6 個細胞/kg、約 8×10^6 個細胞/kg、約 9×10^6 個細胞/kg、約 1×10^7 個細胞/kg、約 2×10^7 個細胞/kg、約 3×10^7 個細胞/kg、約 4×10^7 個細胞/kg、約 5×10^7 個細胞/kg、約 6×10^7 個細胞/kg、約 7×10^7 個細胞/kg、約 8×10^7 個細胞/kg、或約 9×10^7 個細胞/kg。

【0343】本揭露之另一態樣係針對診斷、檢測或驗證之方法。在一些具體實施例中，抗原結合分子係作為診斷或驗證工具。在一些具體實施例中，本文所揭示之抗原結合分子係用於分析存在於樣品及/或個體中之CD70的量。在一些具體實施例中，診斷性抗原結合分子未中和。在一些具體實施例中，本發明所揭示之抗原結合分子係用於或提供在用於檢測哺乳動物組織或細胞中之CD70的分析套組及/或方法中以篩檢/診斷與CD70之量的變化有關的疾病或失調。在一些具體實施例中，套組包含與CD70結合之抗原結合分子，連同用於指示抗原結合分子與CD70結合

(若出現的話)，及視需要地，CD70蛋白質量的裝置。用於指示存有抗原結合分子的各種裝置均可使用。例如螢光團、其他分子探針或酶可連接抗原結合分子並可以各種方式觀察該抗原結合分子之存在。螢光團之實例包括螢光素、玫瑰紅、四甲基玫瑰紅、伊紅、紅螢素、香豆素、甲基-香豆素、芘、孔雀綠、芘、Lucifer黃、Cascade藍、Texas紅、IAEDANS、EDANS、BODIPY FL、LC紅640、Cy 5、Cy 5.5、LC紅705、Oregon綠、Alexa-Fluor染料(Alexa Fluor 350、Alexa Fluor 430、Alexa Fluor 488、Alexa Fluor 546、Alexa Fluor 568、Alexa Fluor 594、Alexa Fluor 633、Alexa Fluor 647、Alexa Fluor 660、Alexa Fluor 680)、Cascade藍、Cascade黃及R-藻紅素(PE)(Molecular Probes)、FITC、玫瑰紅、及Texas紅(Pierce)、Cy5、Cy5.5、Cy7(Amersham Life Science)。發明所屬技術領域中具有通常知識者將可理解，抗原結合分子之結合程度可用來測定樣品中有多少CD70。

V.A. 癌症治療

【0344】本揭露之方法可用於治療個體之癌症、縮小腫瘤尺寸、殺死腫瘤細胞、防止腫瘤細胞增殖、防止腫瘤生長、從患者排除腫瘤、防止腫瘤復發、防止腫瘤轉移、誘導患者緩解或彼等之任何組合。在一些具體實施例中，方法誘導完整反應。於其他具體實施例中，方法引起部分反應。

【0345】可使用本文提供之CAR、YCR及抗體治療之癌症包括未血管化、基本上尚未血管化或血管化之腫瘤。癌症亦可包括實體或非實體腫瘤。在一些具體實施例中，癌症為血液癌症。在一些具體實施例中，癌症為白血球之癌症。於其他具體實施例中，癌症為漿細胞之癌症。在一些具體實施例中，癌症為白血病、淋巴瘤或骨髓瘤。在一些具體實施例中，該癌症為多發性骨髓瘤、何杰金(Hodgkin)氏病、非何杰金氏淋巴瘤(NHL)、原發性縱隔大B細胞淋巴瘤(PMBC)、瀰漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)、濾泡性淋巴瘤(FL)、轉形之濾泡性淋巴瘤、脾邊緣區淋巴瘤(SMZL)、慢性或急性白血病、髓細胞性疾病，包括，但不限於急性髓細胞性白血病(AML)、慢性髓細胞性白血病(CML)、急性淋巴母細胞性白血病(ALL)(包括非T細胞ALL)、慢性淋巴細胞性白血病(CLL)、T細胞淋巴瘤、一或多種B細胞急性淋巴性白血病(“BALL”)、T細胞急性淋巴性白血病(“TALL”)、急性淋巴性白血病(ALL)、慢性髓性白血病(CML)、B細胞幼淋巴細胞性白血病、母細胞性漿細胞樣樹突細胞瘤、伯基特(Burkitt)氏淋巴瘤、髮細胞性白血病、小細胞或大細胞濾泡性淋巴瘤、惡性淋巴增殖條件、MALT淋巴瘤、套細胞淋巴瘤、邊緣區淋巴瘤、骨髓增生異常及骨髓增生異常症候群(MDS)、噬血球症候群(巨噬細胞活化症候群(MAS)和噬血球性淋巴組織球增生(HLH))、慢性或急性肉芽腫病、大細胞肉芽腫、白血球黏附缺陷、漿母細胞淋巴瘤、漿細胞樣樹突細胞瘤、瓦爾登

斯特倫巨球蛋白血症(Waldstrom macroglobulinemia)、漿細胞增殖性失調(例如無症狀之骨髓瘤(鬱積型多發性骨髓瘤或無痛骨髓瘤))、意義未明之單株丙種球蛋白病(MGUS)、漿細胞瘤(例如漿細胞惡液質、孤立性骨髓瘤、孤立性漿細胞瘤、髓外漿細胞瘤和多發性漿細胞瘤)、全身性澱粉樣蛋白輕鏈澱粉樣變性、POEMS症候群(Crow-Fukase症候群、Takatsuki病、PEP症候群)或彼等之組合。在一具體實施例中，癌症為骨髓瘤。在一些具體實施例中，癌症為多發性骨髓瘤。於另一特定具體實施例中，癌症為T或B細胞淋巴瘤。

【0346】在一些具體實施例中，方法進一步包含投予化療劑。在一些具體實施例中，所選擇之化療劑為淋巴細胞清除(預調節)化療劑。有利之預調節治療方案，連同相關之有利的生物標記描述於美國專利申請案編號第15/167,977號及第15/295,931號與公開之US專利申請案第PCT/US2016/034885號(其整體以引用方式併入本文)。這些文獻描述，例如調節需要T細胞療法之患者的方法，包含對患者單獨投予特定之有益的環磷醯胺劑量(介於約100 mg/m²/天及約2000 mg/m²/天之間；例如，約100 mg/m²/天、約200 mg/m²/天、約300 mg/m²/天、約400 mg/m²/天、約500 mg/m²/天、約600 mg/m²/天、約700 mg/m²/天、約800 mg/m²/天、約900 mg/m²/天、約1000 mg/m²/天、約1500 mg/m²/天或約2000 mg/m²/天)或與特定氟達拉濱(fludarabine)劑量(介於約10 mg/m²/天及約900 mg/m²/天

之間；例如，約 10 mg/m²/天、約 20 mg/m²/天、約 30 mg/m²/天、約 40 mg/m²/天、約 40 mg/m²/天、約 50 mg/m²/天、約 60 mg/m²/天、約 70 mg/m²/天、約 80 mg/m²/天、約 90 mg/m²/天、約 100 mg/m²/天、約 500 mg/m²/天或約 900 mg/m²/天)組合。

【0347】在一些具體實施例中，劑量方案涉及包括在對患者投予治療有效量之經工程處理之 T 細胞之前，每日對患者投予約 500mg/m²/天之環磷醯胺及約 60mg/m²/天之氟達拉濱(fludarabine)達 3 天，來治療患者。

【0348】在一些具體實施例中，劑量方案涉及包含在對患者投予治療有效量之經工程處理之 T 細胞之前，每日對患者投予約 600 mg/m²/天之環磷醯胺及約 30 mg/m²/天之氟達拉濱(fludarabine)達 3 天，來治療患者。

【0349】在一些具體實施例中，劑量方案涉及在對患者投予治療有效量之經工程處理之 T 細胞之前，包含每日對患者投予約 500 mg/m²/天之環磷醯胺達 2 天及約 30 mg/m²/天之氟達拉濱(fludarabine)達 4 天，來治療患者。

【0350】在一些具體實施例中，劑量方案涉及在對患者投予治療有效量之經工程處理之 T 細胞之前，包含每日對患者投予約 600 mg/m²/天之環磷醯胺達 3 天及約 30 mg/m²/天之氟達拉濱(fludarabine)達 3 天，來治療患者。

【0351】在一些具體實施例中，劑量方案涉及在對患者投予治療有效量之經工程處理之 T 細胞之前，包含每日對患者投予約 550 mg/m²/天之環磷醯胺達 3 天及約 30

mg/m²/天之氟達拉濱(fludarabine)達3天，來治療患者。

【0352】在一些具體實施例中，劑量方案涉及在對患者投予治療有效量之經工程處理之T細胞之前，包含每日對患者投予約500 mg/m²/天之環磷醯胺達3天及約30 mg/m²/天之氟達拉濱(fludarabine)達3天，來治療患者。

【0353】在一些具體實施例中，劑量方案涉及在對患者投予治療有效量之經工程處理之T細胞之前，包含每日對患者投予約450 mg/m²/天之環磷醯胺達3天及約30 mg/m²/天之氟達拉濱(fludarabine)達3天，來治療患者。

【0354】在一些具體實施例中，劑量方案涉及在對患者投予治療有效量之經工程處理之T細胞之前，包含每日對患者投予約400 mg/m²/天之環磷醯胺達3天及約30 mg/m²/天之氟達拉濱(fludarabine)達3天，來治療患者。

【0355】在一些具體實施例中，劑量方案涉及在對患者投予治療有效量之經工程處理之T細胞之前，包含每日對患者投予約440 mg/m²/天之環磷醯胺達2天及約100 mg/m²/天之依托泊苷(etoposide)達2天，來治療患者。

【0356】在一些具體實施例中，劑量方案涉及在對患者投予治療有效量之經工程處理之T細胞之前，包含每日對患者投予約2-4 g/m²/天之環磷醯胺達3天及約200 mg/m²/天之依托泊苷(etoposide)達3天，來治療患者。

【0357】在一些具體實施例中，劑量方案涉及在對患者投予治療有效量之經工程處理之T細胞之前，包含每日對患者投予約300 mg/m²/天之環磷醯胺達3天及約30

mg/m²/天之氟達拉濱(fludarabine)達3天，來治療患者。

【0358】在一些具體實施例中，劑量方案涉及在對患者投予治療有效量之經工程處理之T細胞之前，包含每日對患者投予約30-60 mg/kg (約1100 mg/m²-2200 mg/m²)之環磷醯胺達3至5天及約25 mg/m²之氟達拉濱(fludarabine)達3至5天，來治療患者。

【0359】在一些具體實施例中，劑量方案涉及在對患者投予治療有效量之經工程處理之T細胞之前，包含每日對患者投予約1 g/m²之環磷醯胺，來治療患者。

【0360】在一些具體實施例中，劑量方案涉及在對患者投予治療有效量之經工程處理之T細胞之前，包含每日對患者投予約1.2 g/m²之環磷醯胺達4天，來治療患者。

【0361】在一些具體實施例中，方案涉及在對患者投予治療有效量之經工程處理之T細胞之前，包含每日對患者投予約2 g/m²之環磷醯胺，來治療患者。

【0362】在一些具體實施例中，劑量方案涉及在對患者投予治療有效量之經工程處理之T細胞之前，包含每日對患者投予約25 mg/m²之氟達拉濱(fludarabine)達3天，來治療患者。

【0363】在一些具體實施例中，劑量方案涉及在對患者投予治療有效量之經工程處理之T細胞之前，包含每日對患者投予約90 mg/m²之苯達莫司汀(bendamustine)達2天，來治療患者。

【0364】在一些具體實施例中，劑量方案涉及在對患

者投予治療有效量之經工程處理之T細胞之前，包含每日對患者投予約 500 mg/m²/天之環磷醯胺達 2 天及約 30 mg/m²/天之氟達拉濱(fludarabine)達 4 天，來治療患者。

【0365】在一些具體實施例中，劑量方案涉及在對患者投予治療有效量之經工程處理之T細胞之前，包含對患者投予在第 1 天約 1000 mg/m²之胺甲喋呤、在第 2 及 3 天每 12 小時約 1000 mg/m²，來治療患者。

【0366】另一較佳劑量方案涉及在對患者投予治療有效量之經工程處理之T細胞之前，包含對患者投予在第 1、2 及 3 天每 12 小時約 300 mg/m²之環磷醯胺、在第 3 天 2 mg 之長春新鹼(vincristine)及在第 3 天 50 mg/m²之阿德力黴素，來治療患者。

【0367】另一較佳劑量方案涉及在對患者投予治療有效量之經工程處理之T細胞之前，包含每日對患者投予約 200 mg/m²/天之環磷醯胺達 3 天及約 20 mg/m²/天之氟達拉濱(fludarabine)達 3 天，來治療患者。

【0368】在一些具體實施例中，抗原結合分子、經轉導(或以其他方式經工程處理)之細胞(諸如 CAR 或 TCR)及化療劑係各自以能有效治療個體之疾病或病症的量投予。

【0369】在一些具體實施例中，包含本文所揭示之 CAR 及/或 TCR 表現的免疫效應細胞之組成物可與任何數目之化療劑組合投予。化療劑之實例包括烷化劑，諸如塞替派(thiotepa)及環磷醯胺(CYTOXAN™)；烷基磺酸酯，諸如白消安(busulfan)、英丙舒凡(improsulfan)和泊舒凡

(piposulfan)；氮丙啶類 (*aziridine*)，諸如苯佐替派 (*benzodopa*)、卡波醜 (*carboquone*)、美妥替派 (*meturedopa*) 和烏瑞替派 (*uredopa*)；亞乙基亞胺類和甲基蜜胺類，包括六甲蜜胺、三亞乙基蜜胺、三亞乙基磷醯胺、三亞乙基硫代磷醯胺和三羥甲基蜜胺 (*trimethylolomelamine*) 摘要；氮芥類，諸如苯丁酸氮芥、萘氮芥、環磷醯胺、雌氮芥、異環磷醯胺、雙氯乙基甲胺 (*mechlorethamine*)、鹽酸氧化氮芥 (*mechlorethamine oxide hydrochloride*)、美法崙、新氮芥 (*novembichin*)、苯芥膽留醇 (*phenesterine*)、潑尼莫司汀 (*prednimustine*)、曲磷胺 (*trofosfamide*)、尿嘧啶氮芥 (*uracil mustard*)；亞硝基脲類 (*nitrosoureas*)，諸如卡莫司汀 (*carmustine*)、吡葡亞硝脲 (*chlorozotocin*)、福莫司汀 (*fotemustine*)、洛莫司汀 (*lomustine*)、尼莫司汀 (*nimustine*)、雷莫司汀 (*ranimustine*)；抗生素，諸如阿克拉黴素 (*aclacinomysin*)、放線菌素、胺茴黴素 (*authramycin*)、偶氮絲胺酸、博來黴素、放線菌素 (*cactinomycin*)、卡奇黴素 (*calicheamicin*)、卡拉比星、去甲柔紅黴素 (*carminomycin*)、嗜癌黴素 (*carzinophilin*)、色黴素 (*chromomycin*)、更生黴素、柔紅黴素、地托比星 (*detorubicin*)、6-二氨基-5-側氧基-L-正白胺酸、阿黴素、表阿黴素、依索比星、伊達比星 (*idarubicin*)、麻西羅黴素 (*marcellomycin*)、絲裂黴素 (*mitomycin*)、黴酚酸、諾拉黴素 (*nogalamycin*)、橄欖黴素 (*olivomycin*)、培洛黴素 (*peplomycin*)、泊非黴素 (*potfiromycin*)、嘌呤黴素、三鐵阿黴素 (*quelamycin*)、羅多比星 (*rodorubicin*)、

鏈黑菌素(streptonigrin)、鏈佐星(streptozocin)、殺結核菌素(tubercidin)、烏苯美司(ubenimex)、淨司他丁(zinostatin)、佐柔比星(zorubicin)；抗代謝物，諸如胺甲喋呤和5-氟尿嘧啶(5-FU)；葉酸類似物，諸如二甲葉酸(denopterin)、胺甲喋呤、蝶羅呤(pteropterin)、三甲曲沙(trimetrexate)；嘌呤類似物，諸如氟達拉濱(fludarabine)、6-巰基嘌呤、硫咪嘌呤(thiamiprine)、硫鳥嘌呤(thioguanine)；嘧啶類似物，諸如安西他濱(ancitabine)、阿扎胞苷(azacitidine)、6-氮雜尿苷(azauridine)、卡莫氟(carmofur)、阿糖胞苷(cytarabine)、雙脫氧尿苷(dideoxyuridine)、去氧氟尿苷(doxifluridine)、依諾他濱(enocitabine)、氟尿苷(floxuridine)、5-FU；雄激素類，諸如卡魯甾酮(calusterone)、丙酸屈他雄酮(dromostanolone propionate)、表硫雄醇(epitiostanol)、美雄烷(mepitiostane)、甾內酯(testolactone)；抗腎上腺類，諸如胺魯米特(aminoglutethimide)、米托坦(mitotane)、曲洛司坦(trilostane)；葉酸補充劑，諸如亞葉酸；醋葡醛內酯(aceglatone)；醛磷醯胺糖苷(aldophosphamide glycoside)；胺基乙醯丙酸(aminolevulinic acid)；安吡啶(amsacrine)；曲布賽(bestrabucil)；蔥雙咪脲(bisantrene)；依達曲沙(edatraxate)；地磷胺(defosfamine)；地美可辛(demecolcine)；地吡醯(diaziquone)；依氟鳥胺酸(elformithine)；依利醋鞍(elliptinium acetate)；依托格魯(etoglucid)；硝酸鎂；羥基脲；香菇多醣(lentinan)；氯尼達明(lonidamine)；米托胍脲(mitoguazone)；米托蔥醯(mitoxantrone)；莫呢達醇

(mopidamol)；二胺硝吡啶(nitracrine)；噴司他汀(pentostatin)；蛋胺氮芥(phenamet)；吡柔比星(pirarubicin)；鬼臼酸(podophyllinic acid)；2-乙基醯肼(2-ethylhydrazide)；丙卡巴肼(procarbazine)；PSK[®]；雷佐生(razoxane)；西佐喃(sizofiran)；螺環鍺(spirogermanium)；細交鏈孢菌酮酸(tenuazonic acid)；三亞胺醯(triaziquone)；2,2',2''-三氯三乙胺；胺基甲酸乙酯(urethan)；長春地辛(vindesine)；達卡巴嗪(dacarbazine)；甘露醇氮芥(mannomustine)；二溴甘露醇(mitobronitol)；二溴衛矛醇(mitolactol)；哌泊溴烷(pipobroman)；加西托辛(gacytosine)；阿拉伯糖苷(arabinoside) (Ara-C)；環磷醯胺；塞替派；類紫杉醇，例如太平洋紫杉醇(TAXOL[™]，施貴寶)和多西紫杉醇(doxetaxel) (TAXOTERE[®]，羅納-普朗克Rorer公司)；苯丁酸氮芥(chlorambucil)；吉西他濱；6-硫鳥嘌呤；巯基嘌呤；胺甲喋呤；鉑類似物，諸如順鉑和卡鉑；長春鹼；鉑；依托泊苷(VP-16)；異環磷醯胺；絲裂黴素C；米托蒽醌；長春新鹼；長春瑞濱；諾維本(navelbine)；能滅瘤(novantrone)；替尼泊苷(teniposide)；柔紅黴素；胺基蝶呤(aminopterin)；希羅達(xeloda)；伊班膦酸鈉(ibandronate)；CPT-11；拓撲異構酶抑制劑RFS 2000；二氟甲基鳥胺酸(DFMO)；視黃酸(retinoic acid)衍生物，諸如TARGRETIN[™](貝沙羅汀(bexarotene))、PANRETIN[™]、(阿利維A酸)；ONTAK[™](尼介白素(denileukin diftitox))；埃斯培拉黴素(esperamicin)；卡培他濱(capecitabine)；及

上述任一者之醫藥上可接受之鹽、酸或衍生物。在一些具體實施例中，本文所揭示之包含CAR及/或TCR表現的免疫效應細胞之組成物可與用於調節或抑制激素對腫瘤之作用的抗激素劑聯合投予，抗激素劑諸如抗雌激素，包括，例如他莫昔芬(tamoxifen)、雷洛昔芬(raloxifene)、抑制4(5)-咪唑該之芳香酶、4-羥基他莫昔芬、曲沃昔芬(trioxifene)、奇沃昔芬(keoxifene)、LY117018、奧那司酮(onapristone)和托瑞米芬(toremifene)(FARESTON™)；及抗雄激素，諸如氟他胺(flutamide)、尼魯米特(nilutamide)、比卡魯胺(bicalutamide)、柳菩林(leuprolide)和戈舍瑞林(goserelin)；及上述任一者之醫藥上可接受之鹽、酸或衍生物。當適當時亦投予化療劑之組合，包括，但不限於CHOP，即，環磷醯胺(CYTOXAN®)、多柔比星(Doxorubicin)(羥基多柔比星(hydroxydoxorubicin))、長春新鹼(ONCOVIN®)及潑尼松；EPOCH(依托泊苷(etoposide)、強的松(prednisone)、長春新鹼(vincristine)(ONCOVIN®)及多柔比星鹽酸鹽(羥基柔毛黴素(hydroxydaunorubicin)鹽酸鹽))；以及卡鉑與吉西他濱(gemcitabine)。

【0370】 在一些具體實施例中，化療劑係在投予經工程處理之細胞或核酸的同一時間或投予後之一週內投予。於其他具體實施例中，化療劑係在投予經工程處理之細胞或核酸後的1至4週或1週至1個月、1週至2個月、1週至3個月、1週至6個月、1週至9個月或1週至12個月投予。在一

些具體實施例中，化療劑係在投予該細胞或核酸之前至少1個月投予。在一些具體實施例中，方法進一步包含投予二或多種化療劑。

【0371】多種額外之治療劑均可與本文所描述之組成物一起使用。例如，可能有用之額外的治療劑包括PD-1抑制劑，諸如尼渥魯單抗(nivolumab)(OPDIVO[®])、沛洛珠單抗(pembrolizumab)(KEYTRUDA[®])、比迪利珠單抗(pidilizumab)(CureTech)及阿替珠單抗(atezolizumab)(TECENTRIQ[®])。

【0372】適合與本揭露組合使用之額外的治療劑包括，但不限於依羅替尼(ibrutinib)(IMBRUVICA[®])、奧法木單抗(ofatumumab)(ARZERRA[®])、利妥昔單抗(rituximab)(RITUXAN[®])、貝伐單抗(bevacizumab)(AVASTIN[®])、曲妥珠單抗(trastuzumab)(HERCEPTIN[®])、賀癌寧(trastuzumab emtansine)(KADCYLA[®])、伊馬替尼(imatinib)(GLEEVEC[®])、西妥昔單抗(cetuximab)(ERBITUX[®])、帕尼單抗(panitumumab)(VECTIBIX[®])、卡莫索單抗(catumaxomab)(REMOVAB[®])、伊妥莫單抗(ibritumomab)(ZEVALIN[®])、托西妥莫單抗(tositumomab)、侖妥昔單抗(brentuximab)(ADCETRIS[®])、阿崙單抗(alemtuzumab)(LEMTRADA[®])、吉妥珠單抗(gemtuzumab)、埃羅替尼(erlotinib)(TARCEVA[®])、吉非替尼(gefitinib)(IRESSA[®])、凡德他尼(vandetanib)(CAPRELSA[®])、阿法替尼(afatinib)(GIOTRIF[®])、拉帕替尼(lapatinib)(TYKERB[®])、來那替尼(neratinib)、阿西替尼(axitinib)(INLYTA[®])、馬賽替尼(masitinib)

(MASIVET[®])、帕唑帕尼(pazopanib) (VOTRIENT[®])、舒尼替尼(sunitinib) (SUTENT[®])、索拉非尼(sorafenib) (NEXAVAR[®])、來妥替尼(lestaurtinib)、西地尼布(cediranib)、蘭瓦替尼(lenvatinib) (LENVIMA[®])、尼達尼布(nintedanib) (OFEV[®])、瑞戈非尼(regorafenib) (STIVARGA[®])、司馬沙尼(semaxanib)、替瓦沙尼(tivozanib)、恩崔替尼(entrectinib)、卡博替(cabozantinib)(CABOMETYX[®])、達沙替尼(dasatinib) (SPRYCEL[®])、尼洛替尼(nilotinib) (TASIGNA[®])、普納替尼(ponatinib) (ICLUSIG[®])、雷度替尼(radotinib) (SUPECT[®])、波舒替尼(bosutinib) (BOSULIF[®])、魯索利替尼(ruxolitinib) (JAKAVI[®])、帕利替尼(pacritinib)、可必美替尼(cobimetinib) (COTELLIC[®])、司美替尼(selumetinib)、曲美替尼(trametinib) (MEKINIST[®])、必尼美替尼(binimetinib)、阿崙替尼(alectinib) (ALECENSA[®])、西利替尼(ceritinib) (ZYKADIA[®])、克利舒替尼(crizotinib) (XALKORI[®])、阿柏西普(aflibercept) (EYELEA[®])、阿迪波太(adipotide)、地尼介白素(denileukin diftitox) (ONTAK[®])、mTOR抑制劑，諸如依維莫司(everolimus) (AFINITOR[®])與西羅莫司(temsirolimus) (TORISEL[®])、刺猬抑制劑，諸如索尼得吉(sonidegib) (ODOZMO[®])和維莫得告(vismodegib) (ERIVEDGE[®])、CDK抑制劑，諸如CDK抑制劑(帕博西尼(palbociclib)；IBRANCE[®])。

【0373】在一些具體實施例中，包含含有CAR及/或TCR之免疫的組成物係與抗炎劑一起投予。抗炎劑或藥物

可包括，但不限於：類固醇和糖皮質激素(包括倍他米松(betamethasone)、布地奈德(budesonide)、地塞米松(dexamethasone)、醋酸氫化可的松(hydrocortisone acetate)、氫化可的松、氫化可的松、甲基強的松龍(methylprednisolone)、強的松龍、潑尼松(prednisone)和曲安西龍(triamcinolone))、非類固醇抗炎藥(NSAIDs)，包括阿斯匹靈(aspirin)、布洛芬(ibuprofen)、萘普生(naproxen)、胺甲喋呤、柳氮磺胺吡啶(sulfasalazine)、來氟米特(leflunomide)、抗TNF藥物、環磷醯胺和黴酚酸酯(mycophenolate)。示例性NSAID包括布洛芬、萘普生、萘普生鈉、Cox-2抑制劑及唾液酸鹽。示例性鎮痛藥包括對乙醯胺基酚、羥考酮、鹽酸丙氧酚之曲馬多。示例性糖皮質激素包括可的松、地塞米松、氫化可的松、甲基強的松龍、強的松龍或潑尼松。示例性生物反應修飾劑包括針對細胞表面標記物(例如CD4、CD5，等)之分子、細胞因子抑制劑，諸如TNF拮抗劑(例如依那西普(etanercept)(ENBREL[®])、阿達木單抗(adalimumab)(HUMIRA[®])和英夫利昔單抗(infliximab)(REMICADE[®])、趨化因子抑制劑和黏附分子抑制劑。該生物反應修飾劑包括單株抗體及重組形式之分子。示例性DMARD包括硫唑嘌呤(azathioprine)、環磷醯胺、環孢黴素(cyclosporine)、胺甲喋呤、青黴胺、來氟米特(leflunomide)、柳氮磺吡啶(sulfasalazine)、羥氯喹(hydroxychloroquine)、Gold(口服(金諾芬(auranofin))和肌肉內)及米諾環素(minocycline)。

【0374】 在一些具體實施例中，本文所描述之組成物係與細胞介質一起投予。如本文所使用之“細胞介質”意指由一個細胞群釋出之作用在另一細胞上，作為細胞間介導劑的蛋白質。細胞介質之實例有淋巴介質、單核因子及傳統多肽激素。細胞介質包括生長激素(諸如人類生長激素)、N-甲硫胺醯人生長激素及牛生長激素；副甲狀腺激素；甲狀腺素；胰島素；胰島素原；鬆弛素；鬆弛素原；糖蛋白激素，諸如濾泡刺激素(FSH)、促甲狀腺激素(TSH)和黃體生成素(LH)；肝細胞生長因子(HGF)；纖維母細胞生長因子(FGF)；催乳素(prolactin)；胎盤泌乳素(placental lactogen)；穆勒氏管(mullerian)抑制物質；小鼠促性腺激素相關肽；抑制素；活化素；血管內皮生長因子；整合素；血小板生成素(thrombopoietin)(TPO)；神經生長因子(NGF)，諸如NGF- β ；血小板生長因子；轉化生長因子(TGF)，諸如TGF- α 和TGF- β ；胰島素樣生長因子-I和胰島素樣生長因子-II；紅血球生成素(EPO)；骨誘導因子；干擾素，骨誘導因子如干擾素- α 、 β 和 γ ；細胞集落刺激因子(CSF)，諸如巨噬細胞-CSF(M-CSF)；粒細胞-巨噬細胞-CSF(GM-CSF)；和粒細胞-CSF(G-CSF)；介白素(IL)，諸如IL-1、IL-1 α 、IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-8、IL-9、IL-10、IL-11、IL-12；IL-15、腫瘤壞死因子，諸如TNF- α 或TNF- β ；及其他多肽因子，包括LIF和kit配體(KL)。如本文所用，術語細胞介質包括來自天然來源或來自重組細胞培養物之蛋白質，以及天然序列細胞介質

之生物活性同等物。

【0375】 本專利說明書中所提及之所有出版物、專利及專利申請案以引用方式併入本文，其程度如同個別出版物、專利或專利申請案各自被具體且單獨地指明以引用方式併入本發明中。然而，本文之參考文獻的引用不應被解釋為承認該參考文獻為本揭露之先前技術。任何以引用方式被併入之參考文獻中所提供之任何定義或術語與本文所提供之術語和討論不同時，以本發明之術語和定義為準。

【0376】 本揭露藉由下列實施例進一步說明，其不應被解釋為進一步限制。本申請案全文中所引用之所有參考文獻的內容以引用方式明確地併入本文。

實施例

實施例 1

【0377】 在各種細胞株中測量 CD70 表現。CD70 被發現表現 (片段 / 千鹼基長之外顯子 / 百萬對應之測序讀數 (FPKM) 大於 35) 在 99% 所測試之多發性骨髓瘤腫瘤細胞株中。

【0378】 為了進一步表徵 CD70 之表現，在 4°C 下以在染色緩衝液 (BD Pharmingen) 中之與 PE (BD Pharmingen) 共軛之抗 CD70 抗體將 CEM (ATCC)、EoL-1 (Sigma)、HL-60 (ATCC)、KG-1a (ATCC)、MV4; 11 (ATCC)、NAMALWA (ATCC)、Raji (ATCC)、Toledo (ATCC)、與 U-937 (ATCC) 細胞染色 30 分鐘。然後，在數據獲取之前，洗滌細胞並再

懸浮於具有碘化丙錠(propidium iodide)(BD Pharmingen)之染色緩衝液中。然後，藉由流式細胞術取得樣品並分析數據(圖2)。在細胞株 EoL-1、MV4; 11、NAMALWA、Raji、Toledo、與 U-937(圖2)中觀察到 CD70 表現，但未在細胞株 CEM、HL-60、與 KG-1a 中觀察到(圖2)。

實施例 2

【0379】 將含有 CD70 CAR 構築體之第三代慢病毒轉移載體(如圖 1A 至 1H 圖式所示，具有圖 8A 至 8L 所示之序列，及在附加的序列表 (SEQ ID NO: 29 至 52)) 連同 ViraPower 慢病毒包裝混合物 (Life Technologies) 一起使用以產生該慢病毒上清液。簡單地說，經由將 15 µg 之 DNA 及 22.5 µl 之聚乙炔亞胺 (polyethileneimine) (Polysciences, 1 mg/ml) 在 600 µl 之 OptiMEM 培養基中混合以產生轉染混合物。將轉染混合物在室溫下溫育 5 分鐘。同時，以胰蛋白酶處理 293T 細胞 (ATCC) 並計數。然後，將總計 10×10^6 之 293T 細胞與轉染混合物置於 T75 燒瓶中。培養三天後，收集上清液並通過 0.45 µm 過濾器過濾，並儲存在 -80°C 。

【0380】 根據製造商之指示，使用 Ficoll[®]-Paque 密度離心，從二個不同健康供體之白血球濃縮物 (leukopak) (Hemacare) 單離出周邊血單核細胞 (PBMC)。使用在補充有 IL-2 (300 IU/ml, Proleukin[®], Prometheus[®] Therapeutics and Diagnostics) 之 R10 培養基中的 OKT3 (莫羅單抗 (Muromonab)-CD3, 50ng/ml, Miltenyi Biotec) 刺激 PBMC。

刺激後48小時，使用含有不同CD70 CAR構築體之慢病毒轉導細胞，感染複數(MOI)為10。在用於活性分析之前，將細胞維持在 0.5×10^6 至 2.0×10^6 細胞/ml。

【0381】在刺激後第14天，在4°C下以在染色緩衝液(BD Pharmingen)中之重組CD70-Fc(Sino Biological)將經轉導之T細胞染色30分鐘。然後洗滌細胞，並在4°C下以在染色緩衝液中之山羊抗人類IgG Fc PE(Jackson ImmunoResearch)染色30分鐘。然後洗滌細胞並在數據獲取前，再懸浮於具有碘化丙錠(BD Pharmingen)之染色緩衝液中。所有實驗均在二個不同之供體中進行。在供體1(圖3A)和供體2(圖3B)之經轉導的細胞兩者中觀察各構築體之CD70 CAR表現。

【0382】T細胞刺激後14天，將效應細胞(例如抗CD70 CAR T細胞)與目標細胞以1:1效應細胞對目標細胞(E:T)之比例培養在R10培養基中。測試之細胞株包括KG-1a、NAMALWA、及Raji。共同培養後16小時，根據製造商之說明書，藉由Luminex(EMD Millipore)分析上清液對於產生之細胞介質IFN γ (圖4A至4B)、TNF α (圖4C至4D)及IL-2(圖4E至4F)。對在二個供體(圖4A至4F)中測試之各抗CD70 CAR T細胞，在NAMALWA與Raji目標細胞共同培養物之上清液中觀察到IFN γ (圖4A至4B)、TNF α (圖4C至4D)及IL-2(圖4E至4F)。然而，在與各種CD70 CAR T細胞共同培養的KG-1a目標細胞之上清液中(圖4A至4F)，觀察到較低量之IFN γ (圖4A至4B)、TNF α (圖4C至4D)及IL-2(圖

4E至4F)。

【0383】藉由CD3陰性細胞之碘化丙錠(PI)攝入的流式細胞分析評估目標細胞生存力。抗-CD70 CAR T細胞與KG-1a (圖5A-5B)、Raji (圖5C)、或NAMALWA (圖5D)目標細胞共培養16小時、40小時、64小時、88小時、或112小時。在對抗-CD70 CAR T細胞之任何時段，在KG-1a共培養物中觀察到少量細胞溶解活性(圖5A-5B)。

實施例3

【0384】將供體CD4+及CD8+T細胞解凍並以OpTmizer培養基(Life Technologies)(供有1X青黴素-鏈黴素-L-麩醯胺酸(PSQ)(Gibco))洗滌兩次。使用Vi-Cell細胞分析器計數細胞，且將細胞密度調整成在OpTmizer培養基(含有1X PSQ及300 IU/mL IL-2)(Proleukin®, Prometheus® Therapeutics and Diagnostics)有 1×10^6 細胞/mL。計數與重新懸浮T細胞於培養基之後，以最終濃度為1 $\mu\text{g/mL}$ 加入可溶抗-CD28抗體。之後將細胞轉移到塗覆有抗-CD3抗體(Muromonab-CD3, 50ng/ml, Miltenyi Biotec)(以HBSS稀釋到最終濃度為1.23 $\mu\text{g/mL}$)之T25燒瓶。

【0385】24小時(刺激後第1天)之後，將包含CAR構築體(例如，SEQ ID NO: 29及30)之CD70慢病毒載體加到各T細胞培養物達MOI為10。對於非轉導的T細胞，在300 IU/mL IL-2存在下，利用相同的程序，刺激細胞並擴增，但在第1天無添加病毒載體到細胞。轉導後24小時，以培

養基(含有預先指定的組分)洗滌T細胞、計數、且以 0.5×10^6 細胞/mL培養基重種。

【0386】在刺激後第14天，在 4°C 以重組的CD70-Fc (Sino Biological)(在染色緩衝液(BD Pharmingen)中)染色轉導之T細胞30分鐘。之後洗滌細胞且以山羊抗-人類IgG Fc PE (Jackson ImmunoResearch)(在染色緩衝液中)在 4°C 染色30分鐘。之後在數據獲取之前，洗滌細胞且重新懸浮在有碘化丙錠(BD Pharmingen)之染色緩衝液中。在二種不同供體中進行所有實驗。在供體3及供體4兩者轉導之細胞中對構築體各者觀察CD70 CAR表現(圖9)。

【0387】在T細胞刺激之後，以1:1或4:1效應細胞對目標細胞(E:T)比在R10培養基中將效應細胞，例如，抗-CD70 CAR T細胞，與目標細胞培養14天。所測試的細胞株包括KG-1a及Raji。共培養後16小時，以Luminex (EMD Millipore)，根據製造商指示分析上清液關於細胞介質 $\text{IFN}\gamma$ (圖11A-11D)、 $\text{TNF}\alpha$ (圖13A-13D)、及IL-2 (圖12A-12D)的產生。在Raji目標細胞共培養物的上清液中為在兩個供體中所測試的各抗-CD70 CAR T細胞(圖11A-12D、12A-12D、及13A-13D)觀察 $\text{IFN}\gamma$ (圖11A-11D)、 $\text{TNF}\alpha$ (圖13A-13D)、及IL-2 (圖12A-12D)。然而，在與各種CD70 CAR T細胞共培養的KG-1a目標細胞之上清液中(圖11A-12D、12A-12D、及13A-13D)，以較低的量觀察到 $\text{IFN}\gamma$ (圖11A-11D)、 $\text{TNF}\alpha$ (圖13A-13D)、及IL-2 (圖12A-12D)。

【0388】藉由CD3陰性細胞之碘化丙錠(PI)攝入的流式細胞分析評估目標細胞生存力。抗-CD70 CAR T細胞與KG-1a或Raji目標細胞共培養。對抗-CD70 CAR T細胞，在KG-1a共培養物中觀察到少量細胞溶解活性(圖10A-10D)。

【序列表】

<110> KITE PHARMA, INC.

