



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0068750
(43) 공개일자 2020년06월15일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/28 (2006.01) A61K 39/00 (2006.01)
C07K 14/705 (2006.01) C07K 14/725 (2006.01)
C12N 15/86 (2006.01)

(52) CPC특허분류
C07K 16/2851 (2013.01)
C07K 14/7051 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2020-7015941(분할)

(22) 출원일자(국제) 2017년03월31일
심사청구일자 없음

(62) 원출원 특허 10-2018-7031572
원출원일자(국제) 2017년03월31일
심사청구일자 2018년10월31일

(85) 번역문제출일자 2020년06월03일

(86) 국제출원번호 PCT/US2017/025573

(87) 국제공개번호 WO 2017/173384
국제공개일자 2017년10월05일

(30) 우선권주장
62/317,068 2016년04월01일 미국(US)

(71) 출원인
카이트 파마 인코포레이티드
미국, 캘리포니아 90404, 산타모니카, 2400 브로드웨이

압젠 인크
미국 캘리포니아 91320-1799, 사우전드 오크, 원압젠 센터 드라이브

(72) 발명자
윌치우스, 제드
미국 90404 캘리포니아주 산타 모니카 콜로라도 애비뉴 2225

알바레즈 로드리게즈, 루벤
미국 90404 캘리포니아주 산타 모니카 콜로라도 애비뉴 2225
(뒷면에 계속)

(74) 대리인
양영준, 이귀동

전체 청구항 수 : 총 44 항

(54) 발명의 명칭 **키메라 수용체 및 그의 사용 방법**

(57) 요약

항원 결합 분자, 키메라 수용체, 및 조작된 면역 세포가 본 발명에 따라 개시된다. 본 발명은 추가로 벡터, 조성물, 및 항원 결합 분자 및 조작된 면역 세포를 사용한 치료 및/또는 검출 방법에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류

C07K 14/70517 (2013.01)

C07K 14/70521 (2013.01)

C12N 15/86 (2013.01)

C07K 2317/565 (2013.01)

C07K 2317/622 (2013.01)

C07K 2319/02 (2013.01)

C07K 2319/03 (2013.01)

C07K 2319/30 (2013.01)

C07K 2319/33 (2013.01)

(72) 발명자

배커, 엘리스

미국 95014 캘리포니아주 쿠퍼티노 버브 로드 1234

아베드슨, 타라

미국 94038 캘리포니아주 모스 비치 네바다 애비뉴
323

우, 로렌

미국 94404 캘리포니아주 포스터 시티 펜사콜라 스트리트 1051

명세서

청구범위

청구항 1

C-유형 랙틴-유사-1 ("CLL-1")에 결합하는 단일쇄 Fv ("scFv"), 막횡단 도메인, 및 CD3 제타의 신호전달 도메인인 세포내 활성화 도메인을 포함하는 폴리펩티드이고, 여기서 scFv는 다음으로 이루어진 균으로부터 선택되는 중쇄 가변 영역 (VH) 및 경쇄 가변 영역 (VL) 쌍을 포함하는 것인, CLL-1에 결합하는 키메라 항원 수용체:

(a) 각각 서열식별번호: 73, 서열식별번호: 74 및 서열식별번호: 75의 아미노산 서열을 갖는 상보성 결정 영역