<120> CD70 結合分子及使用彼之方法

<130> K-1034.02

<150> US 62/458,879

<151> 2017-02-14

<160> 97

<170> PatentIn 版本 3.5

<210> 1

<211> 193

<212> PRT

<213> 智人

<400> 1

Met Pro Glu Glu Gly Ser Gly Cys Ser Val Arg Arg Arg Pro Tyr Gly
1 5 10 15Cys Val Leu Arg Ala Ala Leu Val Pro Leu Val Ala Gly Leu Val Ile
20 25 30Cys Leu Val Val Cys Ile Gln Arg Phe Ala Gln Ala Gln Gln Gln Leu
35 40 45Pro Leu Glu Ser Leu Gly Trp Asp Val Ala Glu Leu Gln Leu Asn His
50 55 60Thr Gly Pro Gln Gln Asp Pro Arg Leu Tyr Trp Gln Gly Gly Pro Ala
65 70 75 80Leu Gly Arg Ser Phe Leu His Gly Pro Glu Leu Asp Lys Gly Gln Leu
85 90 95Arg Ile His Arg Asp Gly Ile Tyr Met Val His Ile Gln Val Thr Leu
100 105 110Ala Ile Cys Ser Ser Thr Thr Ala Ser Arg His His Pro Thr Thr Leu
115 120 125Ala Val Gly Ile Cys Ser Pro Ala Ser Arg Ser Ile Ser Leu Leu Arg
130 135 140Leu Ser Phe His Gln Gly Cys Thr Ile Ala Ser Gln Arg Leu Thr Pro
145 150 155 160Leu Ala Arg Gly Asp Thr Leu Cys Thr Asn Leu Thr Gly Thr Leu Leu
165 170 175

Pro Ser Arg Asn Thr Asp Glu Thr Phe Phe Gly Val Gln Trp Val Arg

180 185 190

Pro

<210> 2
 <211> 366
 <212> DNA
 <213> 智人

<220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(366)
 <223> 8G1 VH

<400> 2

caa gag cag ctg gtt gag tct ggg ggc ggc gtc gtc caa ccc ggc cgg	48
Gln Glu Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg	
1 5 10 15	
agt ctg agg ttg tcc tgc gct gca agc gga ttt aca ttt tca tct tac	96
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr	
20 25 30	
ggc atg cac tgg gtt agg cag gct cct gga aaa ggg ctg gag tgg gtc	144
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val	
35 40 45	
gcg gtg act tgg tac gac ggc tcc aat aag tat tat ggg gat tcc gtg	192
Ala Val Thr Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Gly Asp Ser Val	
50 55 60	
aaa ggt cga ttc aca att agc agg gat aac tcc aaa aac aca ctg tat	240
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr	
65 70 75 80	
ctc caa atg aac tcc ttg agg gcc gag gac acg gcc gtc tat tat tgt	288
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys	
85 90 95	
gca aga gac ctc ctc cgg ggc gta aag gga tat gct atg gac gtg tgg	336
Ala Arg Asp Leu Leu Arg Gly Val Lys Gly Tyr Ala Met Asp Val Trp	
100 105 110	
ggt cag ggg acc aca gtt act gtc agt tca	366
Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser	
115 120	

<210> 3
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 3

Gln Glu Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg	
1 5 10 15	
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr	
20 25 30	

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ala Val Thr Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Gly Asp Ser Val
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Asp Leu Leu Arg Gly Val Lys Gly Tyr Ala Met Asp Val Trp
 100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 4
 <211> 327
 <212> DNA
 <213> 智人

<220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(327)
 <223> 8G1 VL

<400> 4
 gaa atc gtt ctc act cag tct cgg ggc aca ctg tcc ctc agc ccc gga 48
 Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1 5 10 15

gag cga gcc act ttg agc tgc cgg gcc agc cag tca ctt aga cgc att 96
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Leu Arg Arg Ile
 20 25 30

tat ttg gcc tgg tat cag cag aaa cca ggc cag gcg ccc agg ctg ctg 144
 Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
 35 40 45

ata tac gat gtg ttc gat agg gcc acg ggt atc ccc gat agg ttc tct 192
 Ile Tyr Asp Val Phe Asp Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
 50 55 60

ggc ggg ggg tcc ggg act gac ttc acc ctc act ata tca cga ctc gag 240
 Gly Gly Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
 65 70 75 80

ccc gaa gac ttc gca gtt tat tat tgc cag cag tac tcc gac tcc cca 288
 Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Asp Ser Pro
 85 90 95

ttc acc ttc ggc cct ggt acc aaa gtg gat att aaa cgg 327
 Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg
 100 105

<210> 5
 <211> 109

<212> PRT
 <213> 智人

<400> 5

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Leu Arg Arg Ile
 20 25 30

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

Ile Tyr Asp Val Phe Asp Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
 50 55 60

Gly Gly Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
 65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Asp Ser Pro
 85 90 95

Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg
 100 105

<210> 6
 <211> 360
 <212> DNA
 <213> 智人

<220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(360)
 <223> IC8 VH

<400> 6
 cag gtg cag ctc caa gaa tct gga ccg ggt ctc gtc aag cca tca cag 48
 Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
 1 5 10 15
 aca ctg tcc ctg acc tgc acc gtc tcc ggc gac tct atc att tca ggc 96
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Asp Ser Ile Ile Ser Gly
 20 25 30
 ggc tac tat tgg tcc tgg att aga caa cat ccg gga aag ggt ctt gaa 144
 Gly Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
 35 40 45
 tgg atc ggc tat att ttc tac agc ggg agt acg gat tac aat cct agt 192
 Trp Ile Gly Tyr Ile Phe Tyr Ser Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Pro Ser
 50 55 60
 ctc aag agc cgc gtt acc att tca gtg gat act tca aaa aac cag ttt 240
 Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
 65 70 75 80
 agc ctg aag ctg tct tct gta aca gct gct gac aca gcc gtg tac tat 288
 Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr

	85	90	95	
tgc gcc agg agc ggc tac agc tat gcc ctg ttt gac cac tgg ggg caa				336
Cys Ala Arg Ser Gly Tyr Ser Tyr Ala Leu Phe Asp His Trp Gly Gln	100	105	110	
ggc act ctt gtg acg gtg tca agt				360
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser	115	120		
<210> 7				
<211> 120				
<212> PRT				
<213> 智人				
<400> 7				
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln				
1 5 10 15				
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Asp Ser Ile Ile Ser Gly				
20 25 30				
Gly Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu				
35 40 45				
Trp Ile Gly Tyr Ile Phe Tyr Ser Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Pro Ser				
50 55 60				
Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe				
65 70 75 80				
Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr				
85 90 95				
Cys Ala Arg Ser Gly Tyr Ser Tyr Ala Leu Phe Asp His Trp Gly Gln				
100 105 110				
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser				
115 120				
<210> 8				
<211> 324				
<212> DNA				
<213> 智人				
<220>				
<221> CDS				
<222> (1)..(324)				
<223> 1C8 VL				
<400> 8				
gac att caa atg acg cag tcc cca agt tct ctg tcc gct agc gtc ggc				48
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly				
1 5 10 15				
gac cga gtg acc atc agc tgc cga gca tcc cag ttt atc ggt aga tat				96

Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Phe Ile Gly Arg Tyr
 20 25 30
 ttc aat tgg tac cag caa caa ccg ggc aaa gcg ccc aag gtc ctg atc 144
 Phe Asn Trp Tyr Gln Gln Gln Pro Gly Lys Ala Pro Lys Val Leu Ile
 35 40 45
 tac gct gag agc agt ctg caa tcc ggc gta cct agc agg ttc tcc gga 192
 Tyr Ala Glu Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 agt ggc agc gga acc gag ttc acc ctg aca att agc tcc ttg cag ccc 240
 Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 gag gat ttc gct cgc tat tac tgt caa cag agt tat tca acc cct ttt 288
 Glu Asp Phe Ala Arg Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Phe
 85 90 95
 aca ttc gga cag gga act aaa gtt gaa att aag agg 324
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 100 105

<210> 9
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 9

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 Ser Cys Arg Ala Ser Gln Phe Ile Gly Arg Tyr
 20 25 30
 Phe Asn Trp Tyr Gln Gln Gln Pro Gly Lys Ala Pro Lys Val Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Ala Glu Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Arg Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Phe
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 100 105

<210> 10
 <211> 354
 <212> DNA
 <213> 智人

<220>
 <221> CDS

<222> (1)..(354)

<223> 6E9 VH

<400> 10

cag gta cac ctg gtg cag agc ggg gcg gag gtc aag aaa ccg ggc gca 48
 Gln Val His Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15

tcc gta cgc gtg agc tgc aag gcc tcc gga tac act ttt act tct tac 96
 Ser Val Arg Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30

tat ctg cat tgg gtc agg cag gca ccg ggt cag gga ctg gag tgg atg 144
 Tyr Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

ggc att gtg gac cca agc gga ggg agt acg tca tat gat cag aag ttt 192
 Gly Ile Val Asp Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Asp Gln Lys Phe
 50 55 60

caa ggt agg ttt acc atg aca cgg gac acg tca acg agt acc gtc tac 240
 Gln Gly Arg Phe Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
 65 70 75 80

atg gag ctc agt agt ctg cgg agc gaa gac acc gca gtc tac tac tgc 288
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

gca cgc gat tat gga gac tat gtc ttt gac tat tgg ggg cag ggg acg 336
 Ala Arg Asp Tyr Gly Asp Tyr Val Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110

ctc gtg acc gtt tca agc 354
 Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 11

<211> 118

<212> PRT

<213> 智人

<400> 11

Gln Val His Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15

Ser Val Arg Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30

Tyr Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

Gly Ile Val Asp Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Asp Gln Lys Phe
 50 55 60

Gln Gly Arg Phe Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
 65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Gly Asp Tyr Val Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 12
 <211> 333
 <212> DNA
 <213> 智人

<220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(333)
 <223> 6E9 VL

<400> 12
 caa agc gta ctg aca cag ccc ccg agt gca tcc ggg acc ccc ggc caa 48
 Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
 1 5 10 15
 agg gtt aca atc agc tgc tct ggc agc tcc agt aac ata ggt acc aac 96
 Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Thr Asn
 20 25 30
 acg gtg aac tgg tac cag cag ttg cct ggc aca gcg cct cag ctg ctc 144
 Thr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Gln Leu Leu
 35 40 45
 atc tat atc aac aat cag cgg cca agt ggc gtg ccc gat aga ttc tca 192
 Ile Tyr Ile Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
 50 55 60
 ggc tca aag agc gga acc agc gct agc ttg gca atc agt ggc ctt caa 240
 Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln
 65 70 75 80
 tcc gaa gac gaa gcc gat tac tat tgt gcg acc tgg gac gat agc ctg 288
 Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Thr Trp Asp Asp Ser Leu
 85 90 95
 aac ggc ccc gtc gtg ggc ggc ggg acg aaa ctg aca gtg ttg ggc 333
 Asn Gly Pro Val Val Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
 100 105 110

<210> 13
 <211> 111
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 13

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
 1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Thr Asn
 20 25 30

Thr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Gln Leu Leu
 35 40 45

Ile Tyr Ile Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
 50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln
 65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Thr Trp Asp Asp Ser Leu
 85 90 95

Asn Gly Pro Val Val Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
 100 105 110

<210> 14
 <211> 171
 <212> DNA
 <213> 智人

<220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(171)
 <223> CD28T EC/TM

<400> 14
 ctt gat aat gaa aag tca aac gga aca atc att cac gtg aag ggc aag 48
 Leu Asp Asn Glu Lys Ser Asn Gly Thr Ile Ile His Val Lys Gly Lys
 1 5 10 15

cac ctc tgt ccg tca ccc ttg ttc cct ggt cca tcc aag cca ttc tgg 96
 His Leu Cys Pro Ser Pro Leu Phe Pro Gly Pro Ser Lys Pro Phe Trp
 20 25 30

gtg ttg gtc gta gtg ggt gga gtc ctc gct tgt tac tct ctg ctc gtc 144
 Val Leu Val Val Val Gly Gly Val Leu Ala Cys Tyr Ser Leu Leu Val
 35 40 45

acc gtg gct ttt ata atc ttc tgg gtt 171
 Thr Val Ala Phe Ile Ile Phe Trp Val
 50 55

<210> 15
 <211> 57
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 15

Leu Asp Asn Glu Lys Ser Asn Gly Thr Ile Ile His Val Lys Gly Lys
 1 5 10 15

His Leu Cys Pro Ser Pro Leu Phe Pro Gly Pro Ser Lys Pro Phe Trp
 20 25 30

Val Leu Val Val Val Gly Gly Val Leu Ala Cys Tyr Ser Leu Leu Val
 35 40 45

Thr Val Ala Phe Ile Ile Phe Trp Val

50

55

<210> 16
 <211> 249
 <212> DNA
 <213> 智人

<220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(249)
 <223> CD8 EC/TM

<400> 16
 ttc gtg cct gtt ttt ctg ccc gcg aaa ccc aca act acc ccc gcc cct 48
 Phe Val Pro Val Phe Leu Pro Ala Lys Pro Thr Thr Thr Pro Ala Pro
 1 5 10 15
 cgg ccc cca act cct gca cca act atc gct tcc caa ccc ctg tct ctg 96
 Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu
 20 25 30
 aga cct gag gca tgc cgc ccc gcg gca ggc ggc gcc gtg cac act aga 144
 Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg
 35 40 45
 ggc ctg gac ttc gcc tgc gat att tat atc tgg gcc ccc ctt gcc ggg 192
 Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly
 50 55 60
 aca tgc ggg gta ctg ctg ctg tct ctg gtg att acc ctc tac tgc aac 240
 Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Asn
 65 70 75 80
 cac aga aac 249
 His Arg Asn

<210> 17
 <211> 83
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 17

Phe Val Pro Val Phe Leu Pro Ala Lys Pro Thr Thr Thr Pro Ala Pro
 1 5 10 15
 Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu
 20 25 30
 Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg
 35 40 45
 Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly
 50 55 60
 Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Asn
 65 70 75 80

His Arg Asn

<210> 18
 <211> 81
 <212> DNA
 <213> 智人

<220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(81)
 <223> CD28T TM

<400> 18
 ttc tgg gtg ttg gtc gta gtg ggt gga gtc ctc gct tgt tac tct ctg 48
 Phe Trp Val Leu Val Val Val Gly Gly Val Leu Ala Cys Tyr Ser Leu
 1 5 10 15

ctc gtc acc gtg gct ttt ata atc ttc tgg gtt 81
 Leu Val Thr Val Ala Phe Ile Ile Phe Trp Val
 20 25

<210> 19
 <211> 27
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 19

Phe Trp Val Leu Val Val Val Gly Gly Val Leu Ala Cys Tyr Ser Leu
 1 5 10 15

Leu Val Thr Val Ala Phe Ile Ile Phe Trp Val
 20 25

<210> 20
 <211> 63
 <212> DNA
 <213> 智人

<220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(63)
 <223> CD8 TM

<400> 20
 att tat atc tgg gcc ccc ctt gcc ggg aca tgc ggg gta ctg ctg ctg 48
 Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu
 1 5 10 15

tct ctg gtg att acc 63
 Ser Leu Val Ile Thr
 20

<210> 21
 <211> 21
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 21

Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu
 1 5 10 15

Ser Leu Val Ile Thr
 20

<210> 22
 <211> 123
 <212> DNA
 <213> 智人

<220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(123)
 <223> CD28 costim

<400> 22
 aga tcc aaa aga agc cgc ctg ctc cat agc gat tac atg aat atg act 48
 Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu His Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr
 1 5 10 15

cca cgc cgc cct ggc ccc aca agg aaa cac tac cag cct tac gca cca 96
 Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro
 20 25 30

cct aga gat ttc gct gcc tat cgg agc 123
 Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser
 35 40

<210> 23
 <211> 41
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 23

Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu His Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr
 1 5 10 15

Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro
 20 25 30

Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser
 35 40

<210> 24
 <211> 141
 <212> DNA
 <213> 智人

<220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(141)
 <223> 4-1BB costim

<400> 24
 cgc ttt tcc gtc gtt aag cgg ggg aga aaa aag ctg ctg tac att ttc 48
 Arg Phe Ser Val Val Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe

1	5	10	15	
aaa cag ccg ttt atg agg ccg gtc caa acg act cag gaa gaa gac ggc				96
Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly	20	25	30	
tgc tcc tgc cgc ttt cct gag gag gag gag ggc ggg tgc gaa ctg				141
Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu	35	40	45	
<210> 25				
<211> 47				
<212> PRT				
<213> 智人				
<400> 25				
Arg Phe Ser Val Val Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe	5	10	15	
Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly	20	25	30	
Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu	35	40	45	
<210> 26				
<211> 336				
<212> DNA				
<213> 智人				
<220>				
<221> CDS				
<222> (1)..(336)				
<223> CD3ζ				
<400> 26				
agg gtg aag ttt tcc aga tct gca gat gca cca gcg tat cag cag ggc				48
Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly	5	10	15	
cag aac caa ctg tat aac gag ctc aac ctg gga cgc agg gaa gag tat				96
Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr	20	25	30	
gac gtt ttg gac aag cgc aga gga cgg gac cct gag atg ggt ggc aaa				144
Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys	35	40	45	
cca aga cga aaa aac ccc cag gag ggt ctc tat aat gag ctg cag aag				192
Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys	50	55	60	
gat aag atg gct gaa gcc tat tct gaa ata ggc atg aaa gga gag cgg				240
Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg	65	70	75	80
aga agg gga aaa ggg cac gac ggt ttg tac cag gga ctc agc act gct				288
Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala	85	90	95	
acg aag gat act tat gac gct ctc cac atg caa gcc ctg cca cct agg				336

Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
 100 105 110

<210> 27
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 27

Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly
 1 5 10 15

Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr
 20 25 30

Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys
 35 40 45

Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys
 50 55 60

Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg
 65 70 75 80

Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala
 85 90 95

Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
 100 105 110

<210> 28
 <211> 21
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 28

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
 1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro
 20

<210> 29
 <211> 1440
 <212> DNA
 <213> 智人

<220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(1440)
 <223> 8G1.1_C28T_28z

<400> 29
 atg gca ctc ccc gta act gct ctg ctg ctg ccg ttg gca ttg ctc ctg

Met	Ala	Leu	Pro	Val	Thr	Ala	Leu	Leu	Leu	Pro	Leu	Ala	Leu	Leu	Leu	
1				5					10					15		
cac	gcc	gca	cgc	ccg	caa	gag	cag	ctg	ggt	gag	tct	ggg	ggc	ggc	gtc	96
His	Ala	Ala	Arg	Pro	Gln	Glu	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Val	
			20					25					30			
gtc	caa	ccc	ggc	cgg	agt	ctg	agg	tgg	tcc	tgc	gct	gca	agc	gga	ttt	144
Val	Gln	Pro	Gly	Arg	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	
		35					40					45				
aca	ttt	tca	tct	tac	ggc	atg	cac	tgg	ggt	agg	cag	gct	cct	gga	aaa	192
Thr	Phe	Ser	Ser	Tyr	Gly	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	
	50					55					60					
ggg	ctg	gag	tgg	gtc	gcg	gtg	act	tgg	tac	gac	ggc	tcc	aat	aag	tat	240
Gly	Leu	Glu	Trp	Val	Ala	Val	Thr	Trp	Tyr	Asp	Gly	Ser	Asn	Lys	Tyr	
65				70				75							80	
tat	ggg	gat	tcc	gtg	aaa	ggt	cga	ttc	aca	att	agc	agg	gat	aac	tcc	288
Tyr	Gly	Asp	Ser	Val	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	
				85				90						95		
aaa	aac	aca	ctg	tat	ctc	caa	atg	aac	tcc	ttg	agg	gcc	gag	gac	acg	336
Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	
			100					105					110			
gcc	gtc	tat	tat	tgt	gca	aga	gac	ctc	ctc	cgg	ggc	gta	aag	gga	tat	384
Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Asp	Leu	Leu	Arg	Gly	Val	Lys	Gly	Tyr	
		115					120					125				
gct	atg	gac	gtg	tgg	ggt	cag	ggg	acc	aca	ggt	act	gtc	agt	tca	ggt	432
Ala	Met	Asp	Val	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	
	130					135					140					
ggc	ggt	ggc	agt	ggc	ggc	ggg	gga	agt	gga	ggc	ggg	ggc	tct	gaa	atc	480
Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Glu	Ile	
145				150						155				160		
ggt	ctc	act	cag	tct	ccg	ggc	aca	ctg	tcc	ctc	agc	ccc	gga	gag	cga	528
Val	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Gly	Thr	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Glu	Arg	
				165				170						175		
gcc	act	ttg	agc	tgc	cgg	gcc	agc	cag	tca	ctt	aga	cgc	att	tat	ttg	576
Ala	Thr	Leu	Ser	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Ser	Leu	Arg	Arg	Ile	Tyr	Leu	
			180					185					190			
gcc	tgg	tat	cag	cag	aaa	cca	ggc	cag	gcg	ccc	agg	ctg	ctg	ata	tac	624
Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Arg	Leu	Leu	Ile	Tyr	
		195					200					205				
gat	gtg	ttc	gat	agg	gcc	acg	ggt	atc	ccc	gat	agg	ttc	tct	ggc	ggg	672
Asp	Val	Phe	Asp	Arg	Ala	Thr	Gly	Ile	Pro	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Gly	
	210					215				220						
ggg	tcc	ggg	act	gac	ttc	acc	ctc	act	ata	tca	cga	ctc	gag	ccc	gaa	720
Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Arg	Leu	Glu	Pro	Glu	
225				230						235					240	
gac	ttc	gca	ggt	tat	tat	tgc	cag	cag	tac	tcc	gac	tcc	cca	ttc	acc	768
Asp	Phe	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Tyr	Ser	Asp	Ser	Pro	Phe	Thr	
				245					250					255		
ttc	ggc	cct	ggt	acc	aaa	gtg	gat	att	aaa	cgg	gcc	gct	gcc	ctt	gat	816
Phe	Gly	Pro	Gly	Thr	Lys	Val	Asp	Ile	Lys	Arg	Ala	Ala	Ala	Leu	Asp	
			260					265					270			

aat gaa aag tca aac gga aca atc att cac gtg aag ggc aag cac ctc 864
 Asn Glu Lys Ser Asn Gly Thr Ile Ile His Val Lys Gly Lys His Leu
 275 280 285

tgt ccg tca ccc ttg ttc cct ggt cca tcc aag cca ttc tgg gtg ttg 912
 Cys Pro Ser Pro Leu Phe Pro Gly Pro Ser Lys Pro Phe Trp Val Leu
 290 295 300

gtc gta gtg ggt gga gtc ctc gct tgt tac tct ctg ctc gtc acc gtg 960
 Val Val Val Gly Gly Val Leu Ala Cys Tyr Ser Leu Leu Val Thr Val
 305 310 315 320

gct ttt ata atc ttc tgg gtt aga tcc aaa aga agc cgc ctg ctc cat 1008
 Ala Phe Ile Ile Phe Trp Val Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu His
 325 330 335

agc gat tac atg aat atg act cca cgc cgc cct ggc ccc aca agg aaa 1056
 Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys
 340 345 350

cac tac cag cct tac gca cca cct aga gat ttc gct gcc tat cgg agc 1104
 His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser
 355 360 365

agg gtg aag ttt tcc aga tct gca gat gca cca gcg tat cag cag gcc 1152
 Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly
 370 375 380

cag aac caa ctg tat aac gag ctc aac ctg gga cgc agg gaa gag tat 1200
 Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr
 385 390 395 400

gac gtt ttg gac aag cgc aga gga cgg gac cct gag atg ggt ggc aaa 1248
 Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys
 405 410 415

cca aga cga aaa aac ccc cag gag ggt ctc tat aat gag ctg cag aag 1296
 Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys
 420 425 430

gat aag atg gct gaa gcc tat tct gaa ata ggc atg aaa gga gag cgg 1344
 Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg
 435 440 445

aga agg gga aaa ggg cac gac ggt ttg tac cag gga ctc agc act gct 1392
 Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala
 450 455 460

acg aag gat act tat gac gct ctc cac atg caa gcc ctg cca cct agg 1440
 Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
 465 470 475 480

<210> 30
 <211> 480
 <212> PRT
 <213> 智人
 <400> 30

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
 1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Glu Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val
 20 25 30

Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
 35 40 45
 Thr Phe Ser Ser Tyr Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
 50 55 60
 Gly Leu Glu Trp Val Ala Val Thr Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr
 65 70 75 80
 Tyr Gly Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser
 85 90 95
 Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr
 100 105 110
 Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Leu Leu Arg Gly Val Lys Gly Tyr
 115 120 125
 Ala Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly
 130 135 140
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile
 145 150 155 160
 Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg
 165 170 175
 Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Leu Arg Arg Ile Tyr Leu
 180 185 190
 Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr
 195 200 205
 Asp Val Phe Asp Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Gly
 210 215 220
 Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu
 225 230 235 240
 Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Asp Ser Pro Phe Thr
 245 250 255
 Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg Ala Ala Ala Leu Asp
 260 265 270
 Asn Glu Lys Ser Asn Gly Thr Ile Ile His Val Lys Gly Lys His Leu
 275 280 285
 Cys Pro Ser Pro Leu Phe Pro Gly Pro Ser Lys Pro Phe Trp Val Leu
 290 295 300

Val Val Val Gly Gly Val Leu Ala Cys Tyr Ser Leu Leu Val Thr Val
305 310 315 320

Ala Phe Ile Ile Phe Trp Val Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu His
325 330 335

Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys
340 345 350

His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser
355 360 365

Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly
370 375 380

Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr
385 390 395 400

Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys
405 410 415

Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys
420 425 430

Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg
435 440 445

Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala
450 455 460

Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
465 470 475 480

<210> 31
<211> 1458
<212> DNA
<213> 智人

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(1458)
<223> 8G1.1_C28T_4Bz

<400> 31
atg gca ctc ccc gta act gct ctg ctg ctg ccg ttg gca ttg ctc ctg 48
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

cac gcc gca cgc ccg caa gag cag ctg gtt gag tct ggg ggc ggc gtc 96
His Ala Ala Arg Pro Gln Glu Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val
20 25 30

gtc caa ccc ggc cgg agt ctg agg ttg tcc tgc gct gca agc gga ttt 144

Val	Gln	Pro	Gly	Arg	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	
		35					40					45				
aca	ttt	tca	tct	tac	ggc	atg	cac	tgg	ggt	agg	cag	gct	cct	gga	aaa	192
Thr	Phe	Ser	Ser	Tyr	Gly	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	
	50					55				60						
ggg	ctg	gag	tgg	gtc	gcg	gtg	act	tgg	tac	gac	ggc	tcc	aat	aag	tat	240
Gly	Leu	Glu	Trp	Val	Ala	Val	Thr	Trp	Tyr	Asp	Gly	Ser	Asn	Lys	Tyr	
65				70				75						80		
tat	ggg	gat	tcc	gtg	aaa	ggg	cga	ttc	aca	att	agc	agg	gat	aac	tcc	288
Tyr	Gly	Asp	Ser	Val	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	
				85				90						95		
aaa	aac	aca	ctg	tat	ctc	caa	atg	aac	tcc	ttg	agg	gcc	gag	gac	acg	336
Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	
			100					105					110			
gcc	gtc	tat	tat	tgt	gca	aga	gac	ctc	ctc	cgg	ggc	gta	aag	gga	tat	384
Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Asp	Leu	Leu	Arg	Gly	Val	Lys	Gly	Tyr	
			115				120					125				
gct	atg	gac	gtg	tgg	ggg	cag	ggg	acc	aca	ggt	act	gtc	agt	tca	ggt	432
Ala	Met	Asp	Val	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	
	130				135						140					
ggc	ggt	ggc	agt	ggc	ggc	ggg	gga	agt	gga	ggc	ggg	ggc	tct	gaa	atc	480
Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Glu	Ile	
145				150						155				160		
ggt	ctc	act	cag	tct	ccg	ggc	aca	ctg	tcc	ctc	agc	ccc	gga	gag	cga	528
Val	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Gly	Thr	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Glu	Arg	
				165				170						175		
gcc	act	ttg	agc	tgc	cgg	gcc	agc	cag	tca	ctt	aga	cgc	att	tat	ttg	576
Ala	Thr	Leu	Ser	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Ser	Leu	Arg	Arg	Ile	Tyr	Leu	
			180					185					190			
gcc	tgg	tat	cag	cag	aaa	cca	ggc	cag	gcg	ccc	agg	ctg	ctg	ata	tac	624
Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Arg	Leu	Leu	Ile	Tyr	
			195				200					205				
gat	gtg	ttc	gat	agg	gcc	acg	ggt	atc	ccc	gat	agg	ttc	tct	ggc	ggg	672
Asp	Val	Phe	Asp	Arg	Ala	Thr	Gly	Ile	Pro	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Gly	
	210					215					220					
ggg	tcc	ggg	act	gac	ttc	acc	ctc	act	ata	tca	cga	ctc	gag	ccc	gaa	720
Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Arg	Leu	Glu	Pro	Glu	
225				230						235					240	
gac	ttc	gca	ggt	tat	tat	tgc	cag	cag	tac	tcc	gac	tcc	cca	ttc	acc	768
Asp	Phe	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Tyr	Ser	Asp	Ser	Pro	Phe	Thr	
				245					250					255		
ttc	ggc	cct	ggt	acc	aaa	gtg	gat	att	aaa	cgg	gcc	gct	gcc	ctt	gat	816
Phe	Gly	Pro	Gly	Thr	Lys	Val	Asp	Ile	Lys	Arg	Ala	Ala	Ala	Leu	Asp	
			260					265					270			
aat	gaa	aag	tca	aac	gga	aca	atc	att	cac	gtg	aag	ggc	aag	cac	ctc	864
Asn	Glu	Lys	Ser	Asn	Gly	Thr	Ile	Ile	His	Val	Lys	Gly	Lys	His	Leu	
			275				280					285				
tgt	ccg	tca	ccc	ttg	ttc	cct	ggt	cca	tcc	aag	cca	ttc	tgg	gtg	ttg	912
Cys	Pro	Ser	Pro	Leu	Phe	Pro	Gly	Pro	Ser	Lys	Pro	Phe	Trp	Val	Leu	
	290					295					300					

gtc gta gtg ggt gga gtc ctc gct tgt tac tct ctg ctc gtc acc gtg 960
 Val Val Val Gly Gly Val Leu Ala Cys Tyr Ser Leu Leu Val Thr Val 320
 305 310 315
 gct ttt ata atc ttc tgg gtt cgc ttt tcc gtc gtt aag cgg ggg aga 1008
 Ala Phe Ile Ile Phe Trp Val Arg Phe Ser Val Val Lys Arg Gly Arg 335
 325 330
 aaa aag ctg ctg tac att ttc aaa cag ccg ttt atg agg ccg gtc caa 1056
 Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln 350
 340 345
 acg act cag gaa gaa gac ggc tgc tcc tgc cgc ttt cct gag gag gag 1104
 Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu 365
 355 360
 gag ggc ggg tgc gaa ctg agg gtg aag ttt tcc aga tct gca gat gca 1152
 Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala 380
 370 375
 cca gcg tat cag cag ggc cag aac caa ctg tat aac gag ctc aac ctg 1200
 Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu 400
 385 390 395
 gga cgc agg gaa gag tat gac gtt ttg gac aag cgc aga gga cgg gac 1248
 Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp 415
 405 410
 cct gag atg ggt ggc aaa cca aga cga aaa aac ccc cag gag ggt ctc 1296
 Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu 430
 420 425
 tat aat gag ctg cag aag gat aag atg gct gaa gcc tat tct gaa ata 1344
 Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile 445
 435 440
 ggc atg aaa gga gag cgg aga agg gga aaa ggg cac gac ggt ttg tac 1392
 Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr 460
 450 455
 cag gga ctc agc act gct acg aag gat act tat gac gct ctc cac atg 1440
 Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met 480
 465 470 475
 caa gcc ctg cca cct agg 1458
 Gln Ala Leu Pro Pro Arg 485

<210> 32
 <211> 486
 <212> PRT
 <213> 智人
 <400> 32

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
 1 5 10 15
 His Ala Ala Arg Pro Gln Glu Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val
 20 25 30
 Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
 35 40 45

Thr Phe Ser Ser Tyr Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
 50 55 60
 Gly Leu Glu Trp Val Ala Val Thr Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr
 65 70 75 80
 Tyr Gly Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser
 85 90 95
 Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr
 100 105 110
 Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Leu Leu Arg Gly Val Lys Gly Tyr
 115 120 125
 Ala Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly
 130 135 140
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile
 145 150 155 160
 Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg
 165 170 175
 Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Leu Arg Arg Ile Tyr Leu
 180 185 190
 Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr
 195 200 205
 Asp Val Phe Asp Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Gly
 210 215 220
 Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu
 225 230 235 240
 Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Asp Ser Pro Phe Thr
 245 250 255
 Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg Ala Ala Ala Leu Asp
 260 265 270
 Asn Glu Lys Ser Asn Gly Thr Ile Ile His Val Lys Gly Lys His Leu
 275 280 285
 Cys Pro Ser Pro Leu Phe Pro Gly Pro Ser Lys Pro Phe Trp Val Leu
 290 295 300
 Val Val Val Gly Gly Val Leu Ala Cys Tyr Ser Leu Leu Val Thr Val
 305 310 315 320

Ala Phe Ile Ile Phe Trp Val Arg Phe Ser Val Val Lys Arg Gly Arg
 325 330 335

Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln
 340 345 350

Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu
 355 360 365

Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala
 370 375 380

Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu
 385 390 395 400

Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp
 405 410 415

Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu
 420 425 430

Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile
 435 440 445

Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr
 450 455 460

Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met
 465 470 475 480

Gln Ala Leu Pro Pro Arg
 485

<210> 33
 <211> 1518
 <212> DNA
 <213> 智人

<220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(1518)
 <223> 8G1.1_C8K_28z

<400> 33
 atg gca ctc ccc gta act gct ctg ctg ctg ccg ttg gca ttg ctc ctg 48
 Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
 1 5 10 15

cac gcc gca cgc ccg caa gag cag ctg gtt gag tct ggg ggc ggc gtc 96
 His Ala Ala Arg Pro Gln Glu Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val
 20 25 30

gtc caa ccc ggc cgg agt ctg agg ttg tcc tgc gct gca agc gga ttt 144

Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe 35 40 45	
aca ttt tca tct tac ggc atg cac tgg gtt agg cag gct cct gga aaa Thr Phe Ser Ser Tyr Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys 50 55 60	192
ggg ctg gag tgg gtc gcg gtg act tgg tac gac ggc tcc aat aag tat Gly Leu Glu Trp Val Ala Val Thr Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr 65 70 75 80	240
tat ggg gat tcc gtg aaa ggt cga ttc aca att agc agg gat aac tcc Tyr Gly Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser 85 90 95	288
aaa aac aca ctg tat ctc caa atg aac tcc ttg agg gcc gag gac acg Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr 100 105 110	336
gcc gtc tat tat tgt gca aga gac ctc ctc cgg ggc gta aag gga tat Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Leu Leu Arg Gly Val Lys Gly Tyr 115 120 125	384
gct atg gac gtg tgg ggt cag ggg acc aca gtt act gtc agt tca ggt Ala Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly 130 135 140	432
ggc ggt ggc agt ggc ggc ggg gga agt gga ggc ggg ggc tct gaa atc Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Ile 145 150 155 160	480
gtt ctc act cag tct ccg ggc aca ctg tcc ctc agc ccc gga gag cga Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg 165 170 175	528
gcc act ttg agc tgc cgg gcc agc cag tca ctt aga cgc att tat ttg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Leu Arg Arg Ile Tyr Leu 180 185 190	576
gcc tgg tat cag cag aaa cca ggc cag gcg ccc agg ctg ctg ata tac Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr 195 200 205	624
gat gtg ttc gat agg gcc acg ggt atc ccc gat agg ttc tct ggc ggg Asp Val Phe Asp Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Gly 210 215 220	672
ggg tcc ggg act gac ttc acc ctc act ata tca cga ctc gag ccc gaa Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu 225 230 235 240	720
gac ttc gca gtt tat tat tgc cag cag tac tcc gac tcc cca ttc acc Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Asp Ser Pro Phe Thr 245 250 255	768
ttc ggc cct ggt acc aaa gtg gat att aaa cgg gcc gct gcc ttc gtg Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg Ala Ala Ala Phe Val 260 265 270	816
cct gtt ttt ctg ccc gcg aaa ccc aca act acc ccc gcc cct cgg ccc Pro Val Phe Leu Pro Ala Lys Pro Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro 275 280 285	864
cca act cct gca cca act atc gct tcc caa ccc ctg tct ctg aga cct Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro 290 295 300	912

gag gca tgc cgc ccc gcg gca ggc ggc gcc gtg cac act aga ggc ctg 960
 Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu
 305 310 315 320

gac ttc gcc tgc gat att tat atc tgg gcc ccc ctt gcc ggg aca tgc 1008
 Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys
 325 330 335

ggg gta ctg ctg ctg tct ctg gtg att acc ctc tac tgc aac cac aga 1056
 Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Asn His Arg
 340 345 350

aac aga tcc aaa aga agc cgc ctg ctc cat agc gat tac atg aat atg 1104
 Asn Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu His Ser Asp Tyr Met Asn Met
 355 360 365

act cca cgc cgc cct ggc ccc aca agg aaa cac tac cag cct tac gca 1152
 Thr Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala
 370 375 380

cca cct aga gat ttc gct gcc tat cgg agc agg gtg aag ttt tcc aga 1200
 Pro Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser Arg Val Lys Phe Ser Arg
 385 390 395 400

tct gca gat gca cca gcg tat cag cag ggc cag aac caa ctg tat aac 1248
 Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn
 405 410 415

gag ctc aac ctg gga cgc agg gaa gag tat gac gtt ttg gac aag cgc 1296
 Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg
 420 425 430

aga gga cgg gac cct gag atg ggt ggc aaa cca aga cga aaa aac ccc 1344
 Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro
 435 440 445

cag gag ggt ctc tat aat gag ctg cag aag gat aag atg gct gaa gcc 1392
 Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala
 450 455 460

tat tct gaa ata ggc atg aaa gga gag cgg aga agg gga aaa ggg cac 1440
 Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Gly Lys Gly His
 465 470 475 480

gac ggt ttg tac cag gga ctc agc act gct acg aag gat act tat gac 1488
 Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp
 485 490 495

gct ctc cac atg caa gcc ctg cca cct agg 1518
 Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
 500 505

<210> 34
 <211> 506
 <212> PRT
 <213> 智人
 <400> 34

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
 1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Glu Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val
 20 25 30

Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
 35 40 45
 Thr Phe Ser Ser Tyr Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
 50 55 60
 Gly Leu Glu Trp Val Ala Val Thr Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr
 65 70 75 80
 Tyr Gly Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser
 85 90 95
 Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr
 100 105 110
 Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Leu Leu Arg Gly Val Lys Gly Tyr
 115 120 125
 Ala Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly
 130 135 140
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Ile
 145 150 155 160
 Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg
 165 170 175
 Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Leu Arg Arg Ile Tyr Leu
 180 185 190
 Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr
 195 200 205
 Asp Val Phe Asp Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Gly
 210 215 220
 Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu
 225 230 235 240
 Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Asp Ser Pro Phe Thr
 245 250 255
 Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg Ala Ala Ala Phe Val
 260 265 270
 Pro Val Phe Leu Pro Ala Lys Pro Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro
 275 280 285
 Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro
 290 295 300

Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu
305 310 315 320

Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys
325 330 335

Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Asn His Arg
340 345 350

Asn Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu His Ser Asp Tyr Met Asn Met
355 360 365

Thr Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala
370 375 380

Pro Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser Arg Val Lys Phe Ser Arg
385 390 395 400

Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn
405 410 415

Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg
420 425 430

Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro
435 440 445

Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala
450 455 460

Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His
465 470 475 480

Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp
485 490 495

Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
500 505

<210> 35
<211> 1056
<212> DNA
<213> 智人

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(1056)
<223> 8G1.1_C8K_4Bz

<400> 35
gtt ctc act cag tct ccg ggc aca ctg tcc ctc agc ccc gga gag cga

48

Val	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Gly	Thr	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Glu	Arg		
1				5					10					15			
gcc	act	ttg	agc	tgc	cgg	gcc	agc	cag	tca	ctt	aga	cgc	att	tat	ttg		96
Ala	Thr	Leu	Ser	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Ser	Leu	Arg	Arg	Ile	Tyr	Leu		
			20					25					30				
gcc	tgg	tat	cag	cag	aaa	cca	ggc	cag	gcg	ccc	agg	ctg	ctg	ata	tac		144
Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Arg	Leu	Leu	Ile	Tyr		
		35					40				45						
gat	gtg	ttc	gat	agg	gcc	acg	ggc	atc	ccc	gat	agg	ttc	tct	ggc	ggg		192
Asp	Val	Phe	Asp	Arg	Ala	Thr	Gly	Ile	Pro	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Gly		
	50					55				60							
ggg	tcc	ggg	act	gac	ttc	acc	ctc	act	ata	tca	cga	ctc	gag	ccc	gaa		240
Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Arg	Leu	Glu	Pro	Glu		
65				70						75				80			
gac	ttc	gca	ggt	tat	tat	tgc	cag	cag	tac	tcc	gac	tcc	cca	ttc	acc		288
Asp	Phe	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Tyr	Ser	Asp	Ser	Pro	Phe	Thr		
				85					90					95			
ttc	ggc	cct	ggt	acc	aaa	gtg	gat	att	aaa	cgg	gcc	gct	gcc	ttc	gtg		336
Phe	Gly	Pro	Gly	Thr	Lys	Val	Asp	Ile	Lys	Arg	Ala	Ala	Ala	Phe	Val		
			100					105					110				
cct	ggt	ttt	ctg	ccc	gcg	aaa	ccc	aca	act	acc	ccc	gcc	cct	cgg	ccc		384
Pro	Val	Phe	Leu	Pro	Ala	Lys	Pro	Thr	Thr	Thr	Pro	Ala	Pro	Arg	Pro		
		115					120					125					
cca	act	cct	gca	cca	act	atc	gct	tcc	caa	ccc	ctg	tct	ctg	aga	cct		432
Pro	Thr	Pro	Ala	Pro	Thr	Ile	Ala	Ser	Gln	Pro	Leu	Ser	Leu	Arg	Pro		
		130				135					140						
gag	gca	tgc	cgc	ccc	gcg	gca	ggc	ggc	gcc	gtg	cac	act	aga	ggc	ctg		480
Glu	Ala	Cys	Arg	Pro	Ala	Ala	Gly	Gly	Ala	Val	His	Thr	Arg	Gly	Leu		
145				150					155					160			
gac	ttc	gcc	tgc	gat	att	tat	atc	tgg	gcc	ccc	ctt	gcc	ggg	aca	tgc		528
Asp	Phe	Ala	Cys	Asp	Ile	Tyr	Ile	Trp	Ala	Pro	Leu	Ala	Gly	Thr	Cys		
				165				170						175			
ggg	gta	ctg	ctg	ctg	tct	ctg	gtg	att	acc	ctc	tac	tgc	aac	cac	aga		576
Gly	Val	Leu	Leu	Leu	Ser	Leu	Val	Ile	Thr	Leu	Tyr	Cys	Asn	His	Arg		
			180					185					190				
aac	cgc	ttt	tcc	gtc	gtt	aag	cgg	ggg	aga	aaa	aag	ctg	ctg	tac	att		624
Asn	Arg	Phe	Ser	Val	Val	Lys	Arg	Gly	Arg	Lys	Lys	Leu	Leu	Tyr	Ile		
		195					200					205					
ttc	aaa	cag	ccg	ttt	atg	agg	ccg	gtc	caa	acg	act	cag	gaa	gaa	gac		672
Phe	Lys	Gln	Pro	Phe	Met	Arg	Pro	Val	Gln	Thr	Thr	Gln	Glu	Glu	Asp		
		210				215					220						
ggc	tgc	tcc	tgc	cgc	ttt	cct	gag	gag	gag	gag	ggc	ggg	tgc	gaa	ctg		720
Gly	Cys	Ser	Cys	Arg	Phe	Pro	Glu	Glu	Glu	Glu	Gly	Gly	Cys	Glu	Leu		
225				230					235					240			
agg	gtg	aag	ttt	tcc	aga	tct	gca	gat	gca	cca	gcg	tat	cag	cag	ggc		768
Arg	Val	Lys	Phe	Ser	Arg	Ser	Ala	Asp	Ala	Pro	Ala	Tyr	Gln	Gln	Gly		
				245				250						255			
cag	aac	caa	ctg	tat	aac	gag	ctc	aac	ctg	gga	cgc	agg	gaa	gag	tat		816
Gln	Asn	Gln	Leu	Tyr	Asn	Glu	Leu	Asn	Leu	Gly	Arg	Arg	Glu	Glu	Tyr		
			260					265					270				

gac gtt ttg gac aag cgc aga gga cgg gac cct gag atg ggt ggc aaa 864
 Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys
 275 280 285

cca aga cga aaa aac ccc cag gag ggt ctc tat aat gag ctg cag aag 912
 Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys
 290 295 300

gat aag atg gct gaa gcc tat tct gaa ata ggc atg aaa gga gag cgg 960
 Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg
 305 310 315 320

aga agg gga aaa ggg cac gac ggt ttg tac cag gga ctc agc act gct 1008
 Arg Arg Gly Lys Glu His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala
 325 330 335

acg aag gat act tat gac gct ctc cac atg caa gcc ctg cca cct agg 1056
 Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
 340 345 350

<210> 36
 <211> 352
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 36

Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg
 1 5 10 15

Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Leu Arg Arg Ile Tyr Leu
 20 25 30

Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr
 35 40 45

Asp Val Phe Asp Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Gly
 50 55 60

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

Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Asp Ser Pro Phe Thr
 85 90 95

Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg Ala Ala Ala Phe Val
 100 105 110

Pro Val Phe Leu Pro Ala Lys Pro Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro
 115 120 125

Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro
 130 135 140

Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu
 145 150 155 160

Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys
 165 170 175

Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Asn His Arg
 180 185 190

Asn Arg Phe Ser Val Val Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile
 195 200 205

Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp
 210 215 220

Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu
 225 230 235 240

Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly
 245 250 255

Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr
 260 265 270

Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys
 275 280 285

Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys
 290 295 300

Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg
 305 310 315 320

Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala
 325 330 335

Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
 340 345 350

<210> 37
 <211> 1431
 <212> DNA
 <213> 智人

<220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(1431)
 <223> IC8.1.001_C28T_28z

<400> 37
 atg gca ctc ccc gta act gct ctg ctg ctg ccg ttg gca ttg ctc ctg 48
 Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
 1 5 10 15

cac gcc gca cgc ccg cag gtg cag ctc caa gaa tct gga ccg ggt ctc 96
 His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu

gtc aag cca tca cag aca ctg tcc ctg acc tgc acc gtc tcc ggc gac Val Lys Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Asp 35 40 45	144
tct atc att tca ggc ggc tac tat tgg tcc tgg att aga caa cat ccg Ser Ile Ile Ser Gly Gly Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro 50 55 60	192
gga aag ggt ctt gaa tgg atc ggc tat att ttc tac agc ggg agt acg Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Phe Tyr Ser Gly Ser Thr 65 70 75 80	240
gat tac aat cct agt ctc aag agc cgc gtt acc att tca gtg gat act Asp Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr 85 90 95	288
tca aaa aac cag ttt agc ctg aag ctg tct tct gta aca gct gct gac Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp 100 105 110	336
aca gcc gtg tac tat tgc gcc agg agc ggc tac agc tat gcc ctg ttt Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Gly Tyr Ser Tyr Ala Leu Phe 115 120 125	384
gac cac tgg ggg caa ggc act ctt gtg acg gtg tca agt gga ggg gga Asp His Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly 130 135 140	432
gga tca ggc ggc ggg gga tcc ggc ggc ggg ggt agt gac att caa atg Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met 145 150 155 160	480
acg cag tcc cca agt tct ctg tcc gct agc gtc ggc gac cga gtg acc Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr 165 170 175	528
atc agc tgc cga gca tcc cag ttt atc ggt aga tat ttc aat tgg tac Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Phe Ile Gly Arg Tyr Phe Asn Trp Tyr 180 185 190	576
cag caa caa ccg ggc aaa gcg ccc aag gtc ctg atc tac gct gag agc Gln Gln Gln Pro Gly Lys Ala Pro Lys Val Leu Ile Tyr Ala Glu Ser 195 200 205	624
agt ctg caa tcc ggc gta cct agc agg ttc tcc gga agt ggc agc gga Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly 210 215 220	672
acc gag ttc acc ctg aca att agc tcc ttg cag ccc gag gat ttc gct Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala 225 230 235 240	720
cgc tat tac tgt caa cag agt tat tca acc cct ttt aca ttc gga cag Arg Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Phe Thr Phe Gly Gln 245 250 255	768
gga act aaa gtt gaa att aag agg gcc gct gcc ctt gat aat gaa aag Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Ala Ala Ala Leu Asp Asn Glu Lys 260 265 270	816
tca aac gga aca atc att cac gtg aag ggc aag cac ctc tgt ccg tca Ser Asn Gly Thr Ile Ile His Val Lys Gly Lys His Leu Cys Pro Ser 275 280 285	864
ccc ttg ttc cct ggt cca tcc aag cca ttc tgg gtg ttg gtc gta gtg	912

Pro Leu Phe Pro Gly Pro Ser Lys Pro Phe Trp Val Leu Val Val Val
 290 295 300

960
 ggt gga gtc ctc gct tgt tac tct ctg ctc gtc acc gtg gct ttt ata
 Gly Gly Val Leu Ala Cys Tyr Ser Leu Leu Val Thr Val Ala Phe Ile
 305 310 315 320

1008
 atc ttc tgg gtt aga tcc aaa aga agc cgc ctg ctc cat agc gat tac
 Ile Phe Trp Val Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu His Ser Asp Tyr
 325 330 335

1056
 atg aat atg act cca cgc cgc cct ggc ccc aca agg aaa cac tac cag
 Met Asn Met Thr Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln
 340 345 350

1104
 cct tac gca cca cct aga gat ttc gct gcc tat cgg agc agg gtg aag
 Pro Tyr Ala Pro Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser Arg Val Lys
 355 360 365

1152
 ttt tcc aga tct gca gat gca cca gcg tat cag cag ggc cag aac caa
 Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln
 370 375 380

1200
 ctg tat aac gag ctc aac ctg gga cgc agg gaa gag tat gac gtt ttg
 Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu
 385 390 395 400

1248
 gac aag cgc aga gga cgg gac cct gag atg ggt ggc aaa cca aga cga
 Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg
 405 410 415

1296
 aaa aac ccc cag gag ggt ctc tat aat gag ctg cag aag gat aag atg
 Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met
 420 425 430

1344
 gct gaa gcc tat tct gaa ata ggc atg aaa gga gag cgg aga agg gga
 Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly
 435 440 445

1392
 aaa ggg cac gac ggt ttg tac cag gga ctc agc act gct acg aag gat
 Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp
 450 455 460

1431
 act tat gac gct ctc cac atg caa gcc ctg cca cct agg
 Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
 465 470 475

<210> 38
 <211> 477
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 38

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
 1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu
 20 25 30

Val Lys Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Asp
 35 40 45

Ser Ile Ile Ser Gly Gly Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro
 50 55 60

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Phe Tyr Ser Gly Ser Thr
 65 70 75 80

Asp Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr
 85 90 95

Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp
 100 105 110

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

Asp His Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
 130 135 140

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met
 145 150 155 160

Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr
 165 170 175

Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Phe Ile Gly Arg Tyr Phe Asn Trp Tyr
 180 185 190

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

Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
 210 215 220

Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala
 225 230 235 240

Arg Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Phe Thr Phe Gly Gln
 245 250 255

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Ala Ala Ala Leu Asp Asn Glu Lys
 260 265 270

Ser Asn Gly Thr Ile Ile His Val Lys Gly Lys His Leu Cys Pro Ser
 275 280 285

Pro Leu Phe Pro Gly Pro Ser Lys Pro Phe Trp Val Leu Val Val Val
 290 295 300

Gly Gly Val Leu Ala Cys Tyr Ser Leu Leu Val Thr Val Ala Phe Ile
 305 310 315 320

Ile Phe Trp Val Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu His Ser Asp Tyr
 325 330 335

Met Asn Met Thr Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln
 340 345 350

Pro Tyr Ala Pro Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser Arg Val Lys
 355 360 365

Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln
 370 375 380

Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu
 385 390 395 400

Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg
 405 410 415

Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met
 420 425 430

Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly
 435 440 445

Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp
 450 455 460

Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
 465 470 475

<210> 39
 <211> 1449
 <212> DNA
 <213> 智人

<220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(1449)
 <223> 1C8.1.001_C28T_4Bz

<400> 39
 atg gca ctc ccc gta act gct ctg ctg ctg ccg ttg gca ttg ctc ctg 48
 Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
 1 5 10 15

cac gcc gca cgc ccg cag gtg cag ctc caa gaa tct gga ccg ggt ctc 96
 His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu
 20 25 30

gtc aag cca tca cag aca ctg tcc ctg acc tgc acc gtc tcc ggc gac 144
 Val Lys Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Asp
 35 40 45

tct atc att tca ggc ggc tac tat tgg tcc tgg att aga caa cat ccg 192
 Ser Ile Ile Ser Gly Gly Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro

50	55	60	
gga aag ggt ctt gaa tgg atc ggc tat att ttc tac agc ggg agt acg			240
Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Phe Tyr Ser Gly Ser Thr			
65	70	75	80
gat tac aat cct agt ctc aag agc cgc gtt acc att tca gtg gat act			288
Asp Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr			
	85	90	95
tca aaa aac cag ttt agc ctg aag ctg tct tct gta aca gct gct gac			336
Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp			
	100	105	110
aca gcc gtg tac tat tgc gcc agg agc ggc tac agc tat gcc ctg ttt			384
Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Gly Tyr Ser Tyr Ala Leu Phe			
	115	120	125
gac cac tgg ggg caa ggc act ctt gtg acg gtg tca agt gga ggg gga			432
Asp His Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly			
	130	135	140
gga tca ggc ggc ggg gga tcc ggc ggc ggg ggt agt gac att caa atg			480
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met			
	145	150	155
acg cag tcc cca agt tct ctg tcc gct agc gtc ggc gac cga gtg acc			528
Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr			
	165	170	175
atc agc tgc cga gca tcc cag ttt atc ggt aga tat ttc aat tgg tac			576
Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Phe Ile Gly Arg Tyr Phe Asn Trp Tyr			
	180	185	190
cag caa caa ccg ggc aaa gcg ccc aag gtc ctg atc tac gct gag agc			624
Gln Gln Gln Pro Gly Lys Ala Pro Lys Val Leu Ile Tyr Ala Glu Ser			
	195	200	205
agt ctg caa tcc ggc gta cct agc agg ttc tcc gga agt ggc agc gga			672
Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly			
	210	215	220
acc gag ttc acc ctg aca att agc tcc ttg cag ccc gag gat ttc gct			720
Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala			
	225	230	235
cgc tat tac tgt caa cag agt tat tca acc cct ttt aca ttc gga cag			768
Arg Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Phe Thr Phe Gly Gln			
	245	250	255
gga act aaa gtt gaa att aag agg gcc gct gcc ctt gat aat gaa aag			816
Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Ala Ala Ala Leu Asp Asn Glu Lys			
	260	265	270
tca aac gga aca atc att cac gtg aag ggc aag cac ctc tgt ccg tca			864
Ser Asn Gly Thr Ile Ile His Val Lys Gly Lys His Leu Cys Pro Ser			
	275	280	285
ccc ttg ttc cct ggt cca tcc aag cca ttc tgg gtg ttg gtc gta gtg			912
Pro Leu Phe Pro Gly Pro Ser Lys Pro Phe Trp Val Leu Val Val Val			
	290	295	300
ggt gga gtc ctc gct tgt tac tct ctg ctc gtc acc gtg gct ttt ata			960
Gly Gly Val Leu Ala Cys Tyr Ser Leu Leu Val Thr Val Ala Phe Ile			
	305	310	315
atc ttc tgg gtt cgc ttt tcc gtc gtt aag cgg ggg aga aaa aag ctg			1008

Ile Phe Trp Val Arg Phe Ser Val Val Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu
 325 330 335

ctg tac att ttc aaa cag ccg ttt atg agg ccg gtc caa acg act cag 1056
 Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln
 340 345 350

gaa gaa gac ggc tgc tcc tgc cgc ttt cct gag gag gag gag ggc ggg 1104
 Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly
 355 360 365

tgc gaa ctg agg gtg aag ttt tcc aga tct gca gat gca cca gcg tat 1152
 Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr
 370 375 380

cag cag ggc cag aac caa ctg tat aac gag ctc aac ctg gga cgc agg 1200
 Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg
 385 390 395 400

gaa gag tat gac gtt ttg gac aag cgc aga gga cgg gac cct gag atg 1248
 Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met
 405 410 415

ggt ggc aaa cca aga cga aaa aac ccc cag gag ggt ctc tat aat gag 1296
 Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu
 420 425 430

ctg cag aag gat aag atg gct gaa gcc tat tct gaa ata ggc atg aaa 1344
 Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys
 435 440 445

gga gag cgg aga agg gga aaa ggg cac gac ggt ttg tac cag gga ctc 1392
 Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu
 450 455 460

agc act gct acg aag gat act tat gac gct ctc cac atg caa gcc ctg 1440
 Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu
 465 470 475 480

cca cct agg 1449
 Pro Pro Arg

<210> 40
 <211> 483
 <212> PRT
 <213> 智人
 <400> 40

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
 1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu
 20 25 30

Val Lys Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Asp
 35 40 45

Ser Ile Ile Ser Gly Gly Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro
 50 55 60

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Phe Tyr Ser Gly Ser Thr
 65 70 75 80
 Asp Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr
 85 90 95
 Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp
 100 105 110
 Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Gly Tyr Ser Tyr Ala Leu Phe
 115 120 125
 Asp His Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
 130 135 140
 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met
 145 150 155 160
 Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr
 165 170 175
 Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Phe Ile Gly Arg Tyr Phe Asn Trp Tyr
 180 185 190
 Gln Gln Gln Pro Gly Lys Ala Pro Lys Val Leu Ile Tyr Ala Glu Ser
 195 200 205
 Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
 210 215 220
 Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala
 225 230 235 240
 Arg Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Phe Thr Phe Gly Gln
 245 250 255
 Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Ala Ala Ala Leu Asp Asn Glu Lys
 260 265 270
 Ser Asn Gly Thr Ile Ile His Val Lys Gly Lys His Leu Cys Pro Ser
 275 280 285
 Pro Leu Phe Pro Gly Pro Ser Lys Pro Phe Trp Val Leu Val Val Val
 290 295 300
 Gly Gly Val Leu Ala Cys Tyr Ser Leu Leu Val Thr Val Ala Phe Ile
 305 310 315 320
 Ile Phe Trp Val Arg Phe Ser Val Val Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu
 325 330 335

Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln
 340 345 350

Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly
 355 360 365

Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr
 370 375 380

Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg
 385 390 395 400

Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met
 405 410 415

Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu
 420 425 430

Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys
 435 440 445

Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu
 450 455 460

Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu
 465 470 475 480

Pro Pro Arg

<210> 41
 <211> 1509
 <212> DNA
 <213> 智人

<220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(1509)
 <223> IC8.i.001_C8K_28z

<400> 41
 atg gca ctc ccc gta act gct ctg ctg ctg ccg ttg gca ttg ctc ctg 48
 Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
 1 5 10 15

cac gcc gca cgc ccg cag gtg cag ctc caa gaa tct gga ccg ggt ctc 96
 His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu
 20 25 30

gtc aag cca tca cag aca ctg tcc ctg acc tgc acc gtc tcc ggc gac 144
 Val Lys Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Asp
 35 40 45

tct atc att tca ggc ggc tac tat tgg tcc tgg att aga caa cat ccg 192
 Ser Ile Ile Ser Gly Gly Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro

50	55	60	
gga aag ggt ctt gaa tgg atc ggc tat att ttc tac agc ggg agt acg Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Phe Tyr Ser Gly Ser Thr 65 70 75 80			240
gat tac aat cct agt ctc aag agc cgc gtt acc att tca gtg gat act Asp Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr 85 90 95			288
tca aaa aac cag ttt agc ctg aag ctg tct tct gta aca gct gct gac Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp 100 105 110			336
aca gcc gtg tac tat tgc gcc agg agc ggc tac agc tat gcc ctg ttt Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Gly Tyr Ser Tyr Ala Leu Phe 115 120 125			384
gac cac tgg ggg caa ggc act ctt gtg acg gtg tca agt gga ggg gga Asp His Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly 130 135 140			432
gga tca ggc ggc ggg gga tcc ggc ggc ggg ggt agt gac att caa atg Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met 145 150 155 160			480
acg cag tcc cca agt tct ctg tcc gct agc gtc ggc gac cga gtg acc Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr 165 170 175			528
atc agc tgc cga gca tcc cag ttt atc ggt aga tat ttc aat tgg tac Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Phe Ile Gly Arg Tyr Phe Asn Trp Tyr 180 185 190			576
cag caa caa ccg ggc aaa gcg ccc aag gtc ctg atc tac gct gag agc Gln Gln Gln Pro Gly Lys Ala Pro Lys Val Leu Ile Tyr Ala Glu Ser 195 200 205			624
agt ctg caa tcc ggc gta cct agc agg ttc tcc gga agt ggc agc gga Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly 210 215 220			672
acc gag ttc acc ctg aca att agc tcc ttg cag ccc gag gat ttc gct Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala 225 230 235 240			720
cgc tat tac tgt caa cag agt tat tca acc cct ttt aca ttc gga cag Arg Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Phe Thr Phe Gly Gln 245 250 255			768
gga act aaa gtt gaa att aag agg gcc gct gcc ttc gtg cct gtt ttt Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Ala Ala Phe Val Pro Val Phe 260 265 270			816
ctg ccc gcg aaa ccc aca act acc ccc gcc cct cgg ccc cca act cct Leu Pro Ala Lys Pro Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro 275 280 285			864
gca cca act atc gct tcc caa ccc ctg tct ctg aga cct gag gca tgc Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys 290 295 300			912
cgc ccc gcg gca ggc ggc gcc gtg cac act aga ggc ctg gac ttc gcc Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala 305 310 315 320			960
tgc gat att tat atc tgg gcc ccc ctt gcc ggg aca tgc ggg gta ctg			1008

Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu
 325 330 335

ctg ctg tct ctg gtg att acc ctc tac tgc aac cac aga aac aga tcc 1056
 Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Asn His Arg Asn Arg Ser
 340 345 350

aaa aga agc cgc ctg ctc cat agc gat tac atg aat atg act cca cgc 1104
 Lys Arg Ser Arg Leu Leu His Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr Pro Arg
 355 360 365

cgc cct ggc ccc aca agg aaa cac tac cag cct tac gca cca cct aga 1152
 Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro Pro Arg
 370 375 380

gat ttc gct gcc tat cgg agc agg gtg aag ttt tcc aga tct gca gat 1200
 Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp
 385 390 395 400

gca cca gcg tat cag cag ggc cag aac caa ctg tat aac gag ctc aac 1248
 Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn
 405 410 415

ctg gga cgc agg gaa gag tat gac gtt ttg gac aag cgc aga gga cgg 1296
 Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg
 420 425 430

gac cct gag atg ggt ggc aaa cca aga cga aaa aac ccc cag gag ggt 1344
 Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly
 435 440 445

ctc tat aat gag ctg cag aag gat aag atg gct gaa gcc tat tct gaa 1392
 Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu
 450 455 460

ata ggc atg aaa gga gag cgg aga agg gga aaa ggg cac gac ggt ttg 1440
 Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu
 465 470 475 480

tac cag gga ctc agc act gct acg aag gat act tat gac gct ctc cac 1488
 Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His
 485 490 495

atg caa gcc ctg cca cct agg 1509
 Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
 500

<210> 42
 <211> 503
 <212> PRT
 <213> 智人
 <400> 42

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
 1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu
 20 25 30

Val Lys Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Asp
 35 40 45

Ser Ile Ile Ser Gly Gly Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro
 50 55 60

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Phe Tyr Ser Gly Ser Thr
 65 70 75 80

Asp Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr
 85 90 95

Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp
 100 105 110

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

Asp His Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
 130 135 140

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met
 145 150 155 160

Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr
 165 170 175

Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Phe Ile Gly Arg Tyr Phe Asn Trp Tyr
 180 185 190

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

Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
 210 215 220

Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala
 225 230 235 240

Arg Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Phe Thr Phe Gly Gln
 245 250 255

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Ala Ala Ala Phe Val Pro Val Phe
 260 265 270

Leu Pro Ala Lys Pro Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro
 275 280 285

Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys
 290 295 300

Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala
 305 310 315 320

Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu
 325 330 335

Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Asn His Arg Asn Arg Ser
 340 345 350

Lys Arg Ser Arg Leu Leu His Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr Pro Arg
 355 360 365

Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro Pro Arg
 370 375 380

Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp
 385 390 395 400

Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn
 405 410 415

Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg
 420 425 430

Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly
 435 440 445

Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu
 450 455 460

Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu
 465 470 475 480

Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His
 485 490 495

Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
 500

<210> 43
 <211> 1527
 <212> DNA
 <213> 智人

<220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(1527)
 <223> IC8.i.001_C8K_4Bz

<400> 43
 atg gca ctc ccc gta act gct ctg ctg ctg ccg ttg gca ttg ctc ctg 48
 Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
 1 5 10 15

cac gcc gca cgc ccg cag gtg cag ctc caa gaa tct gga ccg ggt ctc 96
 His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu

20	25	30	
gtc aag cca tca cag aca ctg tcc ctg acc tgc acc gtc tcc ggc gac Val Lys Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Asp 35 40 45			144
tct atc att tca ggc ggc tac tat tgg tcc tgg att aga caa cat ccg Ser Ile Ile Ser Gly Gly Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro 50 55 60			192
gga aag ggt ctt gaa tgg atc ggc tat att ttc tac agc ggg agt acg Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Phe Tyr Ser Gly Ser Thr 65 70 75 80			240
gat tac aat cct agt ctc aag agc cgc gtt acc att tca gtg gat act Asp Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr 85 90 95			288
tca aaa aac cag ttt agc ctg aag ctg tct tct gta aca gct gct gac Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp 100 105 110			336
aca gcc gtg tac tat tgc gcc agg agc ggc tac agc tat gcc ctg ttt Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Gly Tyr Ser Tyr Ala Leu Phe 115 120 125			384
gac cac tgg ggg caa ggc act ctt gtg acg gtg tca agt gga ggg gga Asp His Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly 130 135 140			432
gga tca ggc ggc ggg gga tcc ggc ggc ggg ggt agt gac att caa atg Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met 145 150 155 160			480
acg cag tcc cca agt tct ctg tcc gct agc gtc ggc gac cga gtg acc Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr 165 170 175			528
atc agc tgc cga gca tcc cag ttt atc ggt aga tat ttc aat tgg tac Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Phe Ile Gly Arg Tyr Phe Asn Trp Tyr 180 185 190			576
cag caa caa ccg ggc aaa gcg ccc aag gtc ctg atc tac gct gag agc Gln Gln Gln Pro Gly Lys Ala Pro Lys Val Leu Ile Tyr Ala Glu Ser 195 200 205			624
agt ctg caa tcc ggc gta cct agc agg ttc tcc gga agt ggc agc gga Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly 210 215 220			672
acc gag ttc acc ctg aca att agc tcc ttg cag ccc gag gat ttc gct Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala 225 230 235 240			720
cgc tat tac tgt caa cag agt tat tca acc cct ttt aca ttc gga cag Arg Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Phe Thr Phe Gly Gln 245 250 255			768
gga act aaa gtt gaa att aag agg gcc gct gcc ttc gtg cct gtt ttt Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Ala Ala Phe Val Pro Val Phe 260 265 270			816
ctg ccc gcg aaa ccc aca act acc ccc gcc cct cgg ccc cca act cct Leu Pro Ala Lys Pro Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro 275 280 285			864
gca cca act atc gct tcc caa ccc ctg tct ctg aga cct gag gca tgc			912

Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys
 290 295 300

cgc ccc gcg gca ggc ggc gcc gtg cac act aga ggc ctg gac ttc gcc 960
 Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala
 305 310 315 320

tgc gat att tat atc tgg gcc ccc ctt gcc ggg aca tgc ggg gta ctg 1008
 Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu
 325 330 335

ctg ctg tct ctg gtg att acc ctc tac tgc aac cac aga aac cgc ttt 1056
 Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Asn His Arg Asn Arg Phe
 340 345 350

tcc gtc gtt aag cgg ggg aga aaa aag ctg ctg tac att ttc aaa cag 1104
 Ser Val Val Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln
 355 360 365

ccg ttt atg agg cgg gtc caa acg act cag gaa gaa gac ggc tgc tcc 1152
 Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser
 370 375 380

tgc cgc ttt cct gag gag gag gag ggc ggg tgc gaa ctg agg gtg aag 1200
 Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys
 385 390 395 400

ttt tcc aga tct gca gat gca cca gcg tat cag cag ggc cag aac caa 1248
 Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln
 405 410 415

ctg tat aac gag ctc aac ctg gga cgc agg gaa gag tat gac gtt ttg 1296
 Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu
 420 425 430

gac aag cgc aga gga cgg gac cct gag atg ggt ggc aaa cca aga cga 1344
 Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg
 435 440 445

aaa aac ccc cag gag ggt ctc tat aat gag ctg cag aag gat aag atg 1392
 Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met
 450 455 460

gct gaa gcc tat tct gaa ata ggc atg aaa gga gag cgg aga agg gga 1440
 Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly
 465 470 475 480

aaa ggg cac gac ggt ttg tac cag gga ctc agc act gct acg aag gat 1488
 Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp
 485 490 495

act tat gac gct ctc cac atg caa gcc ctg cca cct agg 1527
 Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
 500 505

<210> 44
 <211> 509
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 44

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
 1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu
 20 25 30
 Val Lys Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Asp
 35 40 45
 Ser Ile Ile Ser Gly Gly Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro
 50 55 60
 Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Phe Tyr Ser Gly Ser Thr
 65 70 75 80
 Asp Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr
 85 90 95
 Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp
 100 105 110
 Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Gly Tyr Ser Tyr Ala Leu Phe
 115 120 125
 Asp His Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
 130 135 140
 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met
 145 150 155 160
 Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr
 165 170 175
 Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Phe Ile Gly Arg Tyr Phe Asn Trp Tyr
 180 185 190
 Gln Gln Gln Pro Gly Lys Ala Pro Lys Val Leu Ile Tyr Ala Glu Ser
 195 200 205
 Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
 210 215 220
 Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala
 225 230 235 240
 Arg Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Phe Thr Phe Gly Gln
 245 250 255
 Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Ala Ala Ala Phe Val Pro Val Phe
 260 265 270
 Leu Pro Ala Lys Pro Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro
 275 280 285

Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys
290 295 300

Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala
305 310 315 320

Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu
325 330 335

Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Asn His Arg Asn Arg Phe
340 345 350

Ser Val Val Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln
355 360 365

Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser
370 375 380

Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys
385 390 395 400

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

Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu
420 425 430

Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg
435 440 445

Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met
450 455 460

Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly
465 470 475 480

Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp
485 490 495

Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
500 505

<210> 45
<211> 1434
<212> DNA
<213> 智人

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(1434)
<223> 6E9.1_C28T_28z

<400> 45	
atg gca ctc ccc gta act gct ctg ctg ctg ccg ttg gca ttg ctc ctg Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu 1 5 10 15	48
cac gcc gca cgc ccg cag gta cac ctg gtg cag agc ggg gcg gag gtc His Ala Ala Arg Pro Gln Val His Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val 20 25 30	96
aag aaa ccg ggc gca tcc gta cgc gtg agc tgc aag gcc tcc gga tac Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Arg Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr 35 40 45	144
act ttt act tct tac tat ctg cat tgg gtc agg cag gca ccg ggt cag Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln 50 55 60	192
gga ctg gag tgg atg ggc att gtg gac cca agc gga ggg agt acg tca Gly Leu Glu Trp Met Gly Ile Val Asp Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser 65 70 75 80	240
tat gat cag aag ttt caa ggt agg ttt acc atg aca cgg gac acg tca Tyr Asp Gln Lys Phe Gln Gly Arg Phe Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser 85 90 95	288
acg agt acc gtc tac atg gag ctc agt agt ctg ccg agc gaa gac acc Thr Ser Thr Val Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr 100 105 110	336
gca gtc tac tac tgc gca cgc gat tat gga gac tat gtc ttt gac tat Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Tyr Gly Asp Tyr Val Phe Asp Tyr 115 120 125	384
tgg ggg cag ggg acg ctc gtg acc gtt tca agc ggg ggg ggc gga tcc Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser 130 135 140	432
ggt ggg gga ggt tcc ggc ggt ggg ggt tca caa agc gta ctg aca cag Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ser Val Leu Thr Gln 145 150 155 160	480
ccc ccg agt gca tcc ggg acc ccc ggc caa agg gtt aca atc agc tgc Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys 165 170 175	528
tct ggc agc tcc agt aac ata ggt acc aac acg gtg aac tgg tac cag Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Thr Asn Thr Val Asn Trp Tyr Gln 180 185 190	576
cag ttg cct ggc aca gcg cct cag ctg ctc atc tat atc aac aat cag Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Ile Asn Asn Gln 195 200 205	624
cgg cca agt ggc gtg ccc gat aga ttc tca ggc tca aag agc gga acc Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr 210 215 220	672
agc gct agc ttg gca atc agt ggc ctt caa tcc gaa gac gaa gcc gat Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Glu Ala Asp 225 230 235 240	720
tac tat tgt gcg acc tgg gac gat agc ctg aac ggc ccc gtc gtg ggc Tyr Tyr Cys Ala Thr Trp Asp Asp Ser Leu Asn Gly Pro Val Val Gly 245 250 255	768
ggc ggg acg aaa ctg aca gtg ttg ggc gcc gct gcc ctt gat aat gaa	816

Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Ala Ala Ala Leu Asp Asn Glu
 260 265 270

aag tca aac gga aca atc att cac gtg aag ggc aag cac ctc tgt ccg 864
 Lys Ser Asn Gly Thr Ile Ile His Val Lys Gly Lys His Leu Cys Pro
 275 280 285

tca ccc ttg ttc cct ggt cca tcc aag cca ttc tgg gtg ttg gtc gta 912
 Ser Pro Leu Phe Pro Gly Pro Ser Lys Pro Phe Trp Val Leu Val Val
 290 295 300

gtg ggt gga gtc ctc gct tgt tac tct ctg ctc gtc acc gtg gct ttt 960
 Val Gly Gly Val Leu Ala Cys Tyr Ser Leu Leu Val Thr Val Ala Phe
 305 310 315 320

ata atc ttc tgg gtt aga tcc aaa aga agc cgc ctg ctc cat agc gat 1008
 Ile Ile Phe Trp Val Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu His Ser Asp
 325 330 335

tac atg aat atg act cca cgc cgc cct ggc ccc aca agg aaa cac tac 1056
 Tyr Met Asn Met Thr Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr
 340 345 350

cag cct tac gca cca cct aga gat ttc gct gcc tat cgg agc agg gtg 1104
 Gln Pro Tyr Ala Pro Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser Arg Val
 355 360 365

aag ttt tcc aga tct gca gat gca cca gcg tat cag cag ggc cag aac 1152
 Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn
 370 375 380

caa ctg tat aac gag ctc aac ctg gga cgc agg gaa gag tat gac gtt 1200
 Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val
 385 390 395 400

ttg gac aag cgc aga gga cgg gac cct gag atg ggt ggc aaa cca aga 1248
 Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg
 405 410 415

cga aaa aac ccc cag gag ggt ctc tat aat gag ctg cag aag gat aag 1296
 Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys
 420 425 430

atg gct gaa gcc tat tct gaa ata ggc atg aaa gga gag cgg aga agg 1344
 Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg
 435 440 445

gga aaa ggg cac gac ggt ttg tac cag gga ctc agc act gct acg aag 1392
 Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys
 450 455 460

gat act tat gac gct ctc cac atg caa gcc ctg cca cct agg 1434
 Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
 465 470 475

<210> 46
 <211> 478
 <212> PRT
 <213> 智人
 <400> 46

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
 1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val His Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val
 20 25 30
 Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Arg Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr
 35 40 45
 Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln
 50 55 60
 Gly Leu Glu Trp Met Gly Ile Val Asp Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser
 65 70 75 80
 Tyr Asp Gln Lys Phe Gln Gly Arg Phe Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser
 85 90 95
 Thr Ser Thr Val Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr
 100 105 110
 Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Tyr Gly Asp Tyr Val Phe Asp Tyr
 115 120 125
 Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 130 135 140
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ser Val Leu Thr Gln
 145 150 155 160
 Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys
 165 170 175
 Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Thr Asn Thr Val Asn Trp Tyr Gln
 180 185 190
 Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Ile Asn Asn Gln
 195 200 205
 Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr
 210 215 220
 Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Glu Ala Asp
 225 230 235 240
 Tyr Tyr Cys Ala Thr Trp Asp Asp Ser Leu Asn Gly Pro Val Val Gly
 245 250 255
 Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Ala Ala Ala Leu Asp Asn Glu
 260 265 270
 Lys Ser Asn Gly Thr Ile Ile His Val Lys Gly Lys His Leu Cys Pro
 275 280 285

Ser Pro Leu Phe Pro Gly Pro Ser Lys Pro Phe Trp Val Leu Val Val
 290 295 300

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

Ile Ile Phe Trp Val Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu His Ser Asp
 325 330 335

Tyr Met Asn Met Thr Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr
 340 345 350

Gln Pro Tyr Ala Pro Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser Arg Val
 355 360 365

Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn
 370 375 380

Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val
 385 390 395 400

Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg
 405 410 415

Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys
 420 425 430

Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg
 435 440 445

Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys
 450 455 460

Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
 465 470 475

<210> 47
 <211> 1452
 <212> DNA
 <213> 智人

<220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(1452)
 <223> 6E9.1_C28T_4Bz

<400> 47
 atg gca ctc ccc gta act gct ctg ctg ctg ccg ttg gca ttg ctc ctg 48
 Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu
 1 5 10 15

cac gcc gca cgc ccg cag gta cac ctg gtg cag agc ggg gcg gag gtc 96
 His Ala Ala Arg Pro Gln Val His Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val

20	25	30	
aag aaa ccg ggc gca tcc gta cgc gtg agc tgc aag gcc tcc gga tac Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Arg Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr			144
35	40	45	
act ttt act tct tac tat ctg cat tgg gtc agg cag gca ccg ggt cag Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln			192
50	55	60	
gga ctg gag tgg atg ggc att gtg gac cca agc gga ggg agt acg tca Gly Leu Glu Trp Met Gly Ile Val Asp Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser			240
65	70	75	80
tat gat cag aag ttt caa ggt agg ttt acc atg aca cgg gac acg tca Tyr Asp Gln Lys Phe Gln Gly Arg Phe Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser			288
85	90	95	
acg agt acc gtc tac atg gag ctc agt agt ctg cgg agc gaa gac acc Thr Ser Thr Val Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr			336
100	105	110	
gca gtc tac tac tgc gca cgc gat tat gga gac tat gtc ttt gac tat Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Tyr Gly Asp Tyr Val Phe Asp Tyr			384
115	120	125	
tgg ggg cag ggg acg ctc gtg acc gtt tca agc ggg ggg ggc gga tcc Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser			432
130	135	140	
ggt ggg gga ggt tcc ggc ggt ggg ggt tca caa agc gta ctg aca cag Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ser Val Leu Thr Gln			480
145	150	155	160
ccc ccg agt gca tcc ggg acc ccc ggc caa agg gtt aca atc agc tgc Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys			528
165	170	175	
tct ggc agc tcc agt aac ata ggt acc aac acg gtg aac tgg tac cag Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Thr Asn Thr Val Asn Trp Tyr Gln			576
180	185	190	
cag ttg cct ggc aca gcg cct cag ctg ctc atc tat atc aac aat cag Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Ile Asn Asn Gln			624
195	200	205	
cgg cca agt ggc gtg ccc gat aga ttc tca ggc tca aag agc gga acc Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr			672
210	215	220	
agc gct agc ttg gca atc agt ggc ctt caa tcc gaa gac gaa gcc gat Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Glu Ala Asp			720
225	230	235	240
tac tat tgt gcg acc tgg gac gat agc ctg aac ggc ccc gtc gtg ggc Tyr Tyr Cys Ala Thr Trp Asp Asp Ser Leu Asn Gly Pro Val Val Gly			768
245	250	255	
ggc ggg acg aaa ctg aca gtg ttg ggc gcc gct gcc ctt gat aat gaa Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Ala Ala Ala Leu Asp Asn Glu			816
260	265	270	
aag tca aac gga aca atc att cac gtg aag ggc aag cac ctc tgt ccg Lys Ser Asn Gly Thr Ile Ile His Val Lys Gly Lys His Leu Cys Pro			864
275	280	285	
tca ccc ttg ttc cct ggt cca tcc aag cca ttc tgg gtg ttg gtc gta			912

Ser Pro Leu Phe Pro Gly Pro Ser Lys Pro Phe Trp Val Leu Val Val
 290 295 300

gtg ggt gga gtc ctc gct tgt tac tct ctg ctc gtc acc gtg gct ttt 960
 Val Gly Gly Val Leu Ala Cys Tyr Ser Leu Leu Val Thr Val Ala Phe
 305 310 315 320

ata atc ttc tgg gtt cgc ttt tcc gtc gtt aag cgg ggg aga aaa aag 1008
 Ile Ile Phe Trp Val Arg Phe Ser Val Val Lys Arg Gly Arg Lys Lys
 325 330 335

ctg ctg tac att ttc aaa cag ccg ttt atg agg ccg gtc caa acg act 1056
 Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr
 340 345 350

cag gaa gaa gac ggc tgc tcc tgc cgc ttt cct gag gag gag gag ggc 1104
 Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly
 355 360 365

ggg tgc gaa ctg agg gtg aag ttt tcc aga tct gca gat gca cca gcg 1152
 Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala
 370 375 380

tat cag cag ggc cag aac caa ctg tat aac gag ctc aac ctg gga cgc 1200
 Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg
 385 390 395 400

agg gaa gag tat gac gtt ttg gac aag cgc aga gga cgg gac cct gag 1248
 Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu
 405 410 415

atg ggt ggc aaa cca aga cga aaa aac ccc cag gag ggt ctc tat aat 1296
 Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn
 420 425 430

gag ctg cag aag gat aag atg gct gaa gcc tat tct gaa ata ggc atg 1344
 Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met
 435 440 445

aaa gga gag cgg aga agg gga aaa ggg cac gac ggt ttg tac cag gga 1392
 Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly
 450 455 460

ctc agc act gct acg aag gat act tat gac gct ctc cac atg caa gcc 1440
 Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala
 465 470 475 480

ctg cca cct agg 1452
 Leu Pro Pro Arg

<210> 48
 <211> 484
 <212> PRT
 <213> 智人
 <400> 48

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
 1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val His Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val
 20 25 30

Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Arg Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr
 35 40 45
 Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln
 50 55 60
 Gly Leu Glu Trp Met Gly Ile Val Asp Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser
 65 70 75 80
 Tyr Asp Gln Lys Phe Gln Gly Arg Phe Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser
 85 90 95
 Thr Ser Thr Val Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr
 100 105 110
 Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Tyr Gly Asp Tyr Val Phe Asp Tyr
 115 120 125
 Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser
 130 135 140
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ser Val Leu Thr Gln
 145 150 155 160
 Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys
 165 170 175
 Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Thr Asn Thr Val Asn Trp Tyr Gln
 180 185 190
 Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Ile Asn Asn Gln
 195 200 205
 Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr
 210 215 220
 Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Glu Ala Asp
 225 230 235 240
 Tyr Tyr Cys Ala Thr Trp Asp Asp Ser Leu Asn Gly Pro Val Val Gly
 245 250 255
 Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Ala Ala Ala Leu Asp Asn Glu
 260 265 270
 Lys Ser Asn Gly Thr Ile Ile His Val Lys Gly Lys His Leu Cys Pro
 275 280 285
 Ser Pro Leu Phe Pro Gly Pro Ser Lys Pro Phe Trp Val Leu Val Val
 290 295 300

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

Ile Ile Phe Trp Val Arg Phe Ser Val Val Lys Arg Gly Arg Lys Lys
325 330 335

Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr
340 345 350

Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Gly
355 360 365

Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala
370 375 380

Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg
385 390 395 400

Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu
405 410 415

Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn
420 425 430

Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met
435 440 445

Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly
450 455 460

Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala
465 470 475 480

Leu Pro Pro Arg

<210> 49
<211> 1452
<212> DNA
<213> 智人

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(1452)
<223> 6E9.i_C8K_28z

<400> 49
atg gca ctc ccc gta act gct ctg ctg ctg ccg ttg gca ttg ctc ctg 48
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

cac gcc gca cgc ccg cag gta cac ctg gtg cag agc ggg gcg gag gtc 96
His Ala Ala Arg Pro Gln Val His Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val

aag aaa ccg ggc gca tcc gta cgc gtg agc tgc aag gcc tcc gga tac Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Arg Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr 35 40 45	144
act ttt act tct tac tat ctg cat tgg gtc agg cag gca ccg ggt cag Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln 50 55 60	192
gga ctg gag tgg atg ggc att gtg gac cca agc gga ggg agt acg tca Gly Leu Glu Trp Met Gly Ile Val Asp Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser 65 70 75 80	240
tat gat cag aag ttt caa ggt agg ttt acc atg aca cgg gac acg tca Tyr Asp Gln Lys Phe Gln Gly Arg Phe Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser 85 90 95	288
acg agt acc gtc tac atg gag ctc agt agt ctg cgg agc gaa gac acc Thr Ser Thr Val Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr 100 105 110	336
gca gtc tac tac tgc gca cgc gat tat gga gac tat gtc ttt gac tat Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Tyr Gly Asp Tyr Val Phe Asp Tyr 115 120 125	384
tgg ggg cag ggg acg ctc gtg acc gtt tca agc ggg ggg ggc gga tcc Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser 130 135 140	432
ggt ggg gga ggt tcc ggc ggt ggg ggt tca caa agc gta ctg aca cag Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ser Val Leu Thr Gln 145 150 155 160	480
ccc ccg agt gca tcc ggg acc ccc ggc caa agg gtt aca atc agc tgc Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys 165 170 175	528
tct ggc agc tcc agt aac ata ggt acc aac acg gtg aac tgg tac cag Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Thr Asn Thr Val Asn Trp Tyr Gln 180 185 190	576
cag ttg cct ggc aca gcg cct cag ctg ctc atc tat atc aac aat cag Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Ile Asn Asn Gln 195 200 205	624
cgg cca agt ggc gtg ccc gat aga ttc tca ggc tca aag agc gga acc Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr 210 215 220	672
agc gct agc ttg gca atc agt ggc ctt caa tcc gaa gac gaa gcc gat Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Glu Ala Asp 225 230 235 240	720
tac tat tgt gcg acc tgg gac gat agc ctg aac ggc ccc gtc gtg ggc Tyr Tyr Cys Ala Thr Trp Asp Asp Ser Leu Asn Gly Pro Val Val Gly 245 250 255	768
ggc ggg acg aaa ctg aca gtg ttg ggc gcc gct gcc ctt gat aat gaa Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Ala Ala Ala Leu Asp Asn Glu 260 265 270	816
aag tca aac gga aca atc att cac gtg aag ggc aag cac ctc tgt ccg Lys Ser Asn Gly Thr Ile Ile His Val Lys Gly Lys His Leu Cys Pro 275 280 285	864
tca ccc ttg ttc cct ggt cca tcc aag cca ttc tgg gtg ttg gtc gta	912

Ser Pro Leu Phe Pro Gly Pro Ser Lys Pro Phe Trp Val Leu Val Val
 290 295 300
 gtg ggt gga gtc ctc gct tgt tac tct ctg ctc gtc acc gtg gct ttt 960
 Val Gly Gly Val Leu Ala Cys Tyr Ser Leu Leu Val Thr Val Ala Phe
 305 310 315 320
 ata atc ttc tgg gtt cgc ttt tcc gtc gtt aag cgg ggg aga aaa aag 1008
 Ile Ile Phe Trp Val Arg Phe Ser Val Val Lys Arg Gly Arg Lys Lys
 325 330 335
 ctg ctg tac att ttc aaa cag ccg ttt atg agg ccg gtc caa acg act 1056
 Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr
 340 345
 cag gaa gaa gac ggc tgc tcc tgc cgc ttt cct gag gag gag gag ggc 1104
 Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly
 355 360 365
 ggg tgc gaa ctg agg gtg aag ttt tcc aga tct gca gat gca cca gcg 1152
 Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala
 370 375 380
 tat cag cag ggc cag aac caa ctg tat aac gag ctc aac ctg gga cgc 1200
 Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg
 385 390 395 400
 agg gaa gag tat gac gtt ttg gac aag cgc aga gga cgg gac cct gag 1248
 Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu
 405 410 415
 atg ggt ggc aaa cca aga cga aaa aac ccc cag gag ggt ctc tat aat 1296
 Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn
 420 425 430
 gag ctg cag aag gat aag atg gct gaa gcc tat tct gaa ata ggc atg 1344
 Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met
 435 440 445
 aaa gga gag cgg aga agg gga aaa ggg cac gac ggt ttg tac cag gga 1392
 Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly
 450 455 460
 ctc agc act gct acg aag gat act tat gac gct ctc cac atg caa gcc 1440
 Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala
 465 470 475 480
 ctg cca cct agg 1452
 Leu Pro Pro Arg

<210> 50
 <211> 484
 <212> PRT
 <213> 智人
 <400> 50

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
 1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val His Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val
 20 25 30

Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Arg Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr
 35 40 45
 Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln
 50 55 60
 Gly Leu Glu Trp Met Gly Ile Val Asp Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser
 65 70 75 80
 Tyr Asp Gln Lys Phe Gln Gly Arg Phe Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser
 85 90 95
 Thr Ser Thr Val Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr
 100 105 110
 Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Tyr Gly Asp Tyr Val Phe Asp Tyr
 115 120 125
 Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 130 135 140
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ser Val Leu Thr Gln
 145 150 155 160
 Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys
 165 170 175
 Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Thr Asn Thr Val Asn Trp Tyr Gln
 180 185 190
 Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Ile Asn Asn Gln
 195 200 205
 Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr
 210 215 220
 Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Glu Ala Asp
 225 230 235 240
 Tyr Tyr Cys Ala Thr Trp Asp Asp Ser Leu Asn Gly Pro Val Val Gly
 245 250 255
 Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Ala Ala Ala Leu Asp Asn Glu
 260 265 270
 Lys Ser Asn Gly Thr Ile Ile His Val Lys Gly Lys His Leu Cys Pro
 275 280 285
 Ser Pro Leu Phe Pro Gly Pro Ser Lys Pro Phe Trp Val Leu Val Val
 290 295 300

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

Ile Ile Phe Trp Val Arg Phe Ser Val Val Lys Arg Gly Arg Lys Lys
325 330 335

Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr
340 345 350

Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly
355 360 365

Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala
370 375 380

Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg
385 390 395 400

Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu
405 410 415

Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn
420 425 430

Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met
435 440 445

Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly
450 455 460

Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala
465 470 475 480

Leu Pro Pro Arg

<210> 51
<211> 1530
<212> DNA
<213> 智人

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(1530)
<223> 6E9.1_C8K_4Bz

<400> 51
atg gca ctc ccc gta act gct ctg ctg ctg ccg ttg gca ttg ctc ctg 48
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

cac gcc gca cgc ccg cag gta cac ctg gtg cag agc ggg gcg gag gtc 96
His Ala Ala Arg Pro Gln Val His Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val

20	25	30	
aag aaa ccg ggc gca tcc gta cgc gtg agc tgc aag gcc tcc gga tac Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Arg Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr	35 40	45	144
act ttt act tct tac tat ctg cat tgg gtc agg cag gca ccg ggt cag Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln	50 55	60	192
gga ctg gag tgg atg ggc att gtg gac cca agc gga ggg agt acg tca Gly Leu Glu Trp Met Gly Ile Val Asp Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser	65 70	75	240
tat gat cag aag ttt caa ggt agg ttt acc atg aca cgg gac acg tca Tyr Asp Gln Lys Phe Gln Gly Arg Phe Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser	85 90		288
acg agt acc gtc tac atg gag ctc agt agt ctg cgg agc gaa gac acc Thr Ser Thr Val Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr	100 105	110	336
gca gtc tac tac tgc gca cgc gat tat gga gac tat gtc ttt gac tat Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Tyr Gly Asp Tyr Val Phe Asp Tyr	115 120	125	384
tgg ggg cag ggg acg ctc gtg acc gtt tca agc ggg ggg ggc gga tcc Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser	130 135	140	432
ggt ggg gga ggt tcc ggc ggt ggg ggt tca caa agc gta ctg aca cag Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln Ser Val Leu Thr Gln	145 150	155	480
ccc ccg agt gca tcc ggg acc ccc ggc caa agg gtt aca atc agc tgc Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys	165 170	175	528
tct ggc agc tcc agt aac ata ggt acc aac acg gtg aac tgg tac cag Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Thr Asn Thr Val Asn Trp Tyr Gln	180 185	190	576
cag ttg cct ggc aca gcg cct cag ctg ctc atc tat atc aac aat cag Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Ile Asn Asn Gln	195 200	205	624
cgg cca agt ggc gtg ccc gat aga ttc tca ggc tca aag agc gga acc Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr	210 215	220	672
agc gct agc ttg gca atc agt ggc ctt caa tcc gaa gac gaa gcc gat Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Glu Ala Asp	225 230	235	720
tac tat tgt gcg acc tgg gac gat agc ctg aac ggc ccc gtc gtg ggc Tyr Tyr Cys Ala Thr Trp Asp Asp Ser Leu Asn Gly Pro Val Val Gly	245 250	255	768
ggc ggg acg aaa ctg aca gtg ttg ggc gcc gct gcc ttc gtg cct gtt Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Ala Ala Ala Phe Val Pro Val	260 265	270	816
ttt ctg ccc gcg aaa ccc aca act acc ccc gcc cct cgg ccc cca act Phe Leu Pro Ala Lys Pro Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr	275 280	285	864
cct gca cca act atc gct tcc caa ccc ctg tct ctg aga cct gag gca			912

Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala
 290 295 300
 tgc cgc ccc gcg gca ggc ggc gcc gtg cac act aga ggc ctg gac ttc 960
 Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe
 305 310 315 320
 gcc tgc gat att tat atc tgg gcc ccc ctt gcc ggg aca tgc ggg gta 1008
 Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val
 325 330 335
 ctg ctg ctg tct ctg gtg att acc ctc tac tgc aac cac aga aac cgc 1056
 Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Asn His Arg Asn Arg
 340 345 350
 ttt tcc gtc gtt aag cgg ggg aga aaa aag ctg ctg tac att ttc aaa 1104
 Phe Ser Val Val Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys
 355 360 365
 cag ccg ttt atg agg ccg gtc caa acg act cag gaa gaa gac ggc tgc 1152
 Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys
 370 375 380
 tcc tgc cgc ttt cct gag gag gag ggc ggg tgc gaa ctg agg gtg 1200
 Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val
 385 390 395 400
 aag ttt tcc aga tct gca gat gca cca gcg tat cag cag ggc cag aac 1248
 Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn
 405 410 415
 caa ctg tat aac gag ctc aac ctg gga cgc agg gaa gag tat gac gtt 1296
 Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val
 420 425 430
 ttg gac aag cgc aga gga cgg gac cct gag atg ggt ggc aaa cca aga 1344
 Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg
 435 440 445
 cga aaa aac ccc cag gag ggt ctc tat aat gag ctg cag aag gat aag 1392
 Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys
 450 455 460
 atg gct gaa gcc tat tct gaa ata ggc atg aaa gga gag cgg aga agg 1440
 Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg
 465 470 475 480
 gga aaa ggg cac gac ggt ttg tac cag gga ctc agc act gct acg aag 1488
 Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys
 485 490 495
 gat act tat gac gct ctc cac atg caa gcc ctg cca cct agg 1530
 Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
 500 505 510

<210> 52
 <211> 510
 <212> PRT
 <213> 智人
 <400> 52

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
 1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val His Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val
 20 25 30
 Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Arg Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr
 35 40 45
 Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln
 50 55 60
 Gly Leu Glu Trp Met Gly Ile Val Asp Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser
 65 70 75 80
 Tyr Asp Gln Lys Phe Gln Gly Arg Phe Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser
 85 90 95
 Thr Ser Thr Val Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr
 100 105 110
 Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Tyr Gly Asp Tyr Val Phe Asp Tyr
 115 120 125
 Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 130 135 140
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ser Val Leu Thr Gln
 145 150 155 160
 Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys
 165 170 175
 Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Thr Asn Thr Val Asn Trp Tyr Gln
 180 185 190
 Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Ile Asn Asn Gln
 195 200 205
 Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr
 210 215 220
 Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Glu Ala Asp
 225 230 235 240
 Tyr Tyr Cys Ala Thr Trp Asp Asp Ser Leu Asn Gly Pro Val Val Gly
 245 250 255
 Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Ala Ala Ala Phe Val Pro Val
 260 265 270
 Phe Leu Pro Ala Lys Pro Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr
 275 280 285

Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala
 290 295 300

Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe
 305 310 315 320

Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val
 325 330 335

Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Asn His Arg Asn Arg
 340 345 350

Phe Ser Val Val Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys
 355 360 365

Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys
 370 375 380

Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val
 385 390 395 400

Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn
 405 410 415

Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val
 420 425 430

Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg
 435 440 445

Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys
 450 455 460

Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg
 465 470 475 480

Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys
 485 490 495

Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
 500 505 510

<210> 53

<211> 12

<212> PRT

<213> 智人

<400> 53

Arg Ala Ser Gln Ser Leu Arg Arg Ile Tyr Leu Ala
 1 5 10

<210> 54
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 54

Asp Val Phe Asp Arg Ala Thr
 1 5

<210> 55
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 55

Gln Gln Tyr Ser Asp Ser Pro Phe Thr
 1 5

<210> 56
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 56

Arg Ala Ser Gln Phe Ile Gly Arg Tyr Phe Asn
 1 5 10

<210> 57
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 57

Ala Glu Ser Ser Leu Gln Ser
 1 5

<210> 58
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 58

Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Phe Thr
 1 5

<210> 59
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 59

Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Thr Asn Thr Val Asn
1 5 10

<210> 60

<211> 7

<212> PRT

<213> 智人

<400> 60

Ile Asn Asn Gln Arg Pro Ser
1 5

<210> 61

<211> 12

<212> PRT

<213> 智人

<400> 61

Ala Thr Trp Asp Asp Ser Leu Asn Gly Pro Val Val
1 5 10

<210> 62

<211> 5

<212> PRT

<213> 智人

<400> 62

Ser Tyr Gly Met His
1 5

<210> 63

<211> 17

<212> PRT

<213> 智人

<400> 63

Val Thr Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Gly Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 64

<211> 13

<212> PRT

<213> 智人

<400> 64

Asp Leu Leu Arg Gly Val Lys Gly Tyr Ala Met Asp Val
1 5 10

<210> 65

<211> 7

<212> PRT
<213> 智人

<400> 65

Ser Gly Gly Tyr Tyr Trp Ser
1 5

<210> 66
<211> 16
<212> PRT
<213> 智人

<400> 66

Tyr Ile Phe Tyr Ser Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 67
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 67

Ser Gly Tyr Ser Tyr Ala Leu Phe Asp His
1 5 10

<210> 68
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人

<400> 68

Ser Tyr Tyr Leu His
1 5

<210> 69
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 69

Ile Val Asp Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Asp Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 70
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 70

Asp Tyr Gly Asp Tyr Val Phe Asp Tyr
1 5

<210> 71
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 71

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 1 5

<210> 72
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 72

Trp Tyr Asp Gly Ser Asn
 1 5

<210> 73
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 73

Gly Asp Ser Ile Ile Ser Gly Gly Tyr
 1 5

<210> 74
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 74

Phe Tyr Ser Gly Ser
 1 5

<210> 75
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 75

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
 1 5

<210> 76
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 76

Asp Pro Ser Gly Gly Ser
 1 5

<210> 77
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 77

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly Met His
1 5 10

<210> 78
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 78

Gly Asp Ser Ile Ile Ser Gly Gly Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 79
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 79

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Leu His
1 5 10

<210> 80
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 80

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15

<210> 81
<211> 18
<212> PRT
<213> 智人

<400> 81

Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr
1 5 10 15

Lys Gly

<210> 82
<211> 90
<212> DNA
<213> 智人

<220>
<221> CDS

<222> (1)..(90)

<223> CD28T EC/間隔子

<400> 82

ctt gat aat gaa aag tca aac gga aca atc att cac gtg aag ggc aag 48
 Leu Asp Asn Glu Lys Ser Asn Gly Thr Ile Ile His Val Lys Gly Lys
 1 5 10 15

cac ctc tgt ccg tca ccc ttg ttc cct ggt cca tcc aag cca 90
 His Leu Cys Pro Ser Pro Leu Phe Pro Gly Pro Ser Lys Pro
 20 25 30

<210> 83

<211> 30

<212> PRT

<213> 智人

<400> 83

Leu Asp Asn Glu Lys Ser Asn Gly Thr Ile Ile His Val Lys Gly Lys
 1 5 10 15

His Leu Cys Pro Ser Pro Leu Phe Pro Gly Pro Ser Lys Pro
 20 25 30

<210> 84

<211> 165

<212> DNA

<213> 智人

<220>

<221> CDS

<222> (1)..(165)

<223> CD8 EC/間隔子

<400> 84

ttc gtg cct gtt ttt ctg ccc gcg aaa ccc aca act acc ccc gcc cct 48
 Phe Val Pro Val Phe Leu Pro Ala Lys Pro Thr Thr Thr Pro Ala Pro
 1 5 10 15

cgg ccc cca act cct gca cca act atc gct tcc caa ccc ctg tct ctg 96
 Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu
 20 25 30

aga cct gag gca tgc cgc ccc gcg gca ggc ggc gcc gtg cac act aga 144
 Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg
 35 40 45

ggc ctg gac ttc gcc tgc gat 165
 Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp
 50 55

<210> 85

<211> 55

<212> PRT

<213> 智人

<400> 85

Phe Val Pro Val Phe Leu Pro Ala Lys Pro Thr Thr Thr Pro Ala Pro
 1 5 10 15

Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu
20 25 30

Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg
35 40 45

Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp
50 55

<210> 86
<211> 21
<212> DNA
<213> 智人

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(21)
<223> CD8 胞内bit

<400> 86
ctc tac tgc aac cac aga aac
Leu Tyr Cys Asn His Arg Asn
1 5

21

<210> 87
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 87

Leu Tyr Cys Asn His Arg Asn
1 5

<210> 88
<211> 12
<212> DNA
<213> 智人

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(12)
<223> Furin 切割位置

<400> 88
gcc aag aga agt
Ala Lys Arg Ser
1

12

<210> 89
<211> 4
<212> PRT
<213> 智人

<400> 89

Ala Lys Arg Ser
1

<210> 90
 <211> 54
 <212> DNA
 <213> 智人

<220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(54)
 <223> T2A 肽

<400> 90
 gag ggc cgg gga tct ctc ctt aca tgt ggg gac gtg gaa gaa aat ccg 48
 Glu Gly Arg Gly Ser Leu Leu Thr Cys Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro
 1 5 10 15

ggg cct 54
 Gly Pro

<210> 91
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 91

Glu Gly Arg Gly Ser Leu Leu Thr Cys Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro
 1 5 10 15

Gly Pro

<210> 92
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 92

Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly
 1 5 10 15

Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr
 20 25 30

Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys
 35 40 45

Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys
 50 55 60

Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg
 65 70 75 80

Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala
 85 90 95

Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
 100 105 110

<210> 93
 <211> 47
 <212> PRT
 <213> 智人
 <400> 93

Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala
 1 5 10 15

Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly
 20 25 30

Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr
 35 40 45

<210> 94
 <211> 22
 <212> PRT
 <213> 智人
 <400> 94

Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu
 1 5 10 15

Val Ile Thr Leu Tyr Cys
 20

<210> 95
 <211> 60
 <212> DNA
 <213> 智人

<400> 95
 atggcactcc cgtaactgc tctgctgctg ccgttggcat tgctcctgca cgccgcacgc 60

<210> 96
 <211> 822
 <212> DNA
 <213> 智人

<220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(822)
 <223> tLNGFR

<400> 96
 atg ggt gcc ggc gcc acg gga agg gct atg gat ggc ccg cga ctg ctt 48
 Met Gly Ala Gly Ala Thr Gly Arg Ala Met Asp Gly Pro Arg Leu Leu
 1 5 10 15

ctc ctg ctg ttg ttg ggc gtg tct ctc gga ggc gct aag gag gcc tgt 96
 Leu Leu Leu Leu Leu Gly Val Ser Leu Gly Gly Ala Lys Glu Ala Cys

	20		25		30		
cca acg ggc ctc tac act cac tcc ggt gaa tgt tgc aaa gcc tgt aac							144
Pro Thr Gly Leu Tyr Thr His Ser Gly Glu Cys Cys Lys Ala Cys Asn	35		40		45		
ctt ggc gag ggc gtc gca caa cct tgt ggt gct aac cag aca gtc tgt							192
Leu Gly Glu Gly Val Ala Gln Pro Cys Gly Ala Asn Gln Thr Val Cys	50		55		60		
gaa cca tgc ctg gat tca gtg aca ttc agc gat gtt gtc tca gcc acc							240
Glu Pro Cys Leu Asp Ser Val Thr Phe Ser Asp Val Val Ser Ala Thr	65		70		75		
gag cct tgc aag cct tgt acc gaa tgt gtg ggc ctt cag tcc atg tcc							288
Glu Pro Cys Lys Pro Cys Thr Glu Cys Val Gly Leu Gln Ser Met Ser	85		90		95		
gcc ccc tgt gtc gaa gcc gat gat gca gtg tgc aga tgt gcc tat gga							336
Ala Pro Cys Val Glu Ala Asp Asp Ala Val Cys Arg Cys Ala Tyr Gly	100		105		110		
tat tac cag gac gaa act acc ggg cgg tgt gag gcc tgc cgg gtg tgt							384
Tyr Tyr Gln Asp Glu Thr Thr Gly Arg Cys Glu Ala Cys Arg Val Cys	115		120		125		
gaa gcc ggc tct ggc ctc gtg ttc agt tgc cag gat aag caa aac aca							432
Glu Ala Gly Ser Gly Leu Val Phe Ser Cys Gln Asp Lys Gln Asn Thr	130		135		140		
gta tgt gag gag tgt cca gac gga acc tac agc gac gag gcg aac cac							480
Val Cys Glu Glu Cys Pro Asp Gly Thr Tyr Ser Asp Glu Ala Asn His	145		150		155		
gtc gac cct tgc ttg ccg tgc acc gtc tgc gag gat acc gaa cgc cag							528
Val Asp Pro Cys Leu Pro Cys Thr Val Cys Glu Asp Thr Glu Arg Gln	165		170		175		
ctg aga gag tgt acg cgc tgg gca gac gct gag tgc gag gag atc cct							576
Leu Arg Glu Cys Thr Arg Trp Ala Asp Ala Glu Cys Glu Glu Ile Pro	180		185		190		
ggg aga tgg atc acc cgg agc aca cct cct gag gga tca gac agt aca							624
Gly Arg Trp Ile Thr Arg Ser Thr Pro Pro Glu Gly Ser Asp Ser Thr	195		200		205		
gcc ccg agt acc caa gaa ccg gag gcc cct cca gag cag gac ctg atc							672
Ala Pro Ser Thr Gln Glu Pro Glu Ala Pro Pro Glu Gln Asp Leu Ile	210		215		220		
gct tct aca gtt gct ggc gtg gtg acg aca gtc atg gga tcc tca caa							720
Ala Ser Thr Val Ala Gly Val Val Thr Thr Val Met Gly Ser Ser Gln	225		230		235		
cca gtc gtg acg cgg ggc aca acc gac aat ctg att cct gtc tac tgt							768
Pro Val Val Thr Arg Gly Thr Thr Asp Asn Leu Ile Pro Val Tyr Cys	245		250		255		
agc atc ttg gca gcc gtg gtc gtg ggc ctg gta gcc tac atc gcc ttt							816
Ser Ile Leu Ala Ala Val Val Val Gly Leu Val Ala Tyr Ile Ala Phe	260		265		270		
aag aga							822
Lys Arg							

<210> 97
 <211> 274
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 97

Met Gly Ala Gly Ala Thr Gly Arg Ala Met Asp Gly Pro Arg Leu Leu
 1 5 10 15

Leu Leu Leu Leu Leu Gly Val Ser Leu Gly Gly Ala Lys Glu Ala Cys
 20 25 30

Pro Thr Gly Leu Tyr Thr His Ser Gly Glu Cys Cys Lys Ala Cys Asn
 35 40 45

Leu Gly Glu Gly Val Ala Gln Pro Cys Gly Ala Asn Gln Thr Val Cys
 50 55 60

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

Glu Pro Cys Lys Pro Cys Thr Glu Cys Val Gly Leu Gln Ser Met Ser
 85 90 95

Ala Pro Cys Val Glu Ala Asp Asp Ala Val Cys Arg Cys Ala Tyr Gly
 100 105 110

Tyr Tyr Gln Asp Glu Thr Thr Gly Arg Cys Glu Ala Cys Arg Val Cys
 115 120 125

Glu Ala Gly Ser Gly Leu Val Phe Ser Cys Gln Asp Lys Gln Asn Thr
 130 135 140

Val Cys Glu Glu Cys Pro Asp Gly Thr Tyr Ser Asp Glu Ala Asn His
 145 150 155 160

Val Asp Pro Cys Leu Pro Cys Thr Val Cys Glu Asp Thr Glu Arg Gln
 165 170 175

Leu Arg Glu Cys Thr Arg Trp Ala Asp Ala Glu Cys Glu Glu Ile Pro
 180 185 190

Gly Arg Trp Ile Thr Arg Ser Thr Pro Pro Glu Gly Ser Asp Ser Thr
 195 200 205

Ala Pro Ser Thr Gln Glu Pro Glu Ala Pro Pro Glu Gln Asp Leu Ile
 210 215 220

Ala Ser Thr Val Ala Gly Val Val Thr Thr Val Met Gly Ser Ser Gln
 225 230 235 240

Pro Val Val Thr Arg Gly Thr Thr Asp Asn Leu Ile Pro Val Tyr Cys
245 250 255

Ser Ile Leu Ala Ala Val Val Val Gly Leu Val Ala Tyr Ile Ala Phe
260 265 270

Lys Arg

【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種經單離之多核苷酸，編碼包含特異性結合CD70之抗原結合分子的嵌合抗原受體(CAR)，其中該抗原結合分子包括下列之一：

(a) VH CDR1區，其包含SEQ ID NO：71之胺基酸序列；VH CDR2區，其包含SEQ ID NO：72之胺基酸序列；VH CDR3區，其包含SEQ ID NO：64之胺基酸序列；VL CDR1區，其包含SEQ ID NO：53之胺基酸序列；VL CDR2區，其包含SEQ ID NO：54之胺基酸序列；及VL CDR3區，其包含SEQ ID NO：55之胺基酸序列；

(b) VH CDR1區，其包含SEQ ID NO：73之胺基酸序列；VH CDR2區，其包含SEQ ID NO：74之胺基酸序列；VH CDR3區，其包含SEQ ID NO：67之胺基酸序列；VL CDR1區，其包含SEQ ID NO：56之胺基酸序列；VL CDR2區，其包含SEQ ID NO：57之胺基酸序列；及VL CDR3區，其包含SEQ ID NO：58之胺基酸序列；或

(c) VH CDR1區，其包含SEQ ID NO：75之胺基酸序列；VH CDR2區，其包含SEQ ID NO：76之胺基酸序列；VH CDR3區，其包含SEQ ID NO：70之胺基酸序列；VL CDR1區，其包含SEQ ID NO：59之胺基酸序列；VL CDR2區，其包含SEQ ID NO：60之胺基酸序列；及VL CDR3區，其包含SEQ ID NO：61之胺基酸序列。

【第2項】

如申請專利範圍第1項之多核苷酸，其中，該抗原結合分子包括下列之一：

(a) VH，其包含SEQ ID NO：3之胺基酸序列；及 VL，其包含SEQ ID NO：5之胺基酸序列；

(b) VH，其包含SEQ ID NO：7之胺基酸序列；及 VL，其包含SEQ ID NO：9之胺基酸序列；或

(c) VH，其包含SEQ ID NO：11之胺基酸序列；及 VL，其包含SEQ ID NO：13之胺基酸序列，

其中，該VH與VL視需要藉由連接子連接。

【第3項】

如申請專利範圍第1或2項之多核苷酸，其中，該CAR進一步包含跨膜結構域，其中，該跨膜結構域為下列群組之跨膜結構域：CD28、4-1BB/CD137、CD8 α 、CD4、CD19、CD3 ϵ 、CD45、CD5、CD9、CD16、CD22、CD33、CD37、CD64、CD80、CD86、CD134、CD137、CD154、T細胞受體之 α 鏈、T細胞受體之 β 鏈、T細胞受體之 ζ 鏈或其任何組合。

【第4項】

如申請專利範圍第1或2項之多核苷酸，其中，該CAR進一步包含共刺激區，其中，該共刺激區為CD2、CD3 δ 、CD3 ϵ 、CD3 γ 、CD4、CD7、CD8 α 、CD8 β 、CD11a (ITGAL)、CD11b (ITGAM)、CD11c (ITGAX)、CD11d (ITGAD)、CD18 (ITGB2)、CD19 (B4)、CD27 (TNFRSF7)、CD28、CD28T、CD29 (ITGB1)、CD30

(TNFRSF8)、CD40 (TNFRSF5)、CD48 (SLAMF2)、CD49a (ITGA1)、CD49d (ITGA4)、CD49f (ITGA6)、CD66a (CEACAM1)、CD66b (CEACAM8)、CD66c (CEACAM6)、CD66d (CEACAM3)、CD66e (CEACAM5)、CD69 (CLEC2)、CD79A (B-細胞抗原受體複合物-相關之 α 鏈)、CD79B (B-細胞抗原受體複合物-相關之 β 鏈)、CD84 (SLAMF5)、CD96 (Tactile)、CD100 (SEMA4D)、CD103 (ITGAE)、CD134 (OX40)、CD137 (4-1BB)、CD150 (SLAMF1)、CD158A (KIR2DL1)、CD158B1 (KIR2DL2)、CD158B2 (KIR2DL3)、CD158C (KIR3DP1)、CD158D (KIR2DL4)、CD158F1 (KIR2DL5A)、CD158F2 (KIR2DL5B)、CD158K (KIR3DL2)、CD160 (BY55)、CD162 (SELPLG)、CD226 (DNAM1)、CD229 (SLAMF3)、CD244 (SLAMF4)、CD247 (CD3- ζ)、CD258 (LIGHT)、CD268 (BAFFR)、CD270 (TNFSF14)、CD272 (BTLA)、CD276 (B7-H3)、CD279 (PD-1)、CD314 (NKG2D)、CD319 (SLAMF7)、CD335 (NK-p46)、CD336 (NK-p44)、CD337 (NK-p30)、CD352 (SLAMF6)、CD353 (SLAMF8)、CD355 (CRTAM)、CD357 (TNFRSF18)、可誘導之T細胞共刺激物 (ICOS)、LFA-1 (CD11a/CD18)、NKG2C、DAP-10、ICAM-1、NKp80 (KLRP1)、IL-2R β 、IL-2R γ 、IL-7R α 、LFA-1、SLAMF9、LAT、GADS (GrpL)、SLP-76 (LCP2)、PAG1/CBP、CD83 配體、Fc γ 受體、MHC第1類分子、MHC第2類分子、TNF受體蛋白質、免疫球蛋白蛋白質、細胞介質受體、整合

素、活化之NK細胞受體、Toll配體受體、及或其片段或組合之訊號傳導區。

【第5項】

如申請專利範圍第1或2項之多核苷酸，其中，該CAR進一步包含活化結構域，其中，該活化結構域為CD3 ζ結構域。

【第6項】

如申請專利範圍第1或2項之多核苷酸，其中，該CAR進一步包含前導肽，其中，該前導肽包含與SEQ ID NO：28至少約80%、至少約85%、至少約90%、至少約95%、至少約96%、至少約97%、至少約98%、至少約99%、或約100%同一性之胺基酸序列。

【第7項】

如申請專利範圍第1或2項之多核苷酸，其中，該多核苷酸係選自下列所組成群組：SEQ ID NO：29、31、33、35、37、39、41、43、45、47、49及51。

【第8項】

如申請專利範圍第1或2項之多核苷酸，其用於治療個體的癌症之方法，其中，該癌症為血液癌症。

【第9項】

如申請專利範圍第8項之多核苷酸，其中，該癌症為多發性骨髓瘤、何杰金氏症、非何杰金氏淋巴瘤(NHL)、原發性縱隔大B細胞淋巴瘤(PMBC)、瀰漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)、濾泡性淋巴瘤(FL)、經轉形之濾泡性淋巴

瘤、脾邊緣區淋巴瘤(SMZL)、慢性或急性白血病、急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、急性淋巴母細胞性白血病(ALL)(包括非T細胞ALL)、慢性淋巴細胞性白血病(CLL)、T細胞淋巴瘤、一或多種B細胞急性淋巴性白血病(“BALL”)、T細胞急性淋巴性白血病(“TALL”)、急性淋巴性白血病(ALL)、慢性骨髓性白血病(CML)、B細胞幼淋巴細胞性白血病、母細胞性漿細胞樣樹突細胞瘤、伯基特氏(Burkitt's)淋巴瘤、瀰漫性大B細胞淋巴瘤、濾泡性淋巴瘤、髮細胞性白血病、小細胞或大細胞濾泡性淋巴瘤、惡性淋巴增殖條件、MALT淋巴瘤、套細胞淋巴瘤、邊緣區淋巴瘤、脊髓發育不良和骨髓增生異常症候群、漿母細胞淋巴瘤、漿細胞樣樹突細胞瘤、瓦爾登斯特倫(Waldenstrom)巨球蛋白血症、漿細胞增殖性失調(例如無症狀之骨髓瘤(鬱積型多發性骨髓瘤或無痛骨髓瘤))、意義不明之單株 γ 球蛋白病(MGUS)、漿細胞瘤(例如漿細胞惡液質、孤立性骨髓瘤、孤立性漿細胞瘤、髓外漿細胞瘤和多發性漿細胞瘤)、全身性澱粉樣蛋白輕鏈澱粉樣變性、POEMS症候群(亦稱為Crow-Fukase症候群、Takatsuki病和PEP症候群)或其組合。

【第10項】

一種載體，包含如申請專利範圍第1至7項中任一項之多核苷酸，其為反轉錄病毒載體、DNA載體、質體、RNA載體、腺病毒載體、腺病毒相關載體、慢病毒載體或其任何組合。

【第11項】

如申請專利範圍第10項之載體，其用於治療個體的癌症之方法，其中，該癌症為血液癌症。

【第12項】

如申請專利範圍第11項之載體，其中，該癌症為多發性骨髓瘤、何杰金氏症、非何杰金氏淋巴瘤(NHL)、原發性縱隔大B細胞淋巴瘤(PMBC)、瀰漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)、濾泡性淋巴瘤(FL)、經轉形之濾泡性淋巴瘤、脾邊緣區淋巴瘤(SMZL)、慢性或急性白血病、急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、急性淋巴母細胞性白血病(ALL)(包括非T細胞ALL)、慢性淋巴細胞性白血病(CLL)、T細胞淋巴瘤、一或多種B細胞急性淋巴性白血病(“BALL”)、T細胞急性淋巴性白血病(“TALL”)、急性淋巴性白血病(ALL)、慢性骨髓性白血病(CML)、B細胞幼淋巴細胞性白血病、母細胞性漿細胞樣樹突細胞瘤、伯基特氏(Burkitt's)淋巴瘤、瀰漫性大B細胞淋巴瘤、濾泡性淋巴瘤、髮細胞性白血病、小細胞或大細胞濾泡性淋巴瘤、惡性淋巴增殖條件、MALT淋巴瘤、套細胞淋巴瘤、邊緣區淋巴瘤、脊髓發育不良和骨髓增生異常症候群、漿母細胞淋巴瘤、漿細胞樣樹突細胞瘤、瓦爾登斯特倫(Waldenstrom)巨球蛋白血症、漿細胞增殖性失調(例如無症狀之骨髓瘤(鬱積型多發性骨髓瘤或無痛骨髓瘤))、意義不明之單株 γ 球蛋白病(MGUS)、漿細胞瘤(例如漿細胞惡液質、孤立性骨髓瘤、孤立性漿細胞瘤、髓外漿細胞瘤和

多發性漿細胞瘤)、全身性澱粉樣蛋白輕鏈澱粉樣變性、POEMS症候群(亦稱為Crow-Fukase症候群、Takatsuki病和PEP症候群)或其組合。

【第13項】

一種CAR，其係由如申請專利範圍第1至7項中任一項之多核苷酸或如申請專利範圍第10項之載體編碼，其中該CAR包含選自下列所組成群組之胺基酸序列：SEQ ID NO：30、32、34、36、38、40、42、44、46、48、50及52。

【第14項】

如申請專利範圍第13項之CAR，其用於治療個體的癌症之方法，其中，該癌症為血液癌症。

【第15項】

如申請專利範圍第14項之CAR，其中，該癌症為多發性骨髓瘤、何杰金氏症、非何杰金氏淋巴瘤(NHL)、原發性縱隔大B細胞淋巴瘤(PMBC)、瀰漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)、濾泡性淋巴瘤(FL)、經轉形之濾泡性淋巴瘤、脾邊緣區淋巴瘤(SMZL)、慢性或急性白血病、急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、急性淋巴母細胞性白血病(ALL)(包括非T細胞ALL)、慢性淋巴細胞性白血病(CLL)、T細胞淋巴瘤、一或多種B細胞急性淋巴性白血病(“BALL”)、T細胞急性淋巴性白血病(“TALL”)、急性淋巴性白血病(ALL)、慢性骨髓性白血病(CML)、B細胞幼淋巴細胞性白血病、母細胞性漿細胞樣樹突細胞瘤、伯基特氏

(Burkitt's)淋巴瘤、瀰漫性大B細胞淋巴瘤、濾泡性淋巴瘤、髮細胞性白血病、小細胞或大細胞濾泡性淋巴瘤、惡性淋巴增殖條件、MALT淋巴瘤、套細胞淋巴瘤、邊緣區淋巴瘤、脊髓發育不良和骨髓增生異常症候群、漿母細胞淋巴瘤、漿細胞樣樹突細胞瘤、瓦爾登斯特倫(Waldenstrom)巨球蛋白血症、漿細胞增殖性失調(例如無症狀之骨髓瘤(鬱積型多發性骨髓瘤或無痛骨髓瘤))、意義不明之單株 γ 球蛋白病(MGUS)、漿細胞瘤(例如漿細胞惡液質、孤立性骨髓瘤、孤立性漿細胞瘤、髓外漿細胞瘤和多發性漿細胞瘤)、全身性澱粉樣蛋白輕鏈澱粉樣變性、POEMS症候群(亦稱為Crow-Fukase症候群、Takatsuki病和PEP症候群)或其組合。

【第16項】

一種細胞，包含如申請專利範圍第1至7項中任一項之多核苷酸、如申請專利範圍第10項之載體、如申請專利範圍第13項之CAR或其任何組合，其中該細胞為T細胞。

【第17項】

如申請專利範圍第16項之細胞，其用於治療個體的癌症之方法，其中，該癌症為血液癌症。

【第18項】

如申請專利範圍第17項之細胞，其中，該癌症為多發性骨髓瘤、何杰金氏症、非何杰金氏淋巴瘤(NHL)、原發性縱隔大B細胞淋巴瘤(PMBC)、瀰漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)、濾泡性淋巴瘤(FL)、經轉形之濾泡性淋巴瘤、

脾邊緣區淋巴瘤(SMZL)、慢性或急性白血病、急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、急性淋巴母細胞性白血病(ALL)(包括非T細胞ALL)、慢性淋巴細胞性白血病(CLL)、T細胞淋巴瘤、一或多種B細胞急性淋巴性白血病(“BALL”)、T細胞急性淋巴性白血病(“TALL”)、急性淋巴性白血病(ALL)、慢性骨髓性白血病(CML)、B細胞幼淋巴細胞性白血病、母細胞性漿細胞樣樹突細胞瘤、伯基特氏(Burkitt's)淋巴瘤、瀰漫性大B細胞淋巴瘤、濾泡性淋巴瘤、髮細胞性白血病、小細胞或大細胞濾泡性淋巴瘤、惡性淋巴增殖條件、MALT淋巴瘤、套細胞淋巴瘤、邊緣區淋巴瘤、脊髓發育不良和骨髓增生異常症候群、漿母細胞淋巴瘤、漿細胞樣樹突細胞瘤、瓦爾登斯特倫(Waldenstrom)巨球蛋白血症、漿細胞增殖性失調(例如無症狀之骨髓瘤(鬱積型多發性骨髓瘤或無痛骨髓瘤))、意義不明之單株 γ 球蛋白病(MGUS)、漿細胞瘤(例如漿細胞惡液質、孤立性骨髓瘤、孤立性漿細胞瘤、髓外漿細胞瘤和多發性漿細胞瘤)、全身性澱粉樣蛋白輕鏈澱粉樣變性、POEMS症候群(亦稱為Crow-Fukase症候群、Takatsuki病和PEP症候群)或其組合。

【第19項】

一種組成物，包含如申請專利範圍第1至7項中任一項之多核苷酸、如申請專利範圍第10項之載體、如申請專利範圍第13項之CAR或如申請專利範圍第16項之細胞。

【第20項】

如申請專利範圍第19項之組成物，其用於治療個體的癌症之方法，其中，該癌症為血液癌症。

【第21項】

如申請專利範圍第20項之組成物，其中，該癌症為多發性骨髓瘤、何杰金氏症、非何杰金氏淋巴瘤(NHL)、原發性縱隔大B細胞淋巴瘤(PMBC)、瀰漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)、濾泡性淋巴瘤(FL)、經轉形之濾泡性淋巴瘤、脾邊緣區淋巴瘤(SMZL)、慢性或急性白血病、急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、急性淋巴母細胞性白血病(ALL)(包括非T細胞ALL)、慢性淋巴細胞性白血病(CLL)、T細胞淋巴瘤、一或多種B細胞急性淋巴性白血病(“BALL”)、T細胞急性淋巴性白血病(“TALL”)、急性淋巴性白血病(ALL)、慢性骨髓性白血病(CML)、B細胞幼淋巴細胞性白血病、母細胞性漿細胞樣樹突細胞瘤、伯基特氏(Burkitt's)淋巴瘤、瀰漫性大B細胞淋巴瘤、濾泡性淋巴瘤、髮細胞性白血病、小細胞或大細胞濾泡性淋巴瘤、惡性淋巴增殖條件、MALT淋巴瘤、套細胞淋巴瘤、邊緣區淋巴瘤、脊髓發育不良和骨髓增生異常症候群、漿母細胞淋巴瘤、漿細胞樣樹突細胞瘤、瓦爾登斯特倫(Waldenstrom)巨球蛋白血症、漿細胞增殖性失調(例如無症狀之骨髓瘤(鬱積型多發性骨髓瘤或無痛骨髓瘤))、意義不明之單株 γ 球蛋白病(MGUS)、漿細胞瘤(例如漿細胞惡液質、孤立性骨髓瘤、孤立性漿細胞瘤、髓外漿細胞瘤和多發性漿細胞瘤)、全身性澱粉樣蛋白輕鏈澱粉樣變性、

POEMS症候群(亦稱為Crow-Fukase症候群、Takatsuki病和PEP症候群)或其組合。

【第22項】

一種製造表現CAR之細胞之方法，包含在合適之條件下以如申請專利範圍第1至7項中任一項之多核苷酸轉導細胞，其視需要進一步包含單離該細胞。

【第23項】

一種細胞，包含如申請專利範圍第1至7項中任一項之多核苷酸、如申請專利範圍第10項之載體、或如申請專利範圍第13項之CAR，其用於誘導針對腫瘤之免疫性之方法。

【發明圖式】

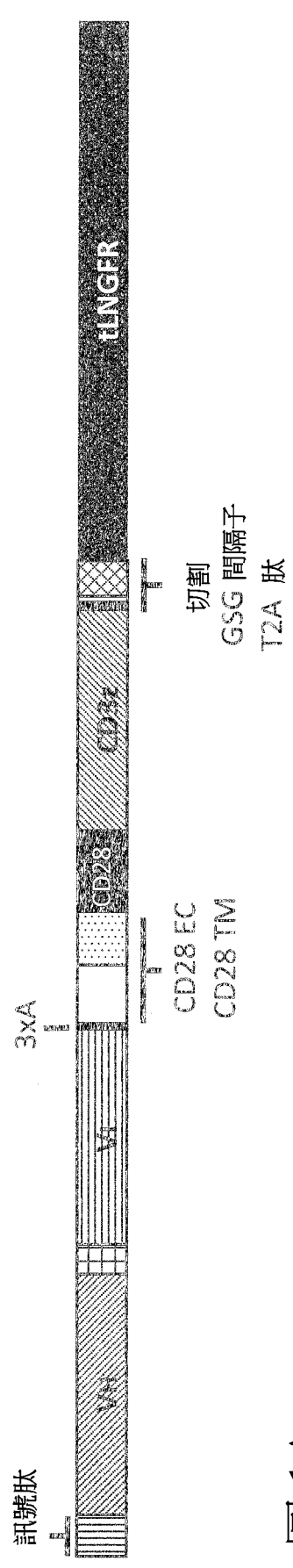


圖 1A

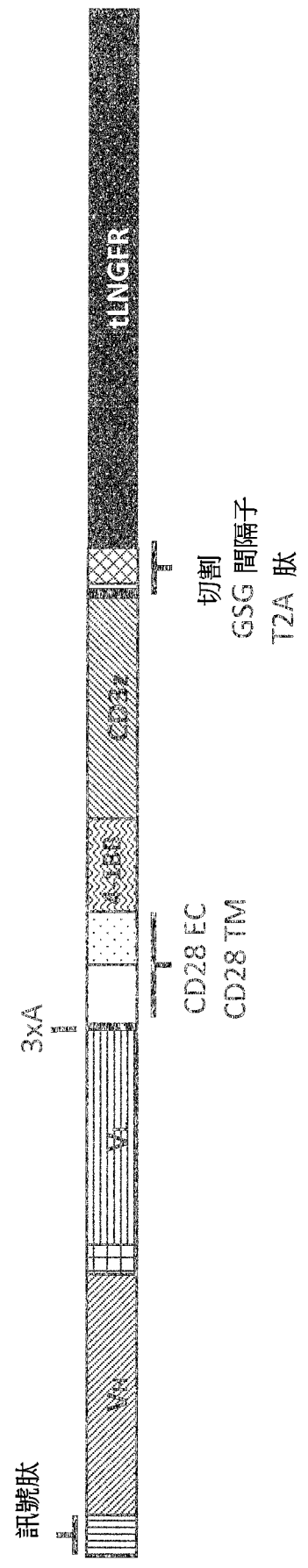


圖 1B

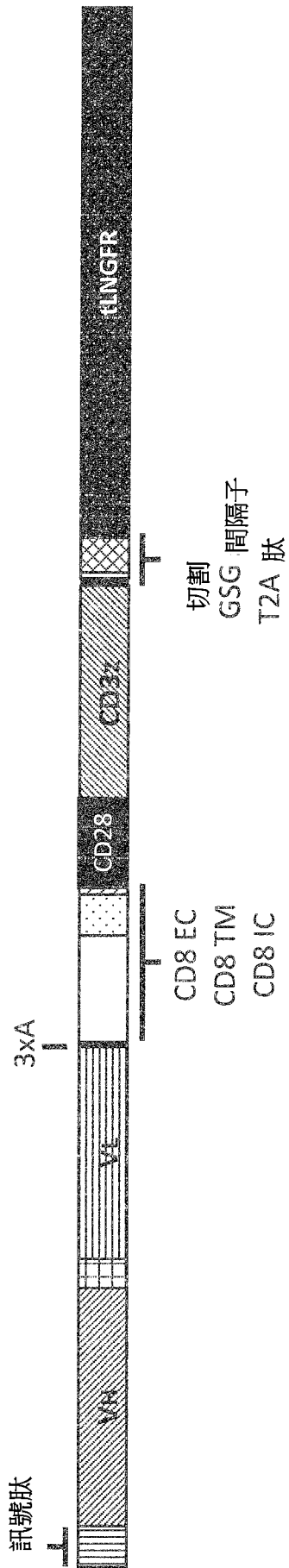


圖 1C

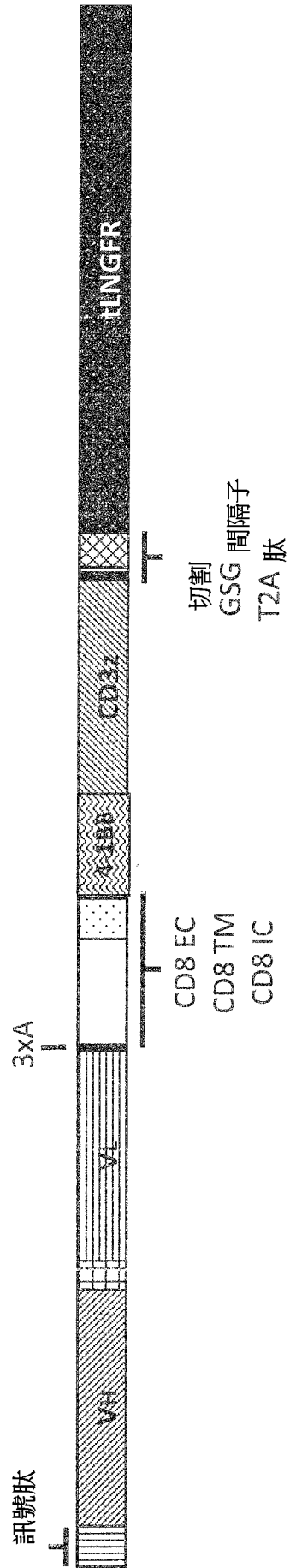


圖 1D

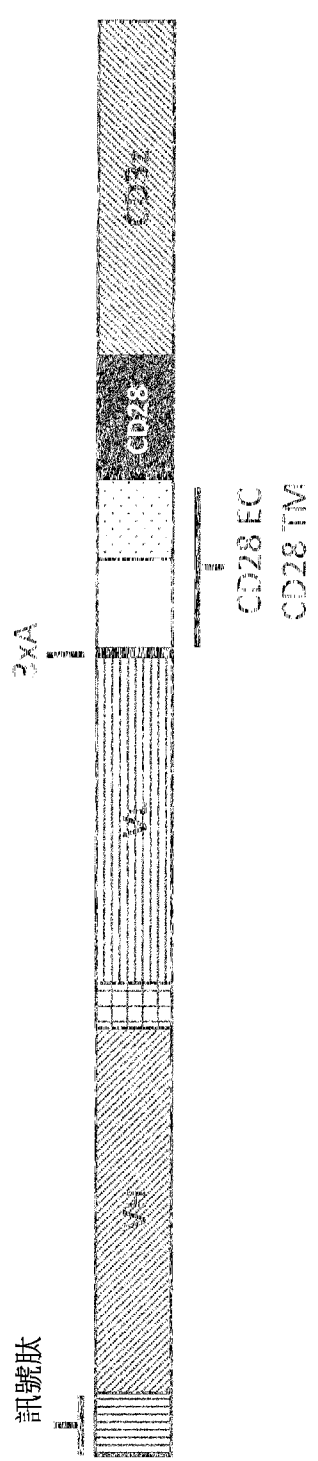


圖 1E

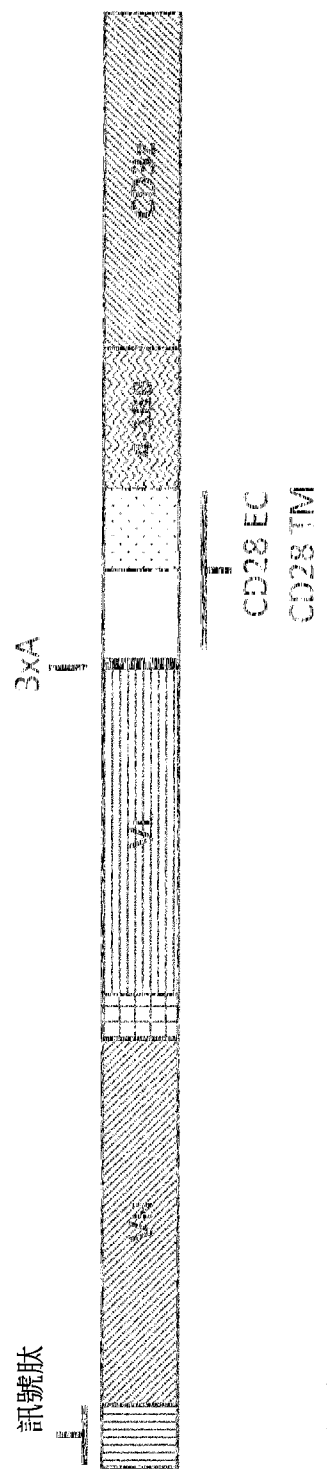


圖 1F

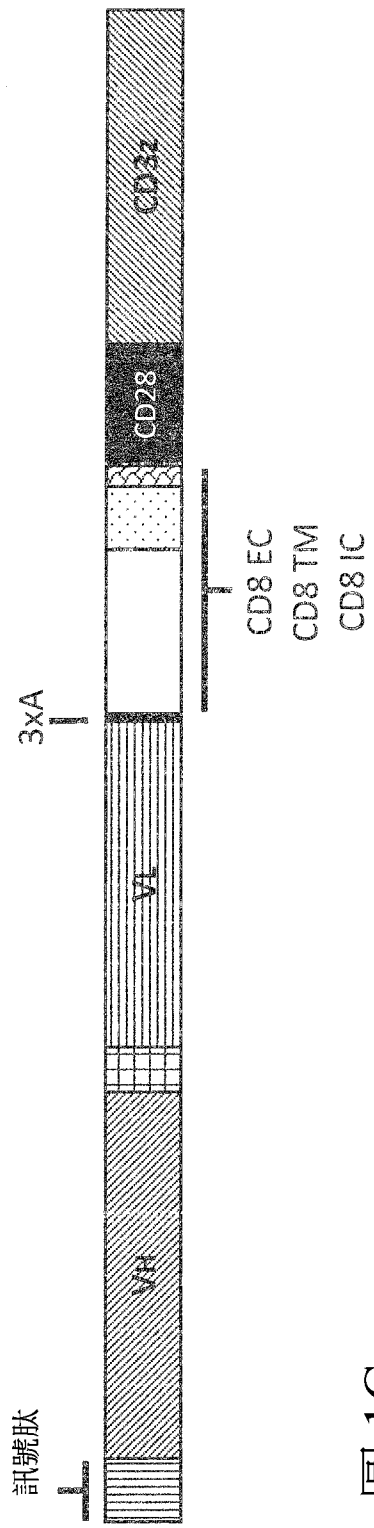


圖 1G

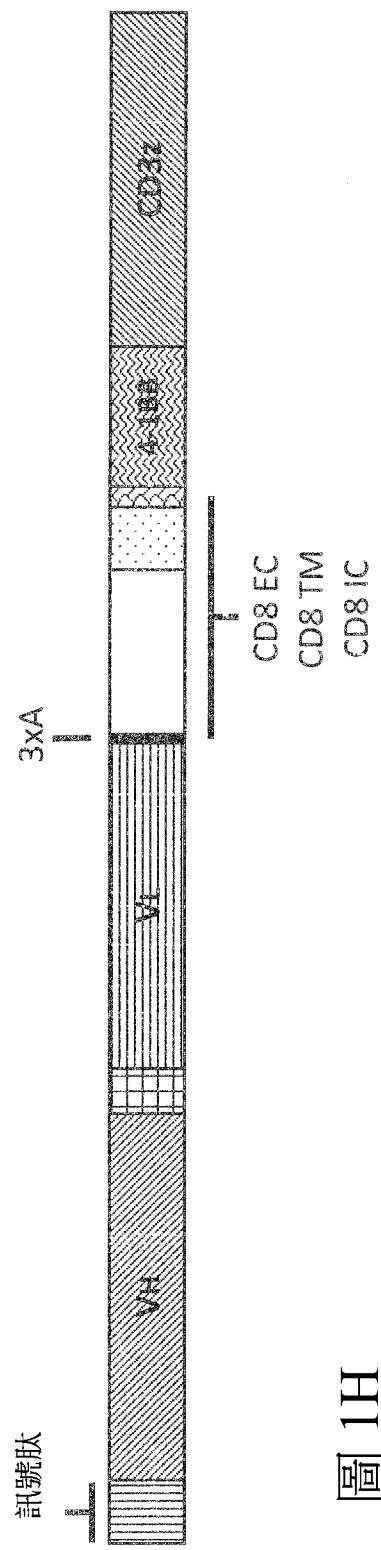


圖 1H

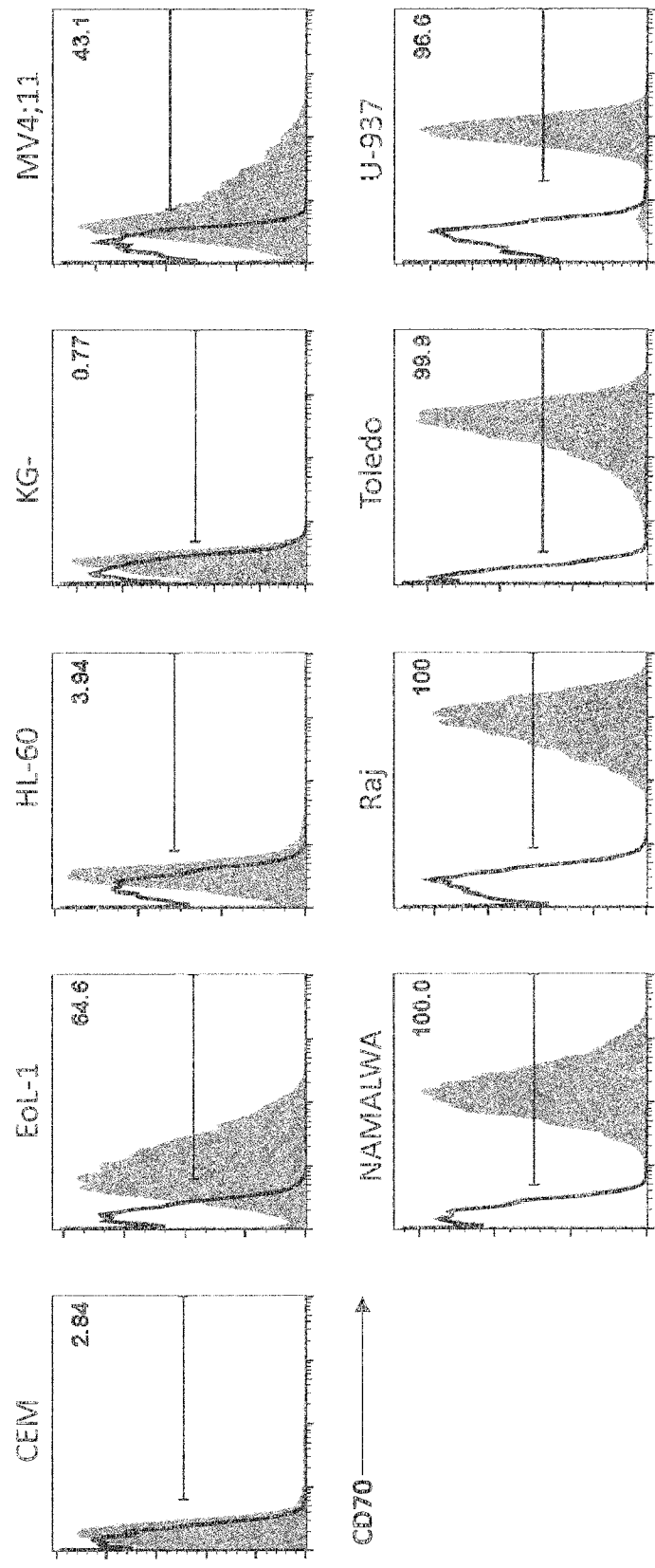


圖 2

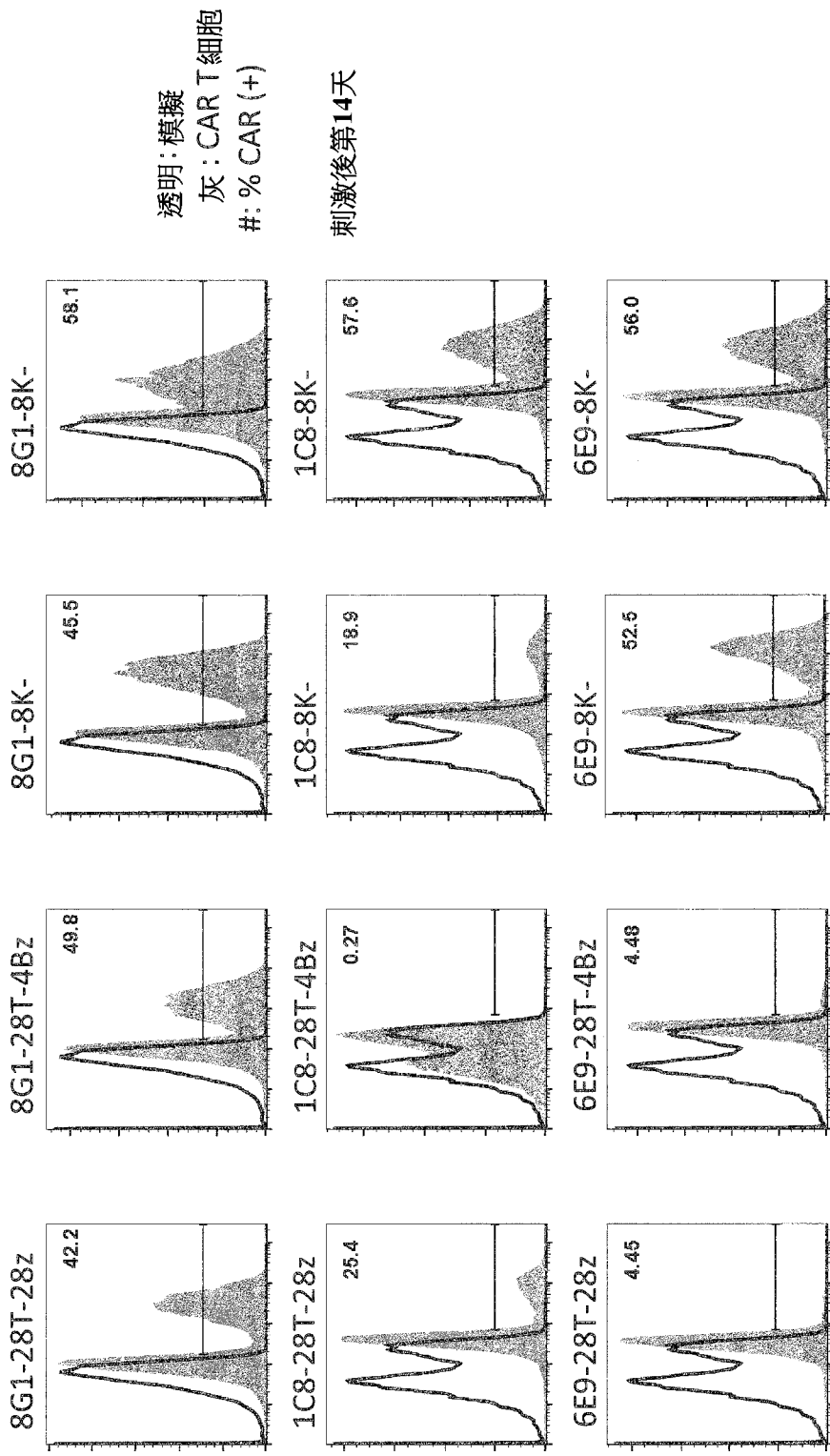


圖 3A

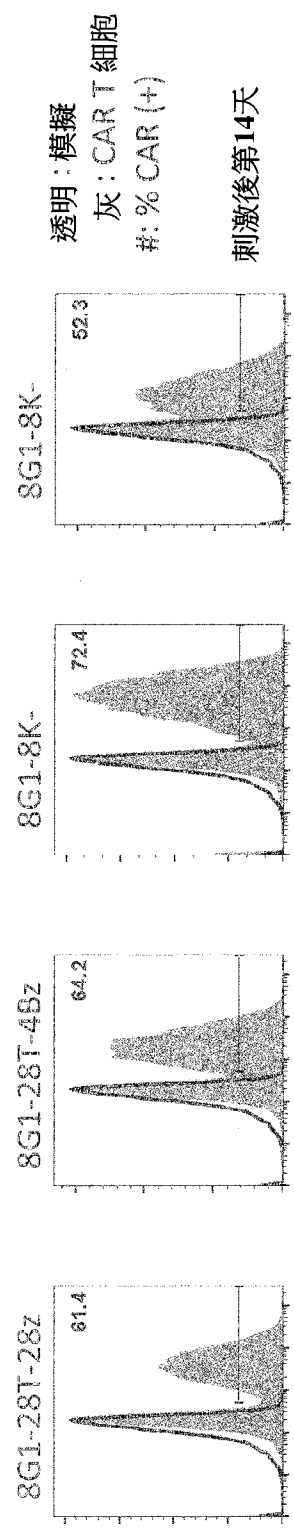


圖 3B

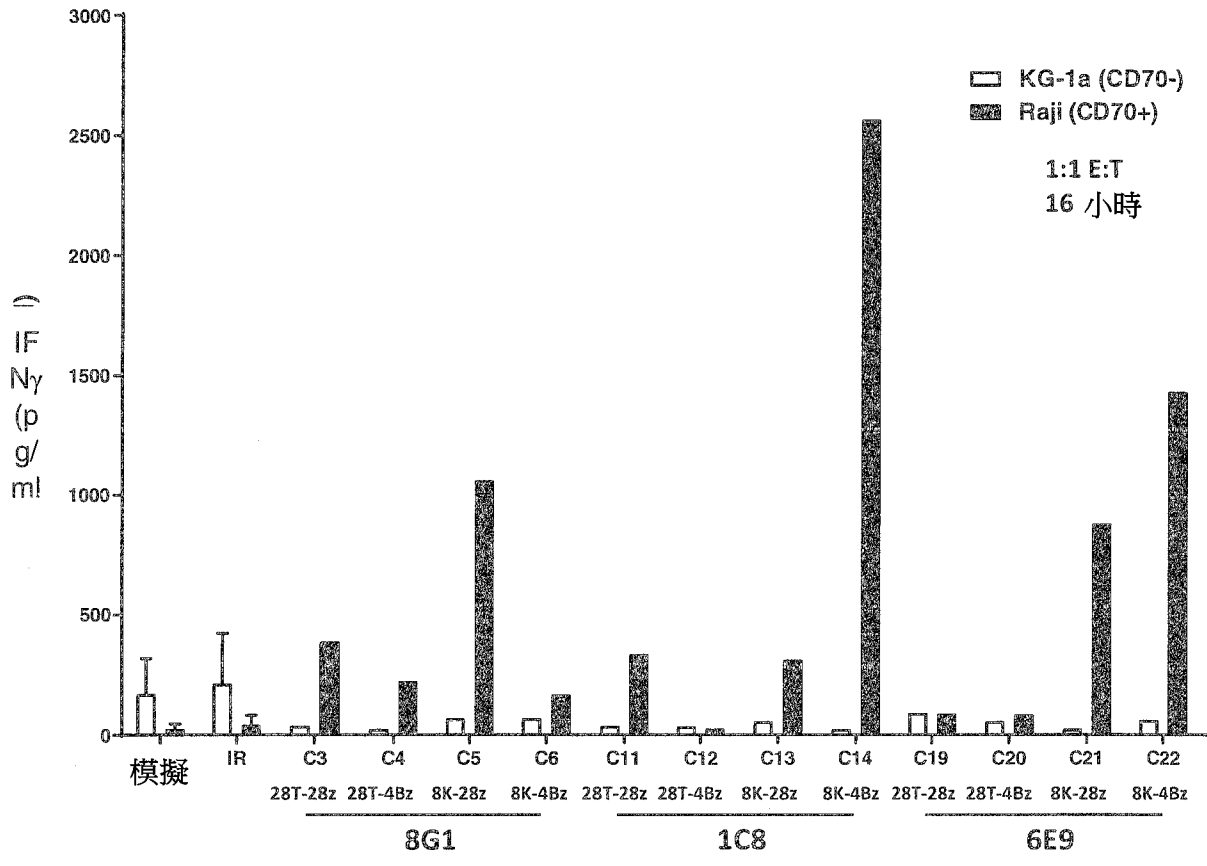
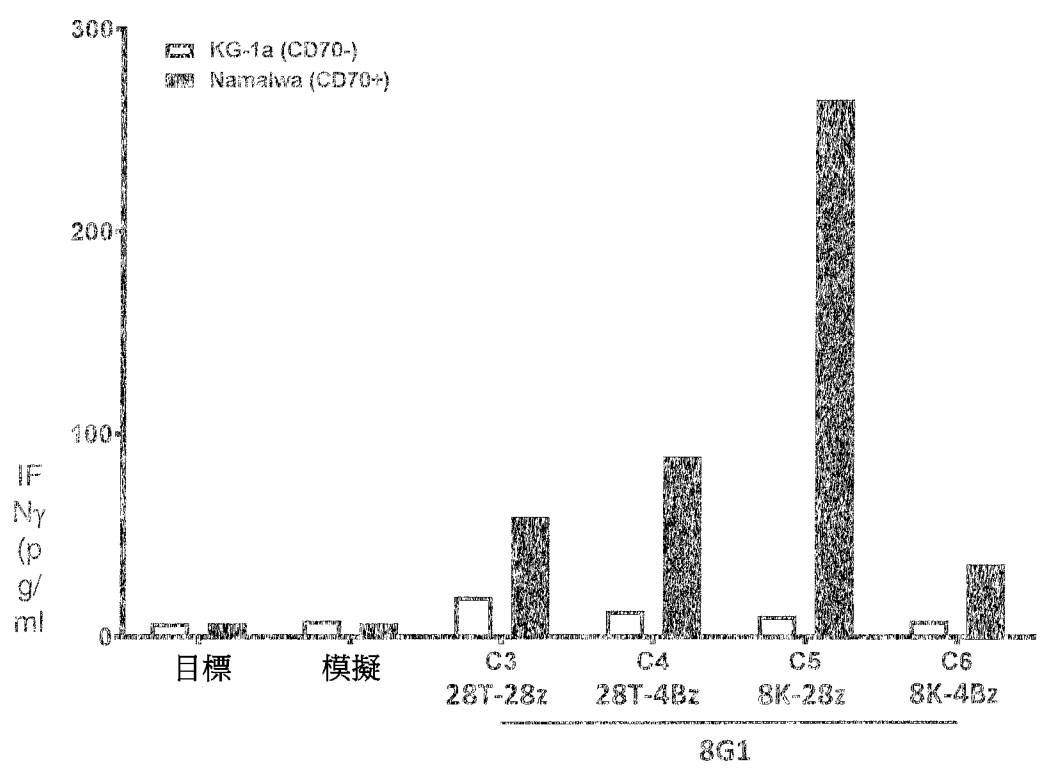


圖 4A



1:1 E:T
16 小時

圖 4B

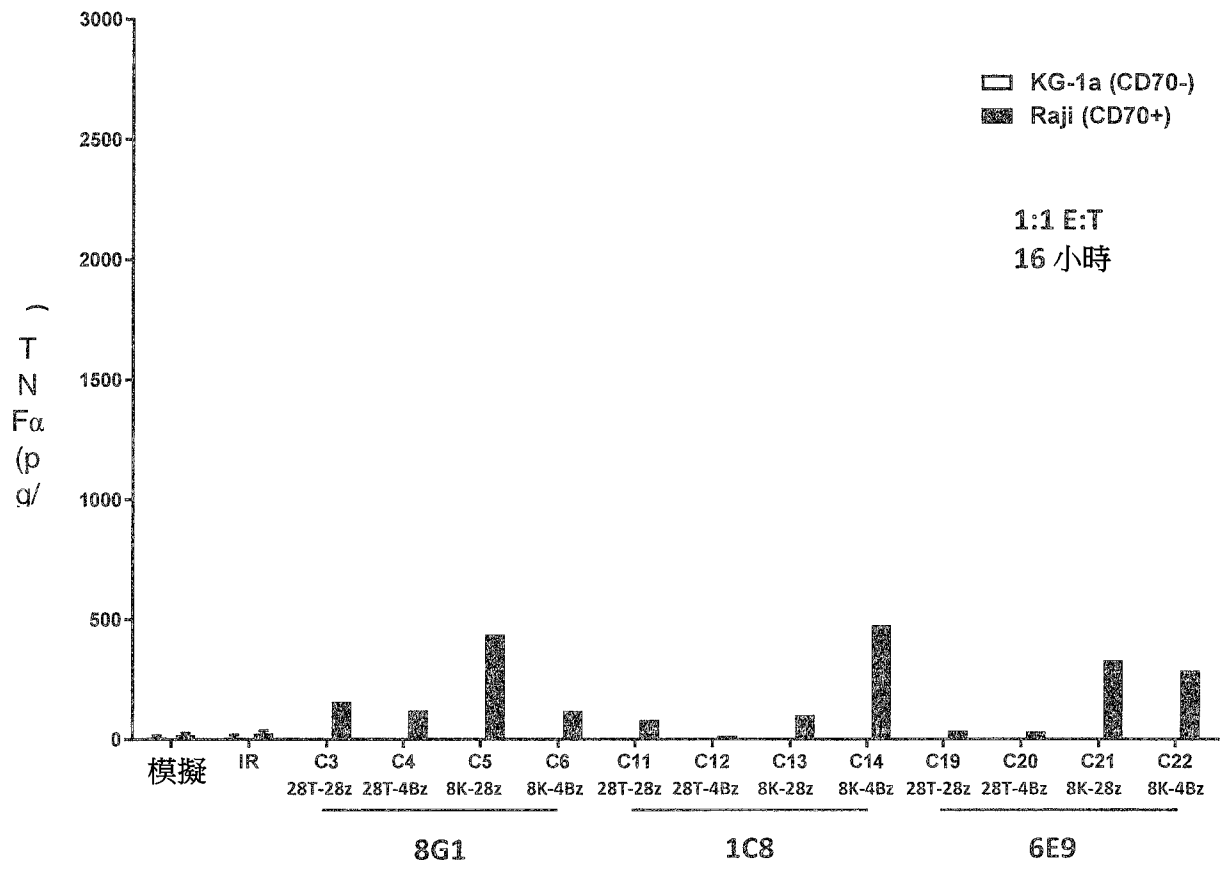


圖 4C

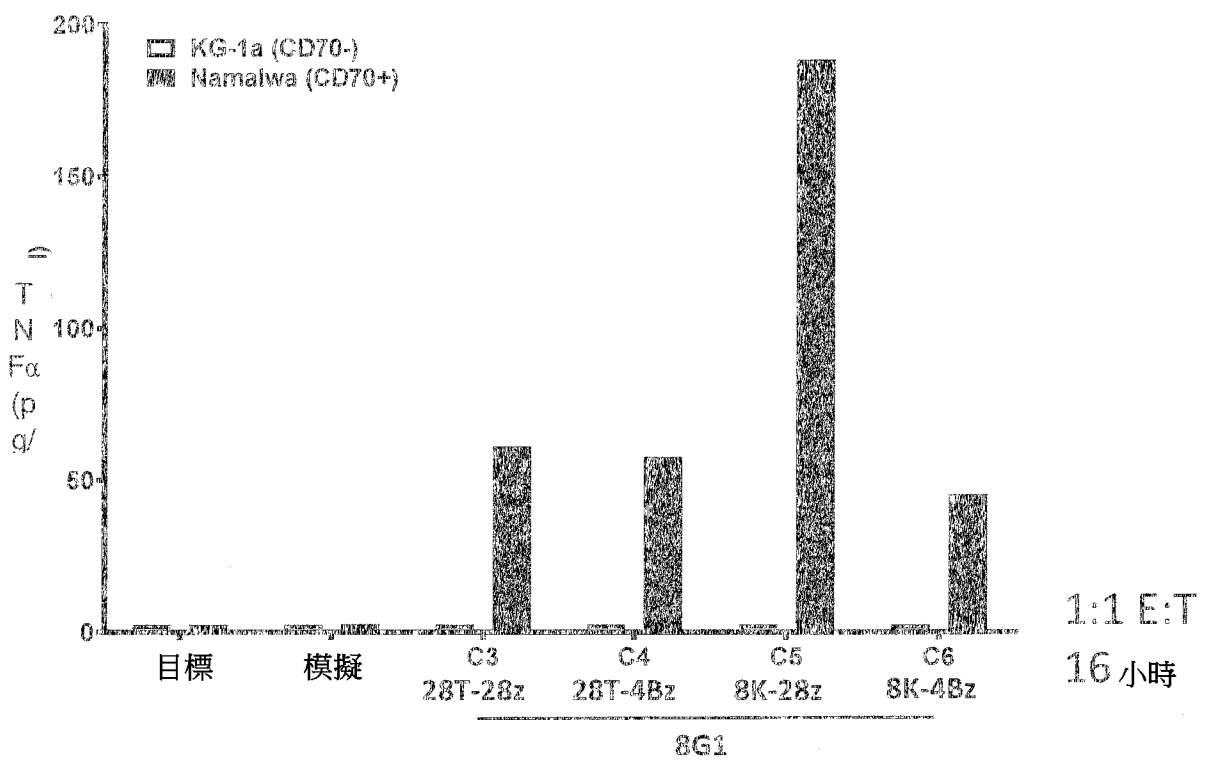


圖 4D

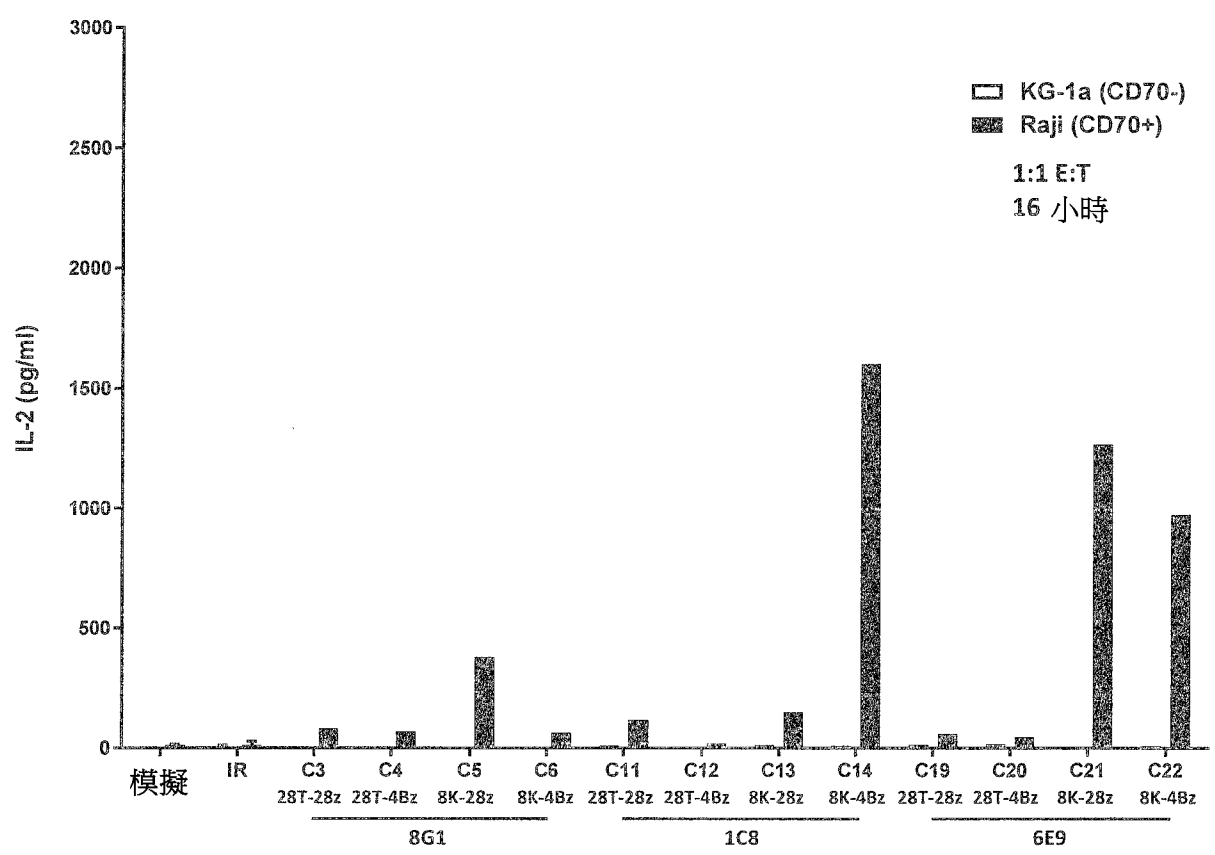


圖 4E

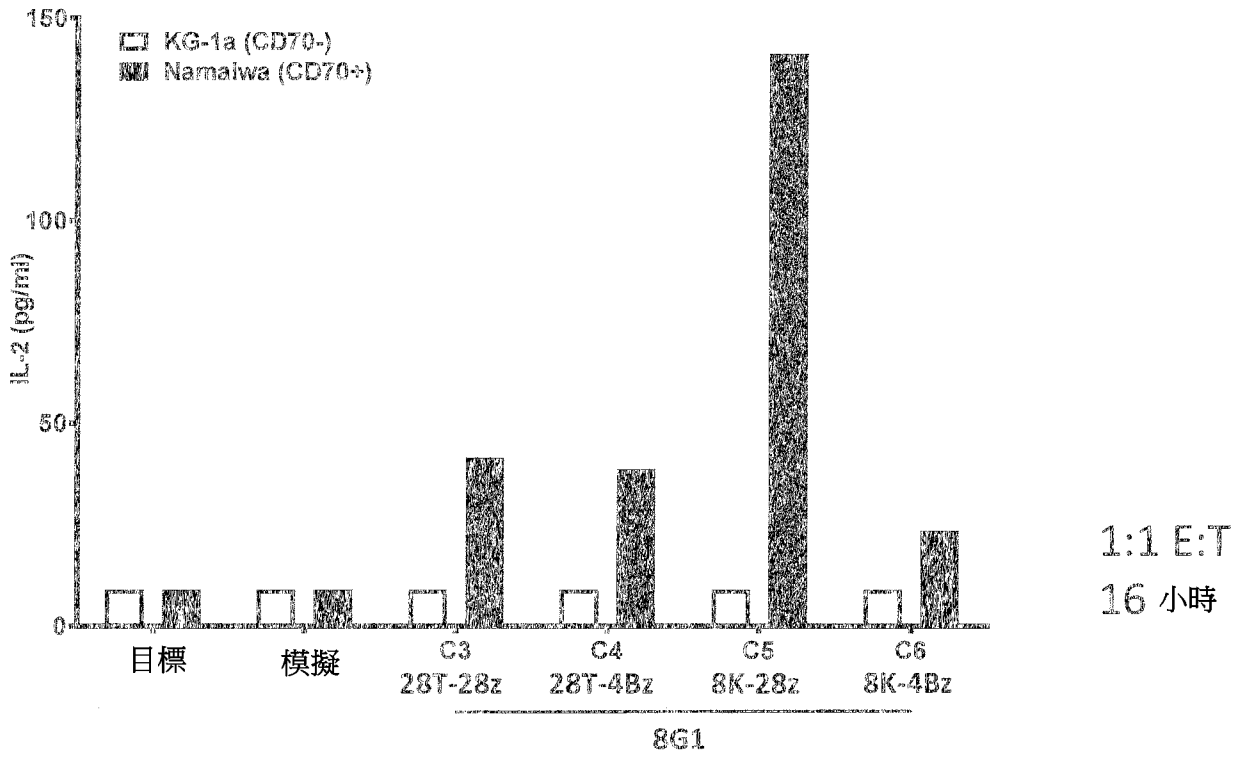


圖 4F

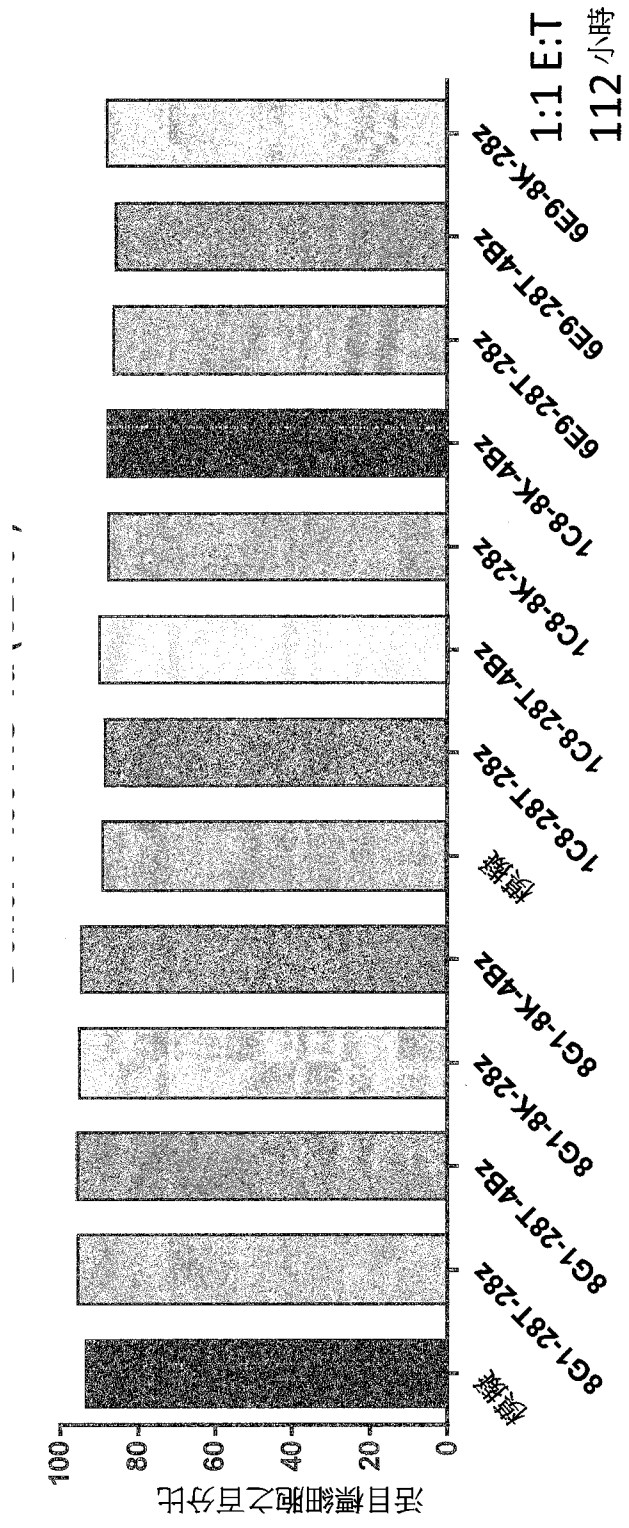


圖 5A

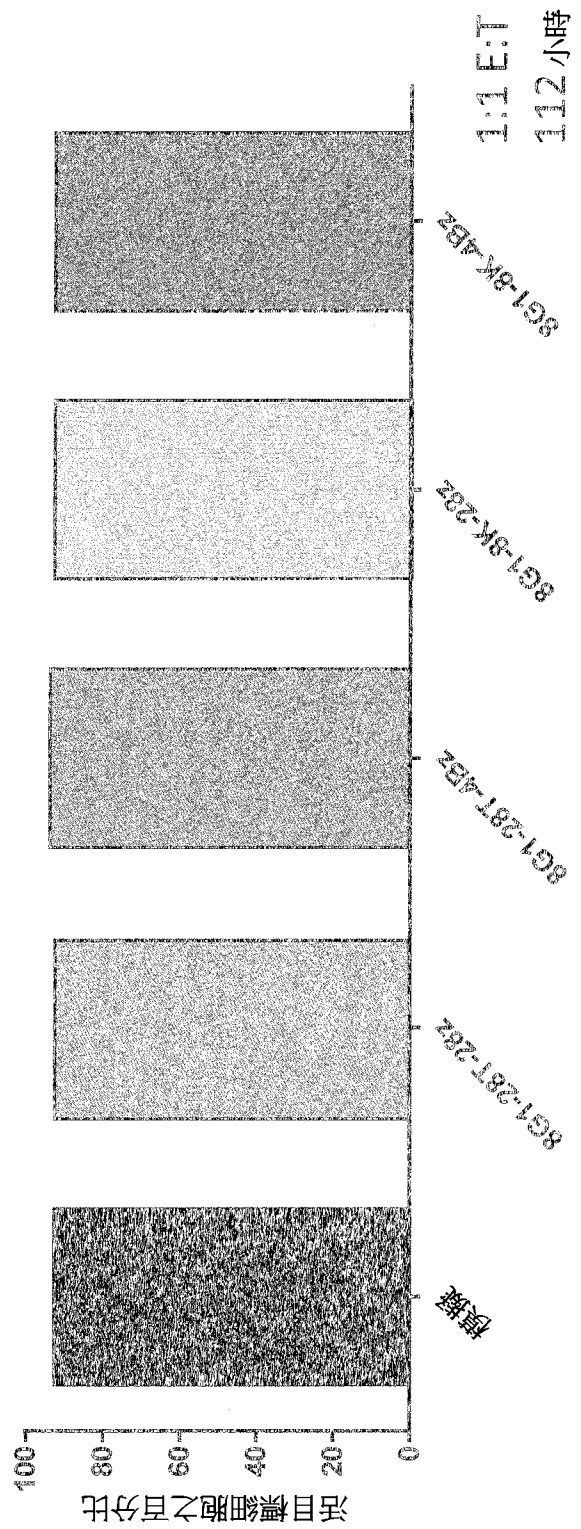


圖 5B

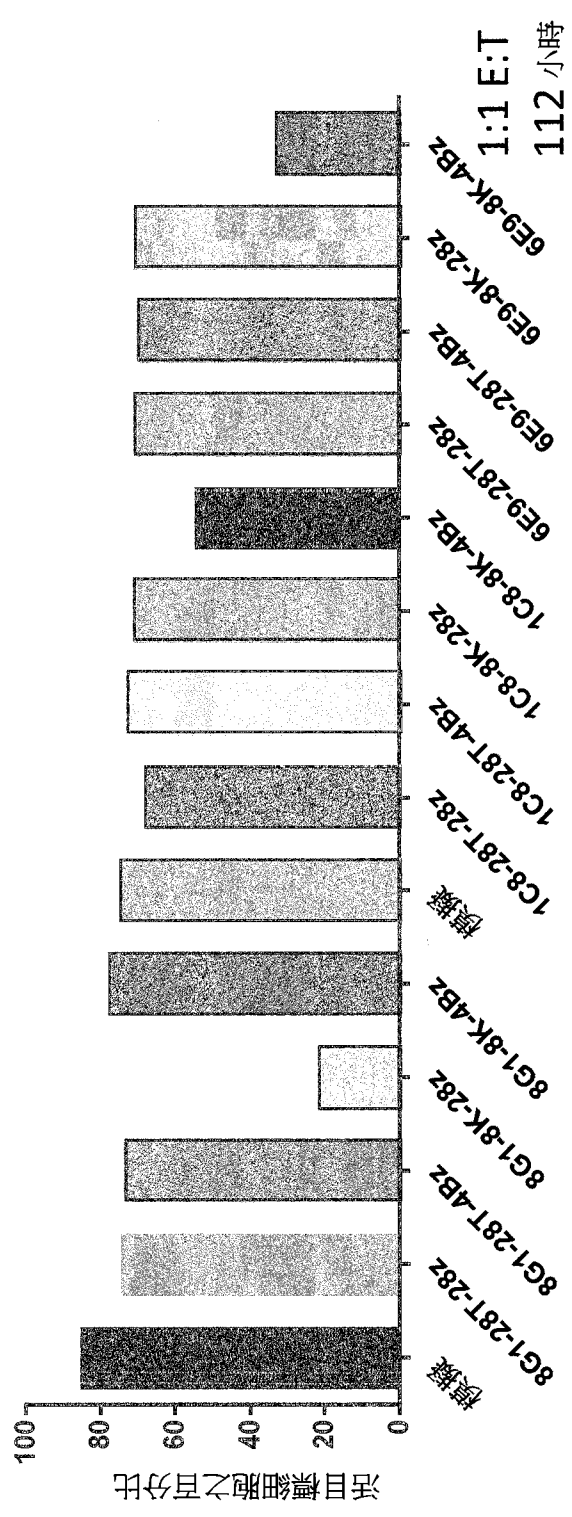


圖 5C

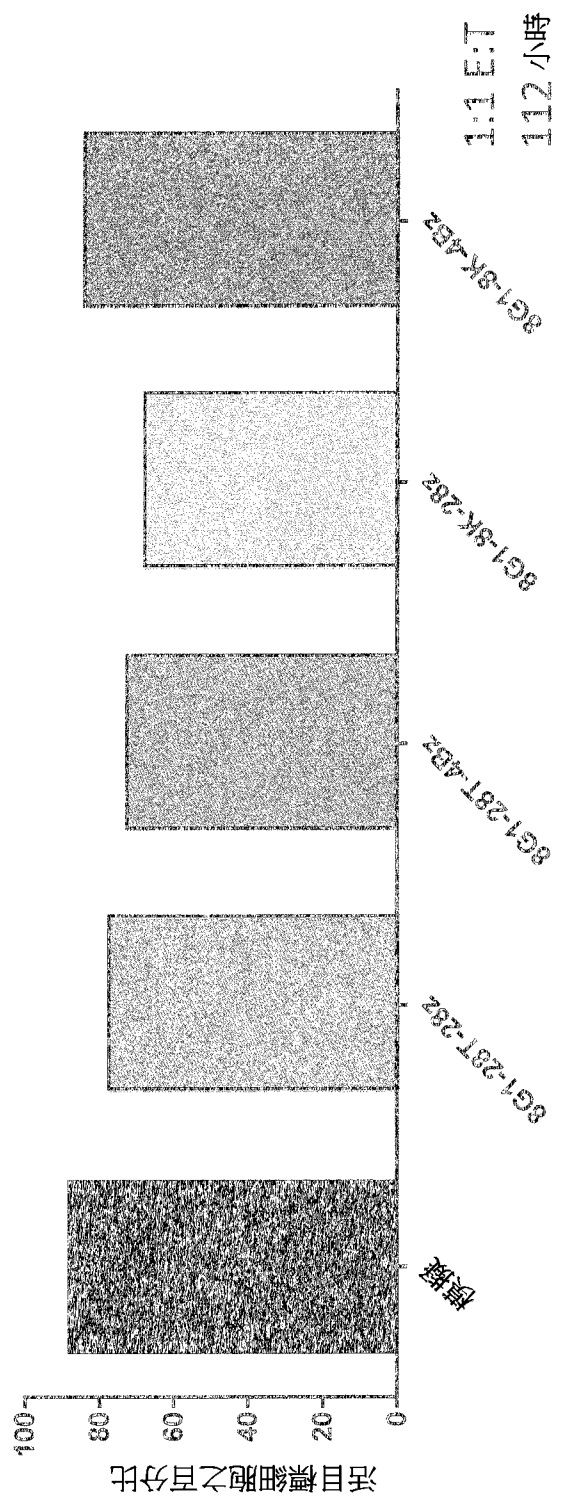


圖 5D

序列	CDR1	Seq ID	CDR2	Seq ID	CDR3	Seq ID
8G1_VL	RASQSLRRIYLA	53	DVFD RAT	54	QQYSDSPFT	55
1C8_VL	RASQFIGRYFN	56	AESSLQS	57	QQSYSTPFT	58
6E9_VL	SGSSSNIGTNTVN	59	INNQRPS	60	ATWDDSLNGPVV	61
8G1_VH	SYGMH	62	VTWYDGSNKYYGDSVKG	63	DLLRGVKGYAMDV	64
1C8_VH	SGGYYS	65	YIFYSGSTDYNPSLKS	66	SGYSYALFDH	67
6E9_VH	SYYLH	68	IVDPSGGSTSYDQKFQG	69	DYGDYVFDY	70

表 1. CDR 表 (Kabat)

序列	CDR1	Seq ID	CDR2	Seq ID	CDR3	Seq ID
8G1_VL	RASQSLRRIYLA	53	DVFD RAT	54	QQYSDSPFT	55
1C8_VL	RASQFIGRYFN	56	AESSLQS	57	QQSYSTPFT	58
6E9_VL	SGSSSNIGTNTVN	59	INNQRPS	60	ATWDDSLNGPVV	61
8G1_VH	GFTFSSY	71	WYDGSN	72	DLLRGVKGYAMDV	64
1C8_VH	GDSIISGGY	73	FYSGS	74	SGYSYALFDH	67
6E9_VH	GYTFTSY	75	DPSGGS	76	DYGDYVFDY	70

表 2. CDR 表 (Chothia)

序列	CDR1	Seq ID	CDR2	Seq ID	CDR3	Seq ID
8G1_VL	RASQSLRRIYLA	53	DVFD RAT	54	QQYSDSPFT	55
1C8_VL	RASQFIGRYFN	56	AESSLQS	57	QQSYSTPFT	58
6E9_VL	SGSSSNIGTNTVN	59	INNQRPS	60	ATWDDSLNGPVV	61
8G1_VH	GFTFSSYGMH	77	VTWYDGSNKYYGDSVKG	63	DLLRGVKGYAMDV	64
1C8_VH	GDSIISGGYYYS	78	YIFYSGSTDYNPSLKS	66	SGYSYALFDH	67
6E9_VH	GYTFTSYYLH	79	IVDPSGGSTSYDQKFQG	69	DYGDYVFDY	70

表 3. CDR 表 (IMGT)

圖 6

SEQ ID NO	描述	序列
2	8G1 VH	CAAGAGCAGCTGGTTGAGTCTGGGGGGGGCGTCCAAACCCGGCCGGAGTCTGAGGTTGTCCTG CGCTGCAAGCGGATTACATTTTCACTTACGGCATGCACTGGGTTAGGCAGGCTCCTGGAAAAGG GCTGGAGTGGTCCGGTGACTGGTACGACGGCTCCAATAAGTATTATGGGGATTCCGTGAAAG GTCGATTCACAAATTAGCAGGGAATACTCCAAAACACACTGATCTCCAAATGAACCTCCTTGAGGGC CGAGGACACGGCGTCTATTATTGTGCAAGAGACCTCCTCCGGGGCGTAAAGGGATATGCTATGGA CGTGTGGGTCAGGGGACCCAGTTACTGTCAGTTCA
3	8G1 VH	QEQLVESGGGVQPGRSRLSCAAAGFTSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVTWYDGSNKYYGDSVKG RFTISRDNKNTLYIQMNSLRRAEDTAVYVCARDLLRQVKGYAMDVWVGQGTVTVSS
62	8G1 VH CDR1 (Kabat)	SYGMH
63	8G1 VH CDR2 (Kabat)	VTWYDGSNKYYGDSVKG
64	8G1 VH CDR3 (Kabat)	DLLRGVKGYAMDV
71	8G1 VH CDR1 (Chothia)	GFTFSSY
72	8G1 VH CDR2 (Chothia)	WYDGSN
64	8G1 VH CDR3 (Chothia)	DLLRGVKGYAMDV
77	8G1 VH CDR1 (IGMT)	GFTFSSYGMH
63	8G1 VH CDR2 (IGMT)	VTWYDGSNKYYGDSVKG
64	8G1 VH CDR3 (IGMT)	DLLRGVKGYAMDV

圖 7A

SEQ ID NO	描述	序列
4	8G1 VL	GAAATCGTTTCACTCAGTCTCCGGGCACACTGTCCCTCAGCCCCGGGAGAGCCACACTTTGAGCT GCCGGCCAGCCAGTCACTTAGACGCAATTTATTTGGCTGGTATCAGCAGAAACCAGGCCAGGGCGC CCAGGCTGCTGATATACGATGTGTTTCGATAGGGCCACGGGTATCCCCGATAGGTTCTGGCCGGG GGTCCGGGACTGACTTCACTTCACTATATCAGGACTCGAGCCCGAAGACTTCGCAGTTTATTATTG CCAGCAGTACTCCGACTCCCAATCACCTTCGGCCCTGGTACCAAAAGTGGATATTAACCGG EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSLRRIYLAWYQQKPGQAPRLIYDVFDTRATGIPDRFSGGGSGTD FTLTISRLEPEDFAVYVYCCQQYSDSPFTFGPGTKVDIKR
53	8G1 VL CDR1 (Kabat)	RASQSLRRIYLA
54	8G1 VL CDR2 (Kabat)	DVFDTRAT
55	8G1 VL CDR3 (Kabat)	QQYSDSPFT
53	8G1 VL CDR1 (Chothia)	RASQSLRRIYLA
54	8G1 VL CDR2 (Chothia)	DVFDTRAT
55	8G1 VL CDR3 (Chothia)	QQYSDSPFT
53	8G1 VL CDR1 (IGMT)	RASQSLRRIYLA
54	8G1 VL CDR2 (IGMT)	DVFDTRAT
55	8G1 VL CDR3 (IGMT)	QQYSDSPFT

圖 7B

SEQ ID NO	描述	序列
6	1C8 VH	CAGGTGCAGCTCCAAGAATCTGGACCGGGTCTCGTCAAGCCATCACAGACACTGCCCTGACCTGC ACCGTCTCCGGCGACTATCATTTACAGCGGCTACTATTGGTCTGGATTAGACAACATCCGGGAA AGGGTCTTGAATGGA TCGGCTATA TTTCTACAGCGGGAGTACGGATTACAATCCTAGTCTCAAGAG CCGGTTACCAATTTCAAGTGGATACTTCAAAAAACCAGTTTAGCCTGAAGCTGTCTTGTAAACAGCTG CTGACACAGCCGTGTAATA TCGCCAGAGGAGCGGCTACAGCTATGCCCTGTTTGACCACTGGGGGC AAGGCACTCTTGACCGGTGCAAGT
7	1C8 VH	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGDSIISGGYWSWIRQHPGKLEWIGYIFYSGSTDYNPSLKSRTI SVDTSKNCQFSLKLSVTAADTAVYVCARSGYSYALFDHWGQGLVTVSS
65	1C8 VH CDR1 (Kabat)	SGGYWS
66	1C8 VH CDR2 (Kabat)	YIFYSGSTDYNPSLKS
67	1C8 VH CDR3 (Kabat)	SGYSYALFDH
73	1C8 VH CDR1 (Chothia)	GDSIISGGY
74	1C8 VH CDR2 (Chothia)	FYSGS
67	1C8 VH CDR3 (Chothia)	SGYSYALFDH
78	1C8 VH CDR1 (IGMT)	GDSIISGGYWS
66	1C8 VH CDR2 (IGMT)	YIFYSGSTDYNPSLKS
67	1C8 VH CDR3 (IGMT)	SGYSYALFDH

圖 7C

SEQ ID NO	描述	序列
8	1C8 VL	GACATTCAAATGACGCAGTCCCAAGTTCTCTGTCGGCTAGCGTCCGGCACCAGTGACCATCAGCTGCCGAGCATCCCAGTTTATCGGTAGATATTTCAATTGGTACCAGCAACAACCGGGCAAAGCGCCCAAGGTCCTGATCTACGCTGAGAGCAGTCTGCAATCCGGCGTACTAGCAGGTTCTCCGGAAGTGGCCAGCGAACCCGAGTTCACCCCTGACAAATTAGCTCCTTGCAGCCCAGGATTTCCGCTCGCTATTTACTGTCAACAGAGTTATTCAAACCCCTTTACATTCGGACAGGGAACAAAGTTGAAATTAAGAGG
9	1C8 VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTVISCRASTQFGRYFNWYQQQPKAPKVLIVAESLQSGVPSRFRSGSGGTEFTLTISSLQPEDFARYYCCQQSYSTPFTFGQGTKVEIKR
56	1C8 VL CDR1 (Kabat)	RASQFIGRYFN
57	1C8 VL CDR2 (Kabat)	AESSLQS
58	1C8 VL CDR3 (Kabat)	QQSYSTPFT
56	1C8 VL CDR1 (Chothia)	RASQFIGRYFN
57	1C8 VL CDR2 (Chothia)	AESSLQS
58	1C8 VL CDR3 (Chothia)	QQSYSTPFT
56	1C8 VL CDR1 (IGMT)	RASQFIGRYFN
57	1C8 VL CDR2 (IGMT)	AESSLQS
58	1C8 VL CDR3 (IGMT)	QQSYSTPFT

圖 7D

SEQ. ID NO	描述	序列
10	6E9 VH	CAGGTACACCTGGTGAGAGCGGGGGGCAAGAAAACCGGGGCAATCCGTACGGGTGAGCT GCAAGGCCTCCGGATACACITTTACTTCTACTATCTGCATTTGGTCAGGCAGGCACCGGGTCAGGG ACTGGAGTGGATGGCATTTGTGGACCCAAAGCGGGAGGAGTACGTCATATGATCAGAAAGTTTCAAG GTAGGTTTACCATGACACGGGACACGTCAACGAGTACCGTCTACATGGAGCTCAGTAGTCTGCGGA GCGAAGACACCGCAGTCTACTGCGCACCGGATTTATGGAGACTATGTCTTTGACTATTGGGGGC AGGGACGCTCGTGACCGTTTCAAGC
11	6E9 VH	QVHLVQSGAEVKKPGASVRSCKASGYFTSYLHWVRQAPGQGLEWMGIVDPSGGSTSYDQKFKGR FTMTRDTSTVYMEISSLRSEDVAVYCARDYGDYVFDYWGGQTLVTVSS
68	6E9 VH CDR1 (Kabat)	SYLLH
69	6E9 VH CDR2 (Kabat)	IVDPSGGSTSYDQKFKQG
70	6E9 VH CDR3 (Kabat)	DYGDYVFDY
75	6E9 VH CDR1 (Chothia)	GYTFTSY
76	6E9 VH CDR2 (Chothia)	DPSGGG
70	6E9 VH CDR3 (Chothia)	DYGDYVFDY
79	6E9 VH CDR1 (IGMT)	GYTFTSYLLH
69	6E9 VH CDR2 (IGMT)	IVDPSGGSTSYDQKFKQG
70	6E9 VH CDR3 (IGMT)	DYGDYVFDY

圖 7E

SEQ. ID NO	描述	序列
12	6E9 VL	CAAAGCGTACTGACACAGCCCCCGAGTGCAATCCGGGACCCCGGCCAAAGGGTTACAATCAGCTGC TCTGGCAGCTCCAGTAACATAGGTACCAACACAGGTGAACCTGGTACCAGCAGTTGCCCTGGCACAGCG CCTCAGCTGCTCATCTATATCAACAATCAGCGGCCAAAGTGGCGTCCCGATAGATTCTCAGGCTCAA AGAGCGGAACCAAGCGCTAGCTTGGCAATCAGTGGCCTTCAATCCGAAGACGAAGCCGATTACTATT GTGCGACCTGGGACGATAGCCTGAACGGCCCCCGTGGTGGCGGGGACGAAACTGACAGTGTTG GGC
13	6E9 VL	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSNIGTNTVNWYQQLPGTAPQLLIYINNRPSGVPDRFSGSKSGT SASLAISGLQSEDEADYYCATWDDSLNGPVVGGGTKLTVLG
59	6E9 VL CDR1 (Kabat)	SGSSNIGTNTVN
60	6E9 VL CDR2 (Kabat)	INNQRPS
61	6E9 VL CDR3 (Kabat)	ATWDDSLNGPW
59	6E9 VL CDR1 (Chothia)	SGSSNIGTNTVN
60	6E9 VL CDR2 (Chothia)	INNQRPS
61	6E9 VL CDR3 (Chothia)	ATWDDSLNGPW
59	6E9 VL CDR1 (IGMT)	SGSSNIGTNTVN
60	6E9 VL CDR2 (IGMT)	INNQRPS
61	6E9 VL CDR3 (IGMT)	ATWDDSLNGPW

圖 7F

8G1.1_C28T_28z 編碼序列

ATGGCACTCCCCGTAAGTCTGCTGCTGCTGCCGTTGGCATTGCTCCTGCACGCCGCACGCCCGCAAGAGCAGCTGGTT
 GAGTCTGGGGGCGGCGTCCGTCACCCCGGCCGAGTCTGAGGTTGTCTGCGCTGCAAGCGGATTTACATTTTCATC
 TTACGGCATGCACTGGGTTAGGCAGGCTCCTGGAAAAGGGCTGGAGTGGGTCGCGGTGACTTGGTACGACGGCTCC
 AATAAGTATTATGGGGATTCCGTGAAAGGTCGATTCACAATTAGCAGGGATAACTCCAAAAACACACTGTATCTCCA
 AATGAACTCCTTGAGGGGCCGAGGACACGGCCGTCTATTATTGTGCAAGAGACCTCCTCCGGGGCGTAAAGGGATAT
 GctATGGACGTGTGGGGTCAGGGGACCACAGTTACTGTCAAGTTCAGGTGGCGGTGGCAGTGGCGGGGGGGAAGT
 GGAGGCGGGGGCTCTGAAATCGTTCTCACTCAGTCTCCGGGCACACTGTCCCTCAGCCCCGGAGAGCGGAGCCACTTT
 GAGCTGCCGGGCCAGCCAGTCACTTAGACGCATTTATTTGGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGCCAGGGCGCCAGG
 CTGCTGATATACGATGTGTTTCGATAGGGCCACGGGTATCCCGGATAGGTTCTCTGGCGGGGGTCCGGGACTGACTT
 CACCCTCACTATATCAGACTCGAGCCCCGAAGACTTCGCAGTTTATTATTGCCAGCAGTACTCCGACTCCCCATTACC
 TTCGGCCCTGGTACCAAAGTGGATATTAACGGGCCGCTGCCCTTGATAATGAAAAGTCAAACGGAACAATCATTCA
 CGTGAAGGGCAAGCACCTCTGTCCGTCACCCTTGTTCCCTGGTCCATCCAAGCCATTCTGGGTGTTGGTTCGTAGTGGG
 TGGAGTCTCGCTTGTACTCTCTGCTCGTCACCGTGGCTTTTATAATCTTCTGGGTTAGATCCAAAAGAAGCCGCTG
 CTCCATAGCGATTACATGAATATGACTCCACGCCGCCCTGGCCCCACAAGGAAACACTACCAGCCTTACGCACCACCT
 AGAGATTTTCGCTGCCTATCGGAGCAGGGTGAAGTTTTCCAGATCTGCAGATGCACCAGCGTATCAGCAGGGCCAGA
 ACCAACTGTATAACGAGCTCAACCTGGGACGCAGGGAAGAGTATGACGTTTTGGACAAGCGCAGAGGACGGGACCC
 TGAGATGGGTGGCAAACCAAGACGAAAAACCCCCAGGAGGGTCTCTATAATGAGCTGCAGAAGGATAAGATGGCT
 GAAGCCTATTCTGAAATAGGCATGAAAGGAGAGCGGAGAAGGGGAAAAGGGCACGACGGTTTGTACCAGGGACTC
 AGCACTGCTACGAAGGATACTTATGACGCTCTCCACATGCAAGCCCTGCCACCTAGG (Seq. ID No. 29)

8G1.1_C28T_28z 胺基酸序列

MALPVTALLLPLALLHAARPQEQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSYGMHWVRQAPGKLEWVAVTWYDGSN
 KYYGDSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNLSRAEDTAVYYCARDLLRGVKGYAMDVWGQTTVTVSSGGGGSGGGGSGG
 GGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSLRRIYLAWYQQKPGQAPRLLIYDVFDRATGIPDRFSGGSGTDFTLTISRLEP
 EDFAVYYCQQYSDSPFTFGPGTKVDIKRAAALDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPFPGPSKPFVWLVVVGGLACYSLLVTV
 FIFWVRSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEY
 DVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGDGLYQGLSTATKDYDALHMQAL
 PPR (Seq. ID No. 30)

圖 8A

8G1.1_C28T_4Bz 編碼序列

TGGCACTCCCCGTAAGTCTGCTGCTGCCGTTGGCATTGCTCCTGCACGCCGCACGCCGCAAGAGCAGCTGGTTG
 AGTCTGGGGGCGGCGTCTGCAACCCGGCCGGAGTCTGAGGTTGCTCCTGCGCTGCAAGCGGATTTACATTTTCATCT
 TACGGCATGCACTGGGTTAGGCAGGCTCCTGGAAAAGGGCTGGAGTGGGTCGCGGTGACTTGGTACGACGGCTCCA
 ATAAGTATTATGGGGATTCCGTGAAAGGTCGATTACAATTAGCAGGGATAACTCCAAAAACACTGTATCTCCAA
 ATGAACTCCTTGAGGGCCGAGGACACGGCCGTCTATTATTGTGCAAGAGACCTCCTCCGGGGCGTAAAGGGATATG
 CtATGGACGTGTGGGGTCAGGGGACCACAGTTACTGTCAAGTTCAGGTGGCGGTGGCAGTGGCGGGCGGGGGAAGTG
 GAGGCGGGGGCTCTGAAATCGTTTCACTCAGTCTCCGGGCACACTGTCCCTCAGCCCCGGAGAGCGAGCCACTTTG
 AGCTGCCGGGCCAGCCAGTCACTTAGACGCATTTATTTGGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGCCAGGCGCCAGGCT
 GCTGATATACGATGTGTTTCGATAGGGCCACGGGTATCCCCGATAGGTTCTCTGGCGGGGGTCCGGGACTGACTTCA
 CCCTCACTATATCACGACTCGAGCCGAAGACTTCGCAGTTTATTATTGCCAGCAGTACTCCGACTCCCCATTCACCTT
 CGGCCCTGGTACCAAAGTGGATATTAACGGGCCGCTGCCCTTGATAATGAAAAGTCAAACGGAACAATCATTACG
 TGAAGGGCAAGCACCTCTGTCCGTCACCCTTGTTCCCTGGTCCATCCAAGCCATTCTGGGTGTTGGTCGATGGGTG
 GAGTCTCGCTTGTACTCTCTGCTCGTCACCGTGGCTTTTATAATCTTCTGGGTTTCGCTTTCCGTCGTTAAGCGGGG
 GAGAAAAAAGCTGCTGTACATTTTCAAACAGCCGTTTATGAGGCCGGTCCAAACGACTCAGGAAGAAGACGGCTGCT
 CCTGCCGCTTTCCTGAGGAGGAGGAGGGCGGGTGCGAACTGAGGGTGAAGTTTTCCAGATCTGCAGATGCACCAGC
 GTATCAGCAGGGCCAGAACCAACTGTATAACGAGCTCAACCTGGGACGCAGGGGAGAGTATGACGTTTTGGACAAG
 CGCAGAGGACGGGACCCTGAGATGGGTGGCAAACCAAGACGAAAAAACCCCAAGGAGGGTCTCTATAATGAGCTG
 CAGAAGGATAAGATGGCTGAAGCCTATTCTGAAATAGGCATGAAAGGAGAGCGGAGAAGGGGAAAAGGGCACGA
 CGGTTTGTACCAGGGACTCAGCACTGCTACGAAGGATACTTATGACGCTCTCCACATGCAAGCCCTGCCACCTAGG
 (Seq. ID No. 31)

8G1.1_C28T_4Bz 胺基酸序列

MALPVTALLLPLALLHAARPQEQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVTWYDGSN
 KYYGDSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLLRGVKGYAMDVWGQGTITVSSGGGSGGGGSGG
 GGSEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSLRRIYLAWYQKPGQAPRLLIYDFDRATGIPDRFSGGSGTDFTLTISRLEP
 EDFAVYYCQQYSDSPFTFGPGTKVDIKRAAALDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPFLPGPSKPFVVLVVVGGVLACYSLLVTV
 FIIFWVRFVVKRGRKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGR
 REEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRKGHDGLYQGLSTATKDTYDALH
 MQALPPR (Seq ID No. 32)

圖 8B

8G1.1_C8K_28z 編碼序列

ATGGCACTCCCCGTAAGTCTGCTGCTGCCGTTGGCATTGCTCCTGCACGCCGCACGCCCGCAAGAGCAGCTGGTT
 GAGTCTGGGGGCGGCGTCGTCCAACCCGGCCGGAGTCTGAGGTTGTCTGCGCTGCAAGCGGATTTACATTTTCATC
 TTACGGCATGCACTGGGTTAGGCAGGCTCCTGGAAAAGGGCTGGAGTGGGTGCGGGTACTTGGTACGACGGCTCC
 AATAAGTATTATGGGGATTCCGTGAAAGGTCGATTACAATTAGCAGGGATAACTCCAAAAACACACTGTATCTCCA
 AATGAACTCCTTGAGGGCCGAGGACACGGCCGTCTATTATTGTGCAAGAGACCTCCTCCGGGGCGTAAAGGGATAT
 GCTATGGACGTGTGGGGTCAGGGGACCACAGTTACTGTCAGTTCAGGTGGCGGTGGCAGTGGCGGGCGGGGAAGT
 GGAGGCGGGGGCTCTGAAATCGTTCTCACTCAGTCTCCGGGCACACTGTCCCTCAGCCCCGGAGAGCGAGCCACTTT
 GAGCTGCCGGGCCAGCCAGTCACTTAGACGCATTTATTTGGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGCCAGGCGCCCAGG
 CTGCTGATATACGATGTGTTGATAGGGCCACGGGTATCCCCGATAGGTTCTCTGGCGGGGGGTCCGGGACTGACTT
 CACCCTCACTATATCACGACTCGAGCCCCAAGACTTCGCAGTTTATTATTGCCAGCAGTACTCCGACTCCCCATTACC
 TTCGGCCCTGGTACCAAAGTGGATATTAACGGGCCGCTGCCTTCGTGCCTGTTTTTCTGCCCGCAAACCCACAACCT
 ACCCCCGCCCCCTCGGCCCCCAACTCCTGCACCAACTATCGCTTCCCAACCCCTGTCTCTGAGACCTGAGGCATGCCCGC
 CCGCGGCAGGCGGCGCCGTGCACACTAGAGGCCTGGACTTCGCCTGCGATATTTATATCTGGGCCCCCCCTTGCCGGG
 ACATGCGGGGTACTGCTGCTGTCTCTGGTGATTACCCTCTACTGCAACCACAGAAACAGATCCAAAAGAAGCCGCT
 GCTCCATAGCGATTACATGAATATGACTCCACGCCGCCCTGGCCCCACAAGGAAACACTACCAGCCTTACGCACCACC
 TAGAGATTCGCTGCCTATCGGAGCAGGGTGAAGTTTTCCAGATCTGCAGATGCACCAGCGTATCAGCAGGGCCAGA
 ACCAACTGTATAACGAGCTCAACCTGGGACGCAGGGAAGAGTATGACGTTTTGGACAAGCGCAGAGGACGGGACCC
 TGAGATGGGTGGCAAACCAAGACGAAAAAACCCCGAGGAGGGTCTCTATAATGAGCTGCAGAAGGATAAGATGGCT
 GAAGCCTATTCTGAAATAGGCATGAAAGGAGAGCGGAGAAGGGGAAAAGGGCACGACGTTTTGTACCAGGGACTC
 AGCACTGCTACGAAGGATACTTATGACGCTCTCCACATGCAAGCCCTGCCACCTAGG (Seq. ID No. 33)

8G1.1_C8K_28z 胺基酸序列

MALPVTALLPLALLLHAARPQEQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKLEWVAVTWYDGSN
 KYYGDSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLLRGVKGYAMDVWGQGTITVTVSSGGGGSGGGGSGG
 GGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSLRRIYLAWYQQKPGQAPRLLIYDVFDRATGIPDRFSGGGSGTDFLTISRLEP
 EDFAVYYCQQYSDSPFTFGPGTKVDIKRAAAFVPVFLPAKPTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLD
 FACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCNHRNRKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSA
 DAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPENGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKG
 HDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR (Seq. ID No. 34)

圖 8C

8G1.1_C8K_4Bz 編碼序列

GTTCTCACTCAGTCTCCGGGCACACTGTCCCTCAGCCCCGGAGAGCGAGCCACTTTGAGCTGCCGGGCCAGCCAGTC
 ACTTAGACGCATTTATTTGGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGCCAGGCCAGGCCAGGCTGCTGATATACGATGTGTTCCG
 ATAGGGCCACGGGTATCCCCGATAGGTTCTCTGGCGGGGGTCCGGGACTGACTTCACCCTCACTATATCACGACTC
 GAGCCCGAAGACTTCGCAGTTTATTATTGCCAGCAGTACTCCGACTCCCCATTACCTTCGGCCCTGGTACCAAAGTG
 GATATTAACGGGCCGCTGCCTTCGTGCCTGTTTTCTGCCCGCGAAACCCACAACACTACCCCGCCCTCGGCCCCCA
 ACTCCTGCACCAACTATCGCTTCCCAACCCCTGTCTCTGAGACCTGAGGCATGCCGCCCGCGGCAGGCGGGCGCCGT
 GCACACTAGAGGCCTGGACTTCGCCTGCGATATTTATATCTGGGCCCCCTTGCCGGGACATGCGGGGTACTGCTGC
 TGCTCTGGTGATTACCCTCTACTGCAACCACAGAAACCGCTTTTCCGTCGTTAAGCGGGGGAGAAAAAGCTGCTGT
 ACATTTTCAAACAGCCGTTTATGAGGCCGGTCCAAACGACTCAGGAAGAAGACGGCTGCTCCTGCCGCTTTCTGAG
 GAGGAGGAGGGCGGGTGCGAAGTGAAGTTTTCCAGATCTGCAGATGCACCAGCGTATCAGCAGGGCCAG
 AACCAACTGTATAACGAGCTCAACCTGGGACGCAGGGAAGAGTATGACGTTTTGGACAAGCGCAGAGGACGGGACC
 CTGAGATGGGTGGCAAACCAAGACGAAAAACCCCGAGGGTCTCTATAATGAGCTGCAGAAGGATAAGATGG
 CTGAAGCCTATTCTGAAATAGGCATGAAAGGAGAGCGGAGAAGGGGAAAAGGGCACGACGGTTTGTACCAGGGAC
 TCAGCACTGCTACGAAGGATACTTATGACGCTCTCCACATGCAAGCCCTGCCACCTAGG (Seq ID No. 35)

8G1.1_C8K_4Bz 胺基酸序列

MALPVTALLLPLALLLHAARPQEQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVTWYDGSN
 KYYGDSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLLRGVKGYAMDVWVGQTTVTVSSGGGGSGGGSGG
 GGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSLRRIYLAWYQQKPGQAPRLLIYDVFDRATGIPDRFSGGGSGTDFLTISRLEP
 EDFAVYYCQQYSDSPFTFGPGTKVDIKRAAAFVPLPAKPTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLD
 FACDIYWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCNHRNRFVVKRGRKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPSEEEGGCELRVKF
 SRSADAPAYQQGNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERR
 RGKGDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR (Seq. ID No. 36)

圖 8D

1C8.1.001_C28T_28z 編碼序列

ATGGCACTCCCCGTAACCTGCTCTGCTGCTGCCGTTGGCATTGCTCCTGCACGCCGCACGCCCGCAGGTGCAGCTCCAA
 GAATCTGGACCGGGTCTCGTCAAGCCATCACAGACTGTCCCTGACCTGCACCGTCTCCGGCGACTCTATCATTCA
 GGCGGCTACTATTGGTCTCGATTAGACAACATCCGGGAAAGGGTCTTGAATGGATCGGCTATATTTTCTACAGCGG
 GAGTACGGATTACAATCCTAGTCTCAAGAGCCGCGTTACCATTTAGTGGATACTTCAAAAAACCAAGTTTAGCCTGAA
 GCTGTCTTCTGTAACAGCTGCTGACACAGCCGTGTACTATTGCGCCAGGAGCGGCTACAGCTATGCCCTGTTGACCA
 CTGGGGGCAAGGCACTCTTGTGACGGTGTCAAGTGGAGGGGGAGGATCAGGCGGGCGGGGGATCCGGCGGGCGGGG
 GTAGTGACATTCAAATGACGCAGTCCCCAAGTTCTCTGTCCGCTAGCGTCGGCGACCGAGTGACCATCAGCTGCCGA
 GCATCCCAGTTTATCGGTAGATATTTCAATTGGTACCAGCAACAACCGGGCAAAGCGCCCAAGGTCTGATCTACGCT
 GAGAGCAGTCTGCAATCCGGCGTACCTAGCAGGTTCTCCGGAAGTGGCAGCGGAACCGAGTTACCCCTGACAATTA
 GCTCCTTGCAGCCCCAGGATTTGCTCGCTATTACTGTCAACAGAGTTATTCAACCCCTTTTACATTGGACAGGGAA
 CTAAAGTTGAAATTAAGAGGGCCGCTGCCCTTGATAATGAAAAGTCAAACGGAACAATCATTACCGTGAAGGGCAA
 GCACCTCTGTCCGTCACCCCTTGTCCCTGGTCCATCCAAGCCATTCTGGGTGTTGGTCGTAGTGGGTGGAGTCCTCGC
 TTGTTACTCTCTGCTCGTCACCGTGGCTTTTATAATCTTCTGGGTTAGATCCAAAAGAAGCCGCTGCTCCATAGCGAT
 TACATGAATATGACTCCACGCCGCCCTGGCCCCACAAGGAAACACTACCAGCCTTACGCACCACCTAGAGATTTGCT
 GCCTATCGGAGCAGGGTGAAGTTTTCCAGATCTGCAGATGCACCAGCGTATCAGCAGGGCCAGAACCAACTGTATAA
 CGAGCTCAACCTGGGACGCAGGGAGAGTATGACGTTTTGGACAAGCGCAGAGGACGGGACCCTGAGATGGGTGG
 CAAACCAAGACGAAAAAACCCCAAGGAGGGTCTCTATAATGAGCTGCAGAAGGATAAGATGGCTGAAGCCTATTCT
 GAAATAGGCATGAAAGGAGAGCGGAGAAGGGGAAAAGGGCACGACGGTTTTGTACCAGGGACTCAGCACTGCTACG
 AAGGATACTTATGACGCTCTCCACATGCAAGCCCTGCCACCTAGG (Seq. ID No. 37)

1C8.1.001_C28T_28z 胺基酸序列

MALPVTALLLPLALLHAARPQVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGDSIISGGYYWSWIRQHPGKGLEWIGYIFYSGSTDY
 NPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARSGYSYALFDHWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMT
 QSPSSLSASVGDRTISCRASQFIGRYFNWYQQQPGKAPKVLIAESSLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFARYC
 QQSYSTPFTFGQGTKVEIKRAAALDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPFPGPSKPFVVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSK
 RSRLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRG
 RDPENGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHGDLQGLSTATKDYDALHMQALPPR (Seq.
 ID No. 38)

圖 8E

1C8.1.001_C28T_4Bz 編碼序列

ATGGCACTCCCCGTAAGTCTGCTGCTGCTGCCGTTGGCATTGCTCCTGCACGCCGCACGCCCGCAGGTGCAGCTCCAA
 GAATCTGGACCGGGTCTCGTCAAGCCATCACAGACACTGTCCCTGACCTGCACCGTCTCCGGCGACTCTATCATTTC
 GGCGGCTACTATTGGTCTGGATTAGACAACATCCGGGAAAGGGTCTTGAATGGATCGGCTATATTTTCTACAGCGG
 GAGTACGGATTACAATCCTAGTCTCAAGAGCCGCGTTACCATTTTCAGTGGATACTTCAAAAAACCAGTTTAGCCTGAA
 GCTGTCTTCTGTAACAGCTGCTGACACAGCCGTGTACTATTGCGCCAGGAGCGGCTACAGCTATGCCCTGTTTGACCA
 CTGGGGGCAAGGCACTCTGTGACGGTGTCAAGTGGAGGGGGAGGATCAGGCGGCGGGGGATCCGGCGGCGGGG
 GTAGTGACATTCAAATGACGCAGTCCCCAAGTTCTGTCCGCTAGCGTCGGCGACCGAGTGACCATCAGCTGCCGA
 GCATCCCAGTTTATCGGTAGATATTTCAATTGGTACCAGCAACAACCGGGCAAAGCGCCCAAGGTCTGATCTACGCT
 GAGAGCAGTCTGCAATCCGGCGTACCTAGCAGTTTCTCCGGAAGTGGCAGCGGAACCGAGTTCACCCCTGACAATTA
 GCTCCTTGACGCCCCGAGGATTTGCTCGCTATTACTGTCAACAGAGTTATTCAACCCCTTTTACATTCGGACAGGGAA
 CTAAAGTTGAAATTAAGAGGGCCGCTGCCCTTGATAATGAAAAGTCAAACGGAACAATCATTACAGTGAAGGGCAA
 GCACCTCTGTCCGTCACCCTTGTCCCTGGTCCATCCAAGCCATTCTGGGTGTTGGTCGTAGTGGGTGGAGTCTCGC
 TTGTTACTCTCTGCTCGTCACCGTGGCTTTTATAATCTTCTGGGTTCGCTTTTCCGTCGTTAAGCGGGGGAGAAAAAAG
 CTGCTGTACATTTTCAAACAGCCGTTTATGAGGCCGGTCCAAACGACTCAGGAAGAAGACGGCTGCTCCTGCCGCTTT
 CCTGAGGAGGAGGAGGGCGGGTGCGAAGTGAAGTTTTCAGATCTGCAGATGCACCAGCGTATCAGCAG
 GGCCAGAACCAACTGTATAACGAGCTCAACCTGGGACGCAGGGAAGAGTATGACGTTTTGGACAAGCGCAGAGGAC
 GGGACCCTGAGATGGGTGGCAAACCAAGACGAAAAACCCCCAGGAGGGTCTCTATAATGAGCTGCAGAAGGATA
 AGATGGCTGAAGCCTATTCTGAAATAGGCATGAAAGGAGAGCGGAGAAGGGGAAAAGGGCACGACGTTTTGTACC
 AGGGACTCAGCACTGCTACGAAGGATACTTATGACGCTCTCCACATGCAAGCCCTGCCACCTAGG (Seq. ID 39)

1C8.1.001_C28T_4Bz 胺基酸序列

MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLQESGGLVVKPSQTLTCTVSGDSIISGGYYWSWIRQHPGKLEWIGYIFYSGSTDY
 NPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARSGYSYALFDHWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMT
 QSPSSLSASVGDRTVISCASQFIGRYFNWYQQQPGKAPKVLIIAESSLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFARYYC
 QQSYSTPFTFGQGTKEIKRAAALDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPFLPGPSKPFVWLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFVWRFS
 VVKRGRKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVL
 KRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
 (Seq. ID 40)

圖 8F

1C8.1.001_C8K_28z 編碼序列

ATGGCACTCCCCGTAAGTCTGCTGCTGCTGCGTTGGCATTGCTCCTGCACGCCGCACGCCCGCAGGTGCAGCTCCAA
 GAATCTGGACCGGGTCTCGTCAAGCCATCACAGACACTGTCCCTGACCTGCACCGTCTCCGGCGACTCTATCATTTC
 GGCGGCTACTATTGGTCTGGATTAGACAACATCCGGGAAAGGGTCTTGAATGGATCGGCTATATTTTCTACAGCGG
 GAGTACGGATTACAATCCTAGTCTCAAGAGCCGCGTTACCATTTTCAGTGGATACTTCAAAAAACCAGTTTACGCTGAA
 GCTGTCTTCTGTAACAGCTGCTGACACAGCCGTGTACTATTGCGCCAGGAGCGGCTACAGCTATGCCCTGTTTGACCA
 CTGGGGGCAAGGCACTCTTGTGACSGTGTCAAGTGGAGGGGGAGGATCAGGCGGGCGGGGGATCCGGCGGCGGGG
 GTAGTGACATTCAAATGACGCAGTCCCCAAGTCTCTGTCCGCTAGCGTTCGGCGACCGAGTGACCATCAGCTGCCGA
 GCATCCAGTTTATCGGTAGATATTTCAATTGGTACCAGCAACAACCGGGCAAAGCGCCCAAGGTCCTGATCTACGCT
 GAGAGCAGTCTGCAATCCGGCGTACCTAGCAGGTTCTCCGGAAGTGGCAGCGGAACCGAGTTCACCCTGACAATTA
 GCTCCTTGACGCCCGAGGATTTGCTCGCTATTACTGTCAACAGAGTTATTCAACCCCTTTTACATTCGGACAGGGAA
 CTAAGTTGAAATTAAGAGGGCCGCTGCCCTCGTGCCCTGTTTTCTGCCCGCAAACCCACAACCTACCCCGCCCTC
 GGCCCCAACCTCTGCACCAACTATCGCTTCCCAACCCCTGTCTCTGAGACCTGAGGCATGCCGCCCGCGGCAGGCG
 GCGCCGTGCACACTAGAGGCTGGACTTCGCTGCGATATTTATATCTGGGCCCCCTTGCCTGGGACATGCGGGGTA
 CTGCTGCTGTCTCTGGTGATTACCCTCTACTGCAACCACAGAAACAGATCCAAAAGAAGCCGCTGCTCCATAGCGAT
 TACATGAATATGACTCCACGCCCGCTGGCCCCACAAGGAAACACTACCAGCCTTACGCACCACCTAGAGATTTGCT
 GCCTATCGGAGCAGGGTGAAGTTTTCCAGATCTGCAGATGCACCAGCGTATCAGCAGGGCCAGAACCAACTGTATAA
 CGAGCTCAACCTGGGACGCAGGGAAGAGTATGACGTTTTGGACAAGCGCAGAGGACGGGACCCTGAGATGGGTGG
 CAAACCAAGACGAAAAAACCCCAAGGAGGGTCTCTATAATGAGCTGCAGAAGGATAAGATGGCTGAAGCCTATTCT
 GAAATAGGCATGAAAGGAGAGCGGAGAAGGGGAAAAGGGCACGACGTTTGTACCAGGGACTCAGCACTGCTACG
 AAGGATACTTATGACGCTCTCCACATGCAAGCCCTGCCACCTAGG

(Seq. ID 41)

1C8.1.001_C8K_28z 胺基酸序列

MALPVTALLLPLALLHAARPQVQLQESGPGLVKPSQTLTSLTCTVSGDSIISGGYYWSWIRQHPGKGLEWIGYIFYSGSTDY
 NPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARSGYSYALFDHWGQGLVTVSSGGGGSGGGGSDIQMT
 QSPSSLSASVGDRTVSCRASQFIGRYFNWYQQQPGKAPKVLIAESSLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFARYYC
 QQSYSTPFTFGQGTKVEIKRAAAFVPVFLPAKPTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYW
 APLAGTCGVLLLSLVITLYCNHRNRSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQ
 GQNQLYNELNLGRREEYDVLKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDLGQYQ
 LSTATKDTYDALHMQALPPR (Seq. ID 42)

圖 8G

1C8.1.001_C8K_4Bz 編碼序列

ATGGCACTCCCCGTAAGTCTGCTGCTGCCGTTGGCATTGCTCCTGCACGCCGCACGCCCGCAGGTGCAGCTCCAA
 GAATCTGGACCGGGTCTCGTCAAGCCATCACAGACACTGTCCCTGACCTGCACCGTCTCCGGCGACTCTATCATTCA
 GCGGGCTACTATTGGTCTGGATTAGACAACATCCGGGAAAGGGTCTTGAATGGATCGGCTATATTTTCTACAGCGG
 GAGTACGGATTACAATCCTAGTCTCAAGAGCCGCGTTACCATTTAGTGGATACTTCAAAAAACCAGTTTAGCCTGAA
 GCTGTCTTCTGTAACAGCTGCTGACACAGCCGTGACTATTGCGCCAGGAGCGGCTACAGCTATGCCCTGTTTGACCA
 CTGGGGGCAAGGCACTCTTGACGGTGTCAAGTGGAGGGGGAGGATCAGGCGGCGGGGGATCCGGCGGGCGGGG
 GTAGTGACATTCAAATGACGCAGTCCCCAAGTTCTCTGTCCGCTAGCGTCCGGCGACCGAGTGACCATCAGCTGCCGA
 GCATCCCAGTTTATCGGTAGATATTTCAATTGGTACCAGCAACAACCGGGCAAAGCGCCCAAGGTCCTGATCTACGCT
 GAGAGCAGTCTGCAATCCGGCGTACCTAGCAGGTTCTCCGGAAGTGGCAGCGGAACCGAGTTCACCCTGACAATTA
 GCTCCTTGCAGCCCGAGGATTTGCTCGCTATTACTGTCAACAGAGTTATTCAACCCCTTTTACATTGGACAGGGAA
 CTAAGTTGAAATTAAGAGGGCCGCTGCCTTCGTGCCTGTTTTTCTGCCCGCGAAACCCACAACACTACCCCGCCCTC
 GGCCCAACTCCTGCACCAACTATCGCTTCCAACCCCTGTCTCTGAGACCTGAGGCATGCCGCCCGCGGCAGGGC
 GCGCCGTGCACACTAGAGGCTGACTTCGCCTGCGATATTTATATCTGGGCCCCCTTGCCGGGACATGCGGGGTA
 CTGCTGCTGTCTCTGGTGATTACCCCTACTGCAACCACAGAAACCGCTTTTTCCGTCGTTAAGCGGGGGAGAAAAAAG
 CTGCTGTACATTTTCAAACAGCCGTTTATGAGGCCGGTCCAAACGACTCAGGAAGAAGACGGCTGCTCCTGCCGCTTT
 CCTGAGGAGGAGGAGGGCGGGTGCGAAGTGAAGTTTCCAGATCTGCAGATGCACCAGCGTATCAGCAG
 GGCCAGAACCAACTGTATAACGAGCTCAACCTGGGACGCAGGGAAGAGTATGACGTTTTGGACAAGCGCAGAGGAC
 GGGACCCTGAGATGGGTGGCAAACCAAGACGAAAAAACCCCGAGGAGGGTCTCTATAATGAGCTGCAGAAGGATA
 AGATGGCTGAAGCCTATTCTGAAATAGGCATGAAAGGAGAGCGGAGAAGGGGAAAAGGGCACGACGTTTGTACC
 AGGGACTCAGCACTGCTACGAAGGATACTTATGACGCTCTCCACATGCAAGCCCTGCCACCTAGG (Seq. ID NO. 43)

1C8.1.001_C8K_4Bz 胺基酸序列

MALPVTALLPLALLHAARPQVQLQESGPLVKPSQTLTCTVSGDSIISGGYYWSWIRQHPGKGLEWIGYIFYSGSTDY
 NPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARSGYSYALFDHWGQGLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMT
 QSPSSLSASVGDRTISCRASQFIGRYFNWYQQQPGKAPKVLIIYAESSLQSGVPSRFSGSGSGETFTLTSSLQPEDFARYYC
 QQSYSTPFTFGQGTKVEIKRAAAFVPVFLPAKPTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIW
 APLAGTCGVLLLSLVITLYCNHRNRFVVKRGRKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAP
 AYQQGQNQLYNELNLRREYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHGD
 LYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR (Seq. ID NO. 44)

圖 8H

6E9.1_C28T_28z 編碼序列

ATGGCACTCCCCGTAAGTCTGCTGCTGCTGCCGTTGGCATTGCTCCTGCACGCCGCACGCCCGCAGGTACACCTGGTG
 CAGAGCGGGGCGGAGGTCAAGAAACCGGGCGCATCCGTACGCGTGAGCTGCAAGGCCTCCGGATACACTTTTACTT
 CTTACTATCTGCATTGGGTTCAGGCAGGCACCCGGGTCAGGGACTGGAGTGGATGGGCATTGTGGACCAAGCGGAGG
 GAGTACGTCAATGATCAGAAGTTTCAAGGTAGGTTTACCATGACACGGGACACGTCAACGAGTACCGTCTACATGG
 AGCTCAGTAGTCTGCGGAGCGAAGACACCCGAGTCTACTACTGCGCACGCGATTATGGAGACTATGTCTTTGACTAT
 TGGGGGCAGGGGACGCTCGTGACCGTTTCAAGCGGGGGGGCGGATCCGGTGGGGGAGGTTCCGGCGGTGGGGG
 TTCACAAAGCGTACTGACACAGCCCCGAGTGCATCCGGGACCCCCGGCCAAAGGGTTACAATCAGCTGCTCTGGCA
 GCTCCAGTAACATAGGTACCAACACGGTGAAGTGGTACCAGCAGTTGCCTGGCACAGCGCCTCAGCTGCTCATCTAT
 ATCAACAATCAGCGGCCAAGTGGCGTGCCCGATAGATTCTCAGGCTCAAAGAGCGGAACCAAGCGCTAGCTTGGCAA
 TCAGTGGCCTTCAATCCGAAGACGAAGCCGATTACTATTGTGCGACCTGGGACGATAGCCTGAACGGCCCCGTCGTG
 GCGCGCGGGACGAACTGACAGTGTGGGCGCCGCTGCCCTTGATAATGAAAAGTCAAACGGAACAATCATTACG
 TGAAGGGCAAGCACCTCTGTCCGTCACCCTTGTCCCTGGTCCATCCAAGCCATTCTGGGTGTTGGTCGTAGTGGGTG
 GAGTCCCTCGCTTGTACTCTCTGCTCGTCACCGTGGCTTTATAATCTTCTGGGTTAGATCCAAAAGAAGCCGCCTGCT
 CCATAGCGATTACATGAATATGACTCCACGCCGCCCTGGCCCCACAAGGAAACACTACCAGCCTTACGCACCACCTAG
 AGATTTTCGCTGCCTATCGGAGCAGGGTGAAGTTTTCCAGATCTGCAGATGCACCAGCGTATCAGCAGGGCCAGAACC
 AACTGTATAACGAGCTCAACCTGGGACGCAGGGAAGAGTATGACGTTTTGGACAAGCGCAGAGGACGGGACCCTGA
 GATGGGTGGCAAACCAAGACGAAAAAACCCTCAGGAGGGTCTCTATAATGAGCTGCAGAAGGATAAGATGGCTGA
 AGCCTATTCTGAAATAGGCATGAAAGGAGAGCGGAGAAGGGGAAAAGGGCACGACGTTTTGTACCAGGGACTCAG
 CACTGCTACGAAGGATACTTATGACGCTCTCCACATGCAAGCCCTGCCACCTAGG (Seq. ID NO. 45)

6E9.1_C28T_28z 胺基酸序列

MALPVTALLLPLALLHAARPQVHLVQSGAEVKKPGASVRVSCASGYTFTSYLHWVRQAPGQGLEWMGIVDPSGGST
 SYDQKFQGRFTMTRDTSTSTVYMESSLRSEDTAVYYCARDYGDYVFDYWGQGLTVTVSSGGGSGGGGSGGGGSQSV
 LTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSNIGTNTVNWYQQLPGTAPQLLIYINNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEA
 DYCATWDDSLNGPVVGGGKLTVLGAAALDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPFPGPSKPFVWLVVGGVLACYSLLVTVA
 FIIFWVRSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNLQYNELNLGRREEY
 DVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGGHDGLYQGLSTATKDYDALHMQAL
 PPR (Seq. ID NO. 46)

圖 8I

6E9.1_C28T_4Bz 編碼序列

ATGGCACTCCCCGTAAGTCTGCTGCTGCTGCCGTTGGCATTGCTCCTGCACGCCGCACGCCCGCAGGTACACCTGGTG
 CAGAGCGGGGCGGAGGTCAAGAAACCGGGCGCATCCGTACCGTGTGAGCTGCAAGGCCTCCGGATACACTTTTACTT
 CTTACTATCTGCATTGGGTCAAGCAGGCACCGGGTCAAGGACTGGAGTGGATGGGCATTGTGGACCCAAGCGGAGG
 GAGTACGTCATATGATCAGAAGTTTCAAGGTAGTTTACCATGACACGGGACACGTCAACGAGTACCGTCTACATGG
 AGCTCAGTAGTCTGCGGAGCGAAGACACCGCAGTCTACTACTGCGCACGCGATTATGGAGACTATGTCTTTGACTAT
 TGGGGGACAGGGGACGCTCGTGACCGTTTCAAGCGGGGGGGCGGATCCGGTGGGGGAGGTTCCGGCGGTGGGGG
 TTCACAAAGCGTACTGACACAGCCCCGAGTGCATCCGGGACCCCCGGCCAAAGGGTTACAATCAGCTGCTCTGGCA
 GCTCCAGTAACATAGGTACCAACACGGTGAAGTGGTACCAGCAGTTGCCTGGCACAGCGCCTCAGCTGCTCATCTAT
 ATCAACAATCAGCGGCCAAGTGGCGTGCCCCGATAGATTCTCAGGCTCAAAGAGCGGAACCAGCGCTAGCTTGGCAA
 TCAGTGGCCTTCAATCCGAAGACGAAGCCGATTACTATTGTGCGACCTGGGACGATAGCCTGAACGGCCCCGTCGTG
 GCGGGCGGGACGAACTGACAGTGTGGGCGCCGCTGCCCTTGATAATGAAAAGTCAAACGGAACAATCATTACG
 TGAAGGGCAAGCACCTCTGTCCGTCACCCCTGTTCCCTGGTCCATCCAAGCCATTCTGGGTGTTGGTCTAGTGGGTG
 GAGTCCCTCGCTTGTACTCTCTGCTCGTCACCGTGGCTTTTATAATCTTCTGGGTTTCGCTTTTCCGTCGTTAAGCGGGG
 GAGAAAAAAGCTGCTGTACATTTTCAAACAGCCGTTTATGAGGCCGGTCCAAACGACTCAGGAAGAAGACGGCTGCT
 CCTGCCGCTTTCTGAGGAGGAGGAGGGCGGGTGCGAACTGAGGGTGAAGTTTTCCAGATCTGCAGATGCACCAGC
 GTATCAGCAGGGCCAGAACCAACTGTATAACGAGCTCAACCTGGGACGCAGGGAAGAGTATGACGTTTTGGACAAG
 CGCAGAGGACGGGACCCCTGAGATGGGTGGCAAACCAAGACGAAAAACCCCCAGGAGGGTCTCTATAATGAGCTG
 CAGAAGGATAAGATGGCTGAAGCCTATTCTGAAATAGGCATGAAAGGAGAGCGGAGAAGGGGAAAAGGGCACGA
 CGGTTTGTACCAGGGACTCAGCACTGCTACGAAGGATACTTATGACGCTCTCCACATGCAAGCCCTGCCACCTAGG
 (Seq. ID NO. 47)

6E9.1_C28T_4Bz 胺基酸序列

MALPVTALLLPLALLHAARPQVHLVQSGAEVKKPGASVRVSCASGYTFTSYLHWVRQAPGQGLEWMGIVDPSGGST
 SYDQKFQGRFTMTRDTSTSTVYMESSLRSEDVAVYYCARDYGDYVFDYWQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQSV
 LTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSNIGTNTVNWYQLPGTAPQLLIYINNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEA
 DYYCATWDDSLNPGPVVGGGTLKTLVLAALDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPFPGPSKPFVWLVVVGGVLACYSLLVTV
 FIIFVVRFSVVKRGRKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGR
 REEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDLGLSTATKDTYDALH
 MQALPPR (Seq. ID NO. 48)

圖 8J

6E9.1_C8K_28z 編碼序列

ATGGCACTCCCCGTAAGTCTGCTGCTGCTGCCGTTGGCATTGCTCCTGCACGCCGCACGCCCGCAGGTACACCTGGTG
 CAGAGCGGGGCGGAGGTCAAGAAACCGGGCGCATCCGTACGCGTGAGCTGCAAGGCCTCCGGATACACTTTTACTT
 CTTACTATCTGCATTGGGTTCAGGCAGGCACCGGGTCAGGGACTGGAGTGGATGGGCATTGTGGACCCAAGCGGAGG
 GAGTACGTCATATGATCAGAAGTTTCAAGGTAGGTTTACCATGACACGGGACACGTCAACGAGTACCGTCTACATGG
 AGCTCAGTAGTCTGCGGAGCGAAGACACCCGCAGTCTACTACTGCGCACGCGATTATGGAGACTATGCTTTTGACTAT
 TGGGGGCAGGGGACGCTCGTGACCGTTTCAAGCGGGGGGGGGCGGATCCGGTGGGGGAGGTTCCGGCGGTGGGGG
 TTCACAAAGCGTACTGACACAGCCCCGAGTGCATCCGGGACCCCCGGCCAAAGGGTTACAATCAGCTGCTCTGGCA
 GCTCCAGTAACATAGGTACCAACACGGTGAAGTGGTACCAGCAGTTGCCTGGCACAGCGCCTCAGCTGCTCATCTAT
 ATCAACAATCAGCGGCCAAGTGGCGTGCCCGATAGATTCTCAGGCTCAAAGAGCGGAACCAGCGCTAGCTTGGCAA
 TCAGTGGCCTTCAATCCGAAGACGAAGCCGATTACTATTGTGCGACCTGGGACGATAGCCTGAACGGCCCCGTCGTG
 GCGGGCGGGACGAAACTGACAGTGTGGGCGCCGCTGCCCTTGATAATGAAAAGTCAAACGGAAACAATCATTACG
 TGAAGGGCAAGCACCTCTGTCCGTCACCCTTGTCCCTGGTCCATCCAAGCCATTCTGGGTGTTGGTCGTAGTGGGTG
 GAGTCCTCGCTTGTTACTCTCTGCTCGTCACCGTGGCTTTTATAATCTTCTGGGTTGCTTTTCCGTCGTTAAGCGGGG
 GAGAAAAAAGCTGCTGTACATTTTCAAACAGCCGTTTATGAGGCCGGTCCAAACGACTCAGGAAGAAGACGGCTGCT
 CCTGCCGCTTTCCTGAGGAGGAGGAGGGCGGGTGCGAAGTGAAGGTTTCCAGATCTGCAGATGCACCAGC
 GTATCAGCAGGGCCAGAACCAACTGTATAACGAGCTCAACCTGGGACGCAGGGAAGAGTATGACGTTTTGGACAAG
 CGCAGAGGACGGGACCCTGAGATGGGTGGCAAACCAAGACGAAAAAACCCCAAGGAGGGTCTCTATAATGAGCTG
 CAGAAGGATAAGATGGCTGAAGCCTATTCTGAAATAGGCATGAAAGGAGAGCGGAGAAAGGGGAAAAGGGCACGA
 CGGTTTGTACCAGGGACTCAGCACTGCTACGAAGGATACTTATGACGCTCTCCACATGCAAGCCCTGCCACCTAGG
 (Seq ID NO. 49)

6E9.1_C8K_28z 胺基酸序列

MALPVTALLLPLALLHAARPQVHLVQSGAEVKKPGASVRVSCASGYTFTSYLHWVRQAPGQGLEWMGIVDPSGGST
 SYDQKFQGRFTMTRDTSTSTVYMESSLRSEDTAVYYCARDYGDYVFDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQSV
 LTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSNIGTNTVNWYQQLPGTAPQLLIYINNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEA
 DYYCATWDDSLNGPVVGGGTKLTVLGAAAFVPVFLPAKPTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLD
 FACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCNHRNRSKRSLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSA
 DAPAYQQGQNLQYLNELNLRREEYOVLDKRRGRDPENGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKG
 HDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR (Seq. ID NO. 50)

圖 8K

6E9.1_C8K_4Bz 編碼序列

ATGGCACTCCCCGTAAGTCTGCTGCTGCTGCCGTTGGCATTGCTCCTGCACGCCGCACGCCCGCAGGTACACCTGGTG
 CAGAGCGGGGGCGGAGGTCAAGAAACCGGGCGCATCCGTACGCGTGAGCTGCAAGGCCTCCGGATACACTTTTACTT
 CTTACTATCTGCATTGGGTGAGGCAGGCACCGGGTCAAGGACTGGAGTGGATGGGCATTGTGGACCCAAGCGGAGG
 GAGTACGTCATATGATCAGAAGTTTCAAGGTAGGTTTACCATGACACGGGACACGTCAACGAGTACCGTCTACATGG
 AGCTCAGTAGTCTGCGGAGCGAAGACACCGCAGTCTACTACTGCGCACGCGATTATGGAGACTATGTCTTTGACTAT
 TGGGGGCGAGGGACGCTCGTGACCGTTTCAAGCGGGGGGGCGGATCCGGTGGGGGAGGTTCCGGCGGTGGGGG
 TTCACAAAGCGTACTGACACAGCCCCGAGTGCATCCGGGACCCCCGGCCAAAGGGTTACAATCAGCTGCTCTGGCA
 GCTCCAGTAACATAGGTACCAACACGGTGAAGTGGTACCAGCAGTTGCCTGGCACAGCGCCTCAGCTGCTCATCTAT
 ATCAACAATCAGCGGCCAAGTGGCGTGCCCGATAGATTCTCAGGCTCAAAGAGCGGAACCAGCGCTAGCTTGGCAA
 TCAGTGGCCTTCAATCCGAAGACGAAGCCGATTACTATTGTGCGACCTGGGACGATAGCCTGAACGGCCCCGTCGTG
 GCGGGCGGGACGAAACTGACAGTGTGGGGCGCCGCTGCCTTCGTGCCTGTTTTCTGCCCGCGAAACCCACAACACTAC
 CCCCGCCCTCGGCCCCCAACTCCTGCACCAACTATCGCTTCCCAACCCCTGTCTCTGAGACCTGAGGCATGCCGCCCC
 GCGGCAGGCGGGCGCCGTGCACACTAGAGGCCTGGACTTCGCTGCGATATTTATATCTGGGCCCCCTTGCCGGGAC
 ATGCGGGGTACTGCTGCTGTCTCTGGTGATTACCCTCTACTGCAACCACAGAAACCGCTTTTCCGTGTTAAGCGGGG
 GAGAAAAAAGCTGCTGTACATTTTCAAACAGCCGTTTATGAGGCCGGTCCAAACGACTCAGGAAGAAGACGGCTGCT
 CCTGCCGCTTTCTGAGGAGGAGGAGGGCGGGTGCAGAACTGAGGGTGAAGTTTTCCAGATCTGCAGATGCACCAGC
 GTATCAGCAGGGCCAGAACCAACTGTATAACGAGCTCAACCTGGGACGCAGGGAAGAGTATGACGTTTTGGACAAG
 CGCAGAGGACGGGACCCTGAGATGGGTGGCAAACCAAGACGAAAAAACCCAGGAGGGTCTCTATAATGAGCTG
 CAGAAGGATAAGATGGCTGAAGCCTATTCTGAAATAGGCATGAAAGGAGAGCGGAGAAGGGGAAAAGGGCACGA
 CGTTTTGTACCAGGACTCAGCACTGCTACGAAGGATACTTATGACGCTCTCCACATGCAAGCCCTGCCACCTAGG
 (Seq. ID NO. 51)

6E9.1_C8K_4Bz 胺基酸序列

MALPVTALLLPLALLLHAARPVHLVQSGAEVKKPGASVRVSKASGYFTFSYHLHWVRQAPGQGLEWMGIVDPSSGGST
 SYDQKFQGRFTMTRDTSTSTVYMESSLRSEDVAVYYCARDYGDYVFDYWGGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQSV
 LTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSNIGTNTVNWYQLPGTAPQLLIYINNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEA
 DYYCATWDDSLNPGVVGKLTVLGAAAFVPLPAKPTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLD
 FACDIYIWAPLAGTCGVLLSLVITLYCNHRNRFVVKRGRKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKF
 SRSADAPAYQQGQNQLYNELNLRREYDVLDRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERR
 RGKGGHDGLYQGLSTATKDYDALHMQALPPR (Seq. ID NO. 52)

圖 8L

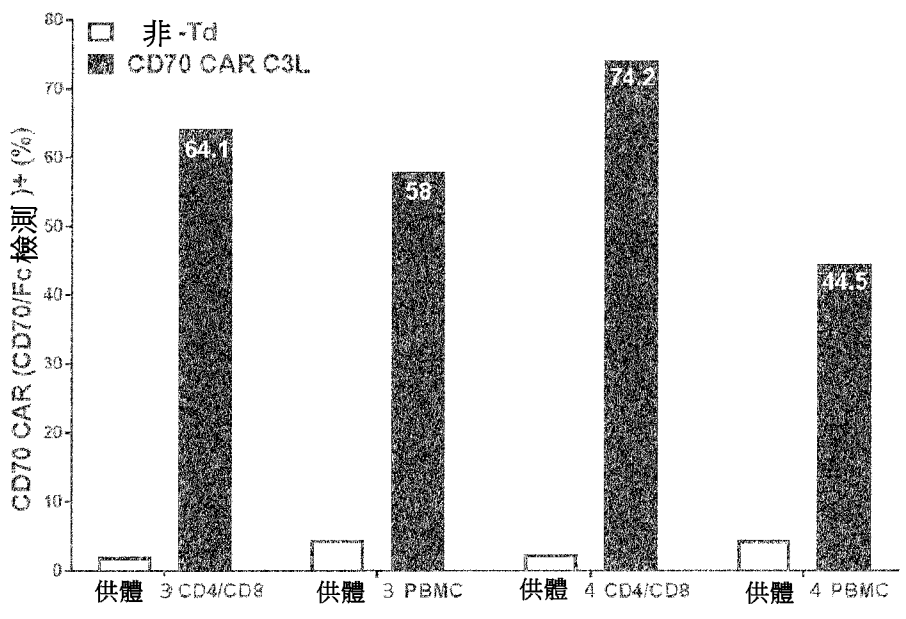


圖 9

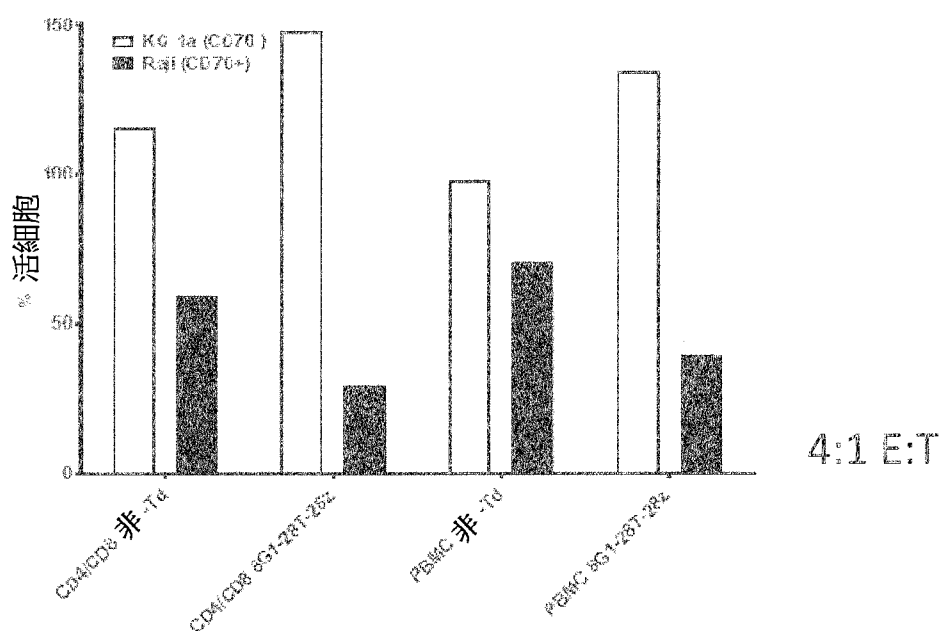


圖 10A

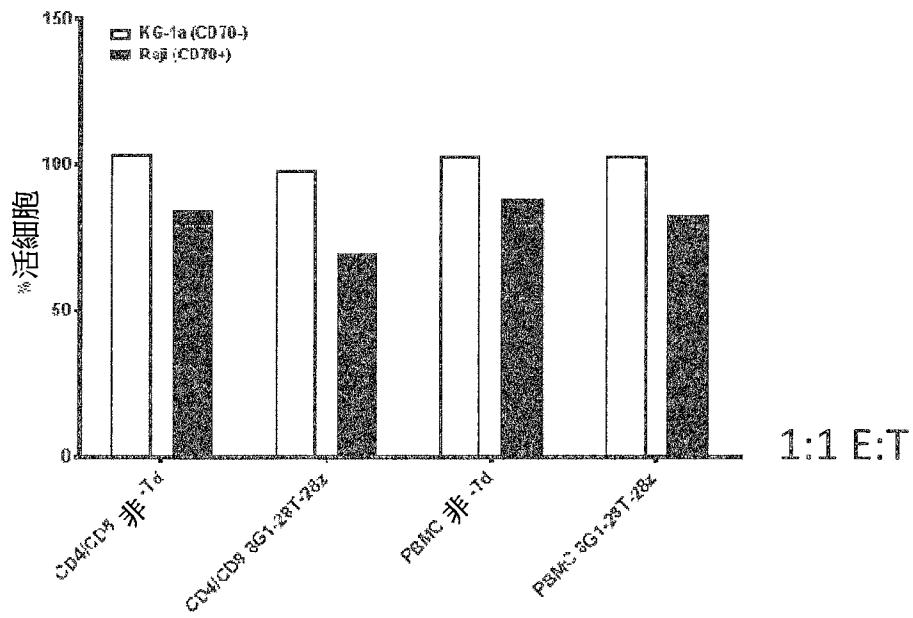


圖 10B

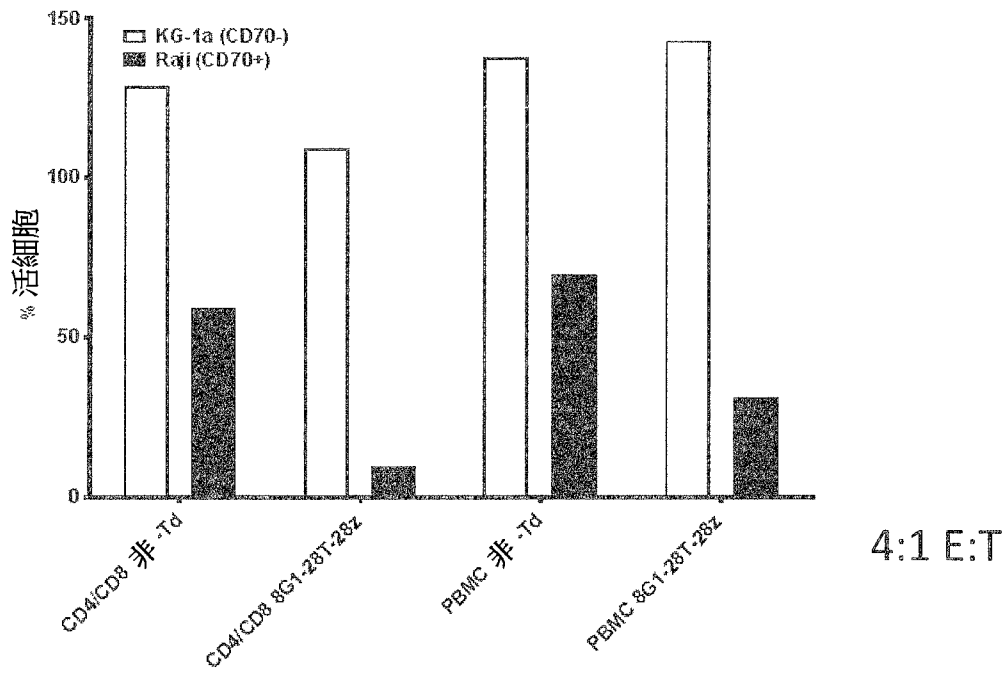


圖 10C

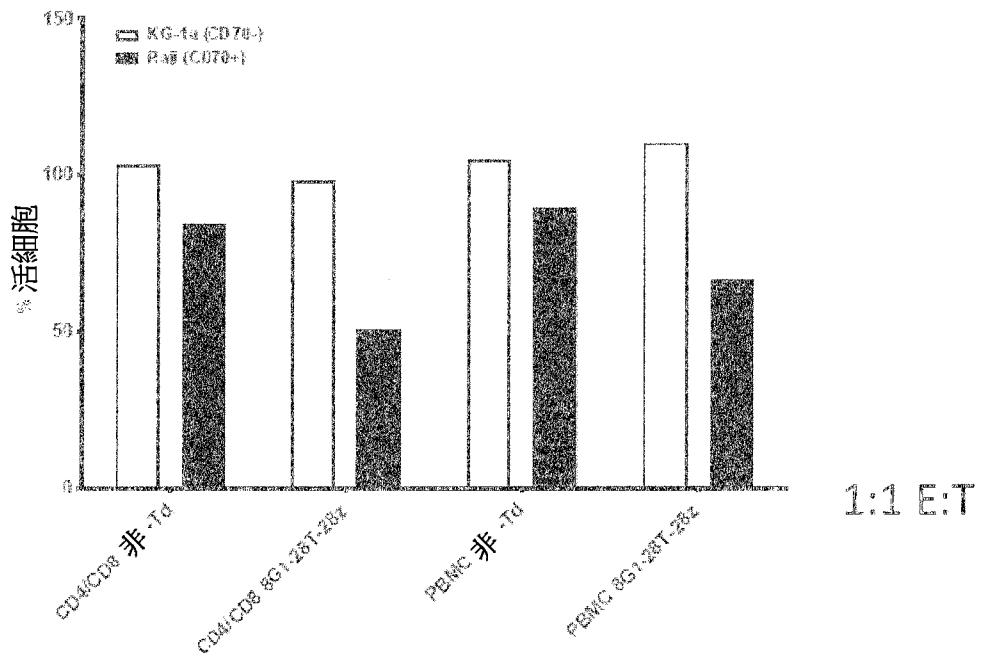


圖 10D

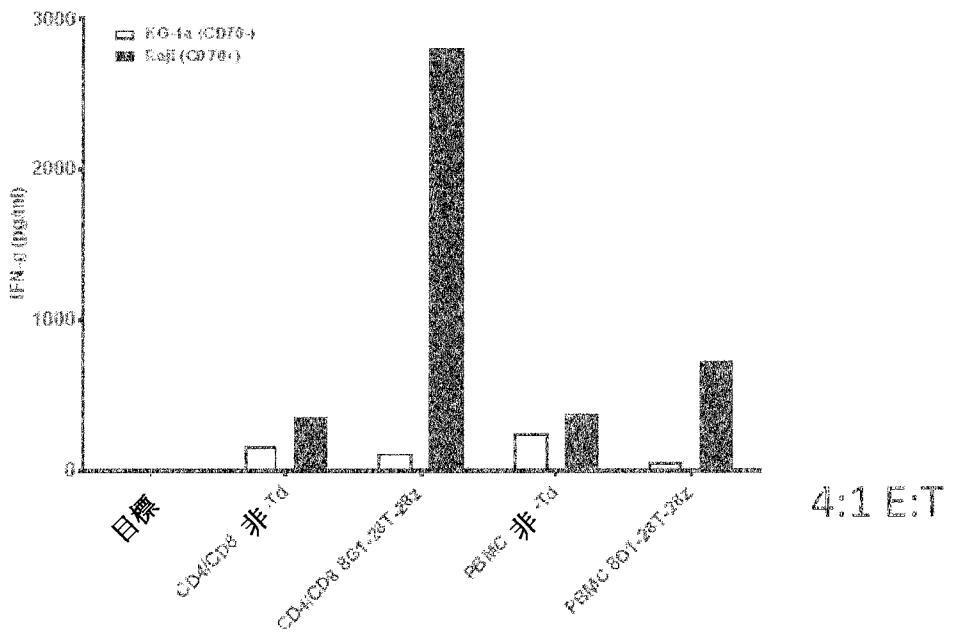


圖 11A

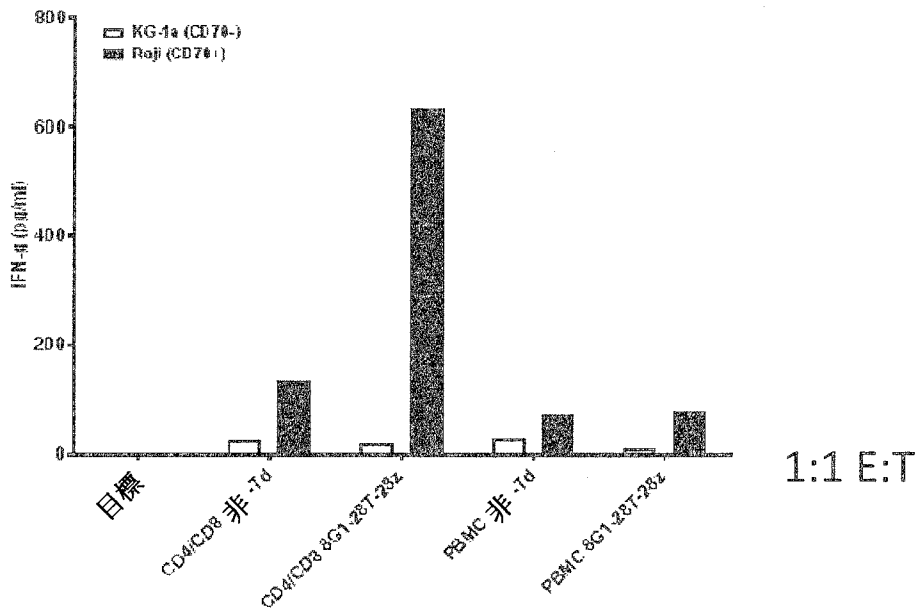


圖 11B

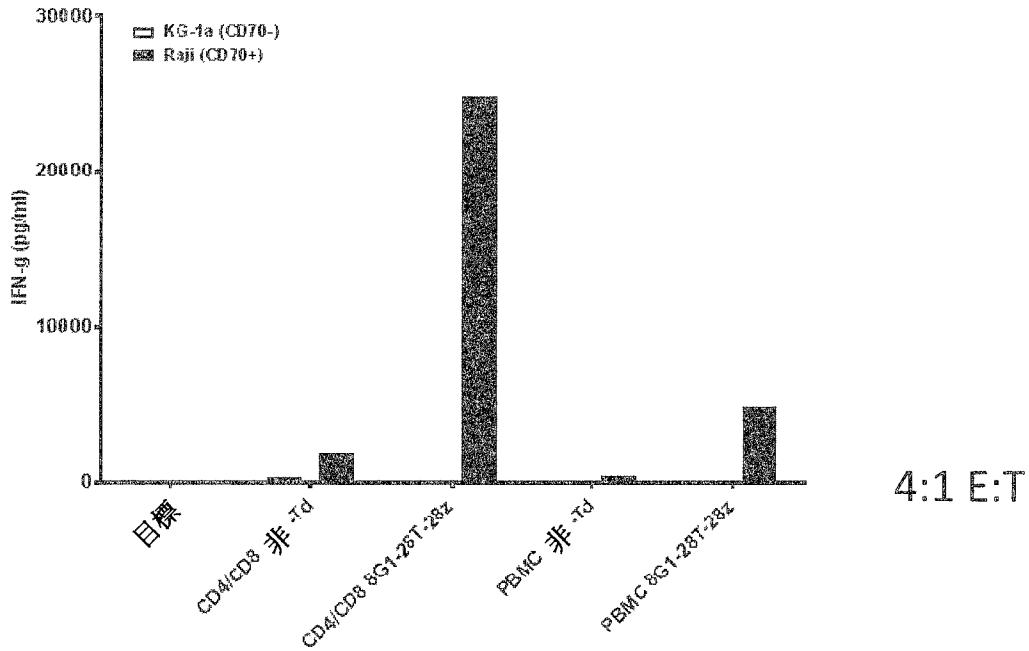


圖 11C

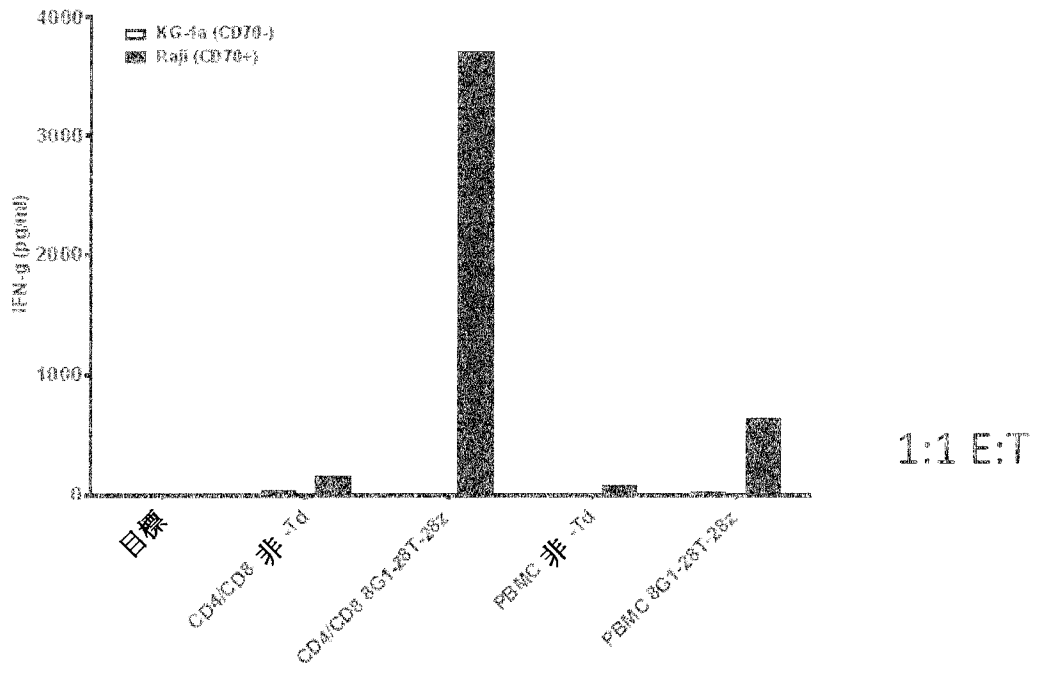


圖 11D

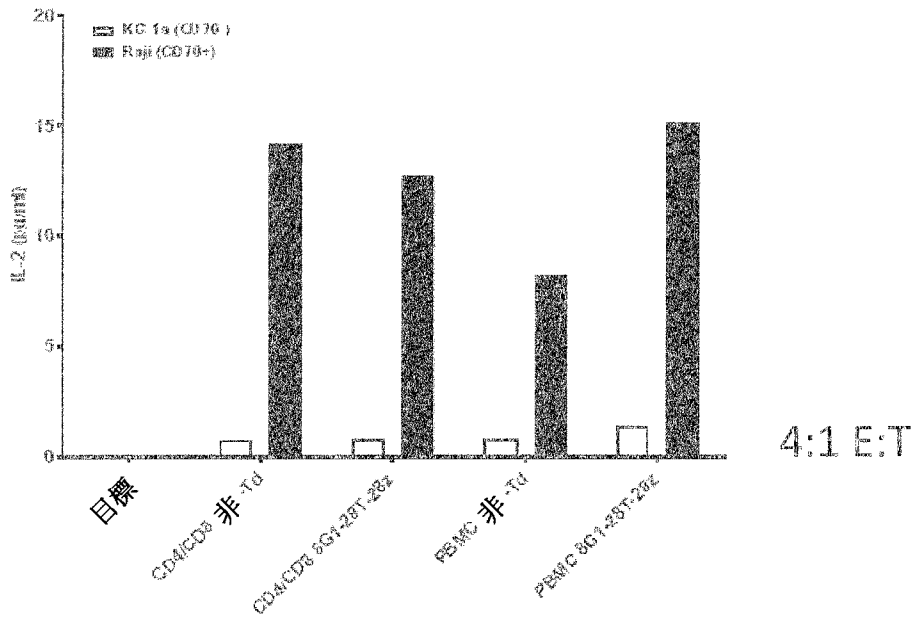


圖 12A

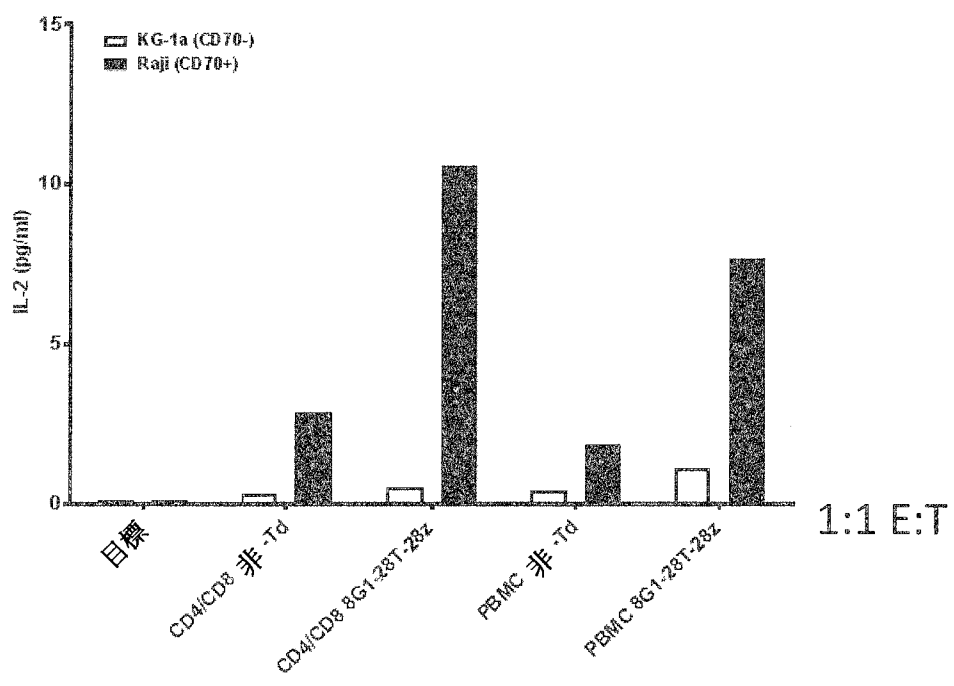


圖 12B

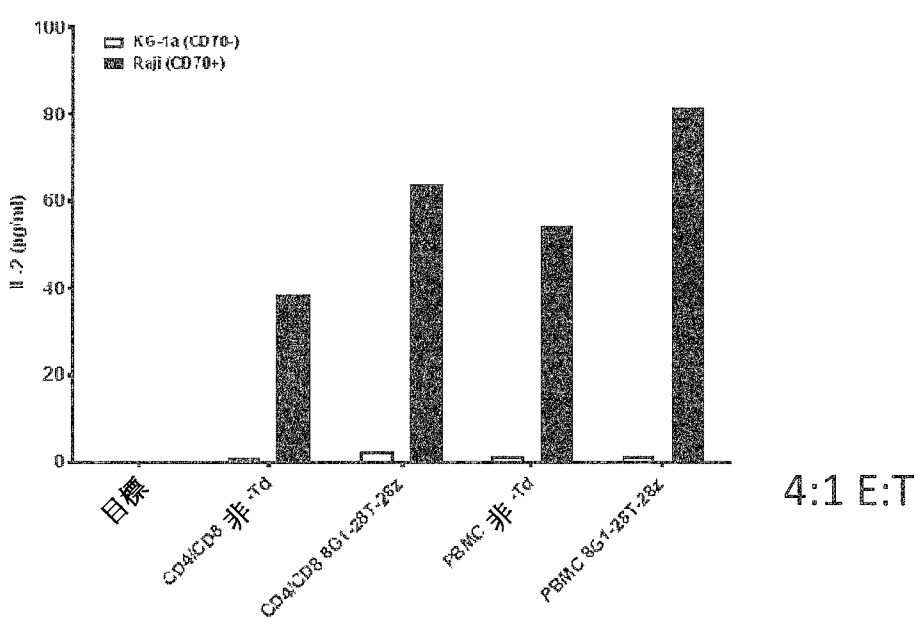


圖 12C

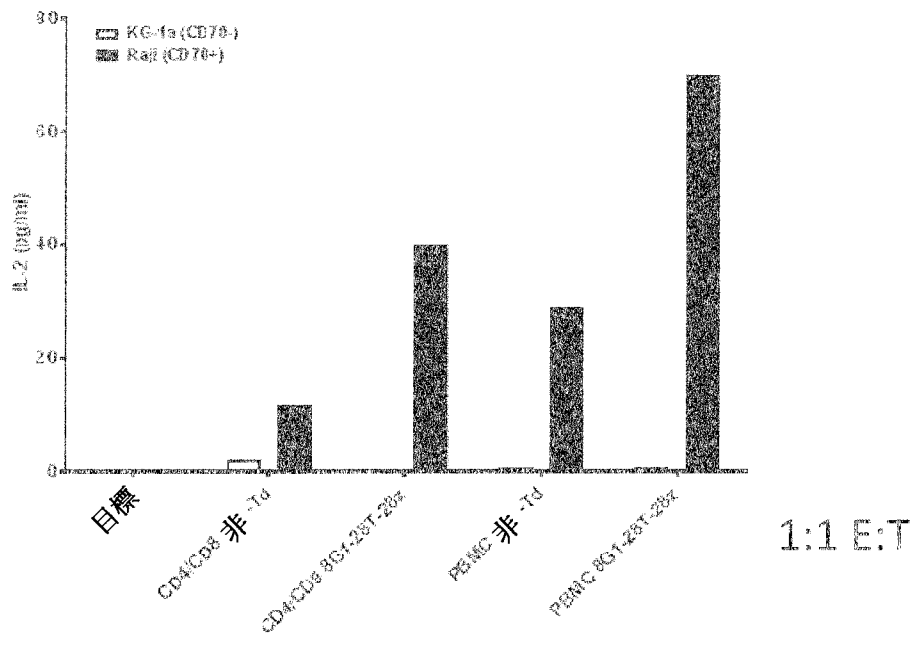


圖 12D

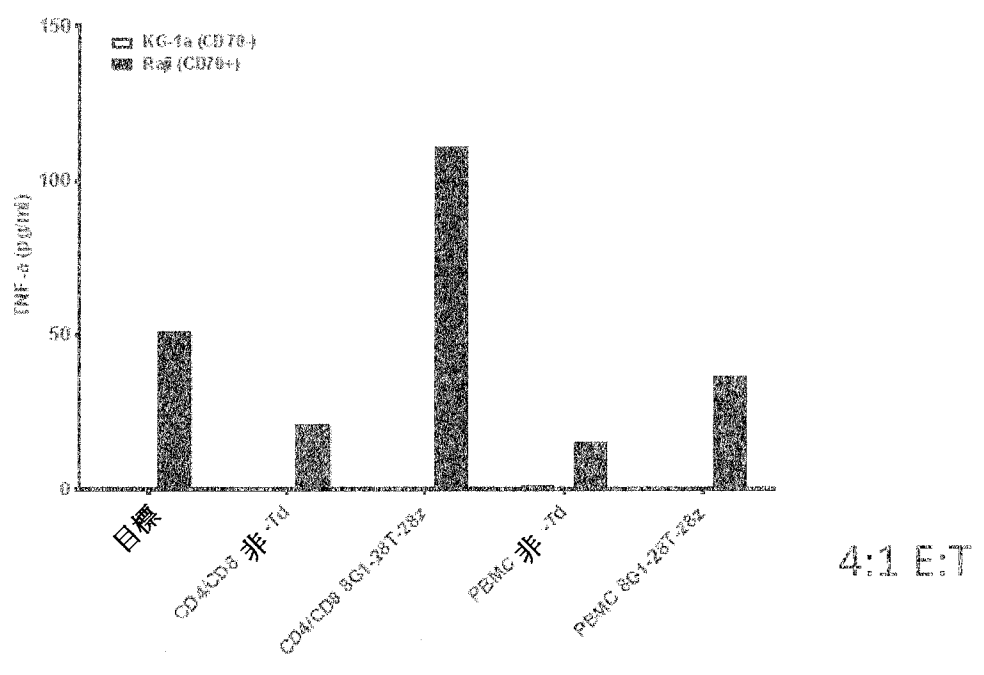


圖 13A

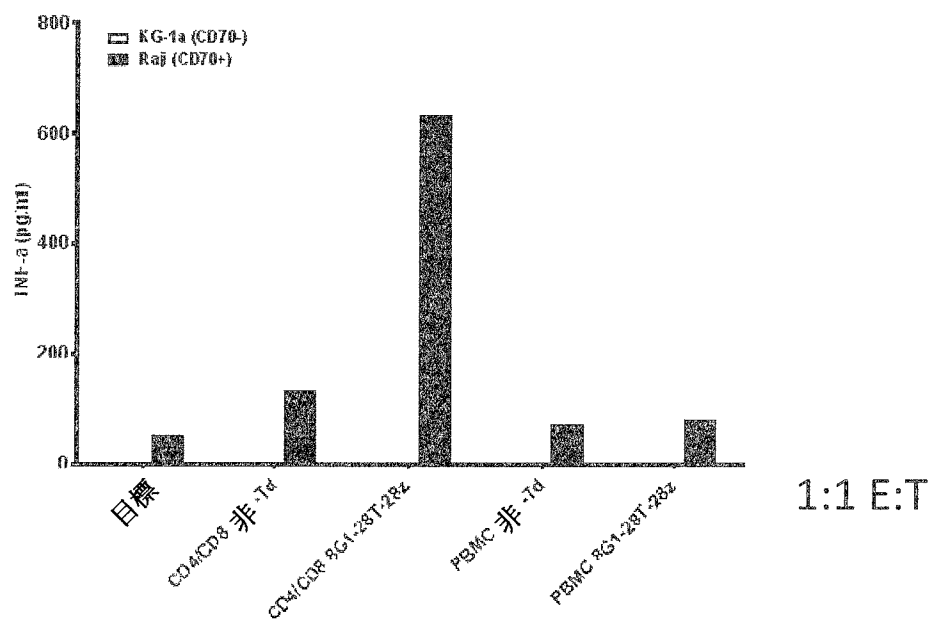


圖 13B

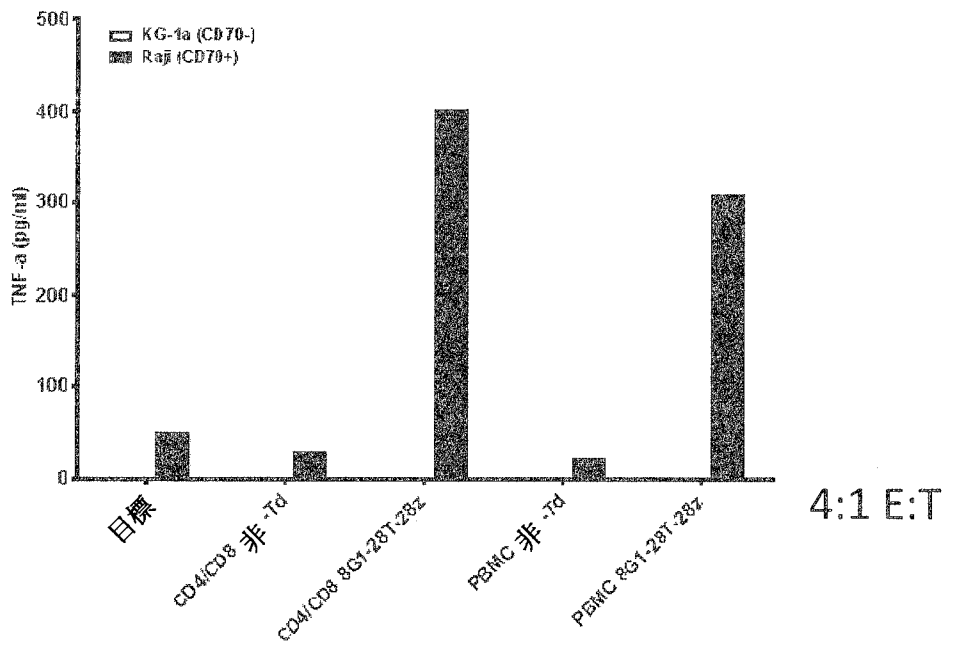


圖 13C

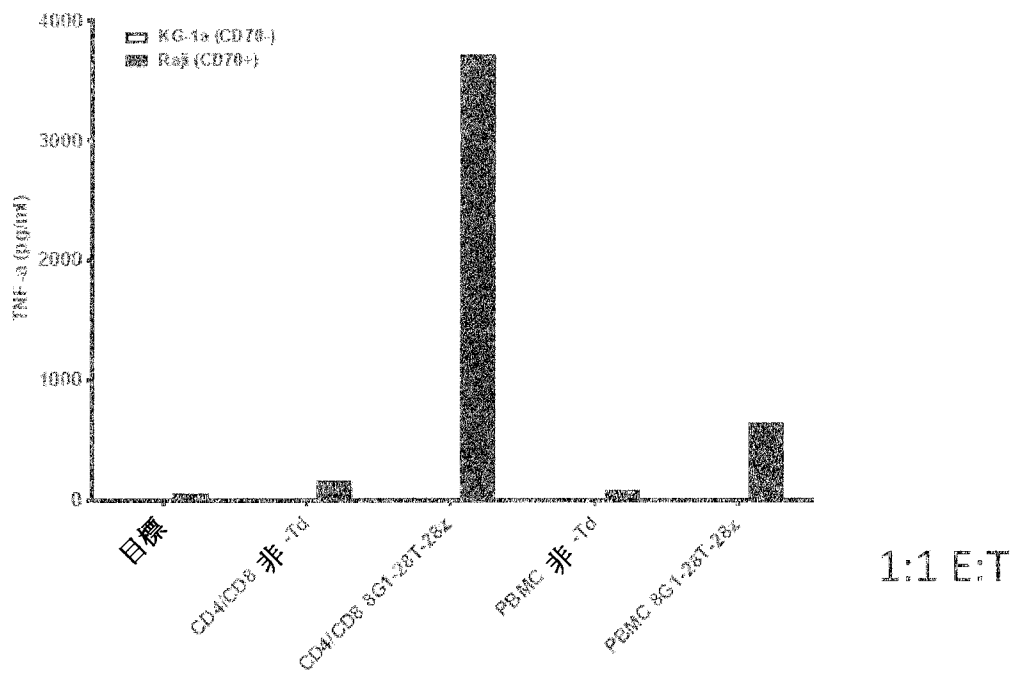


圖 13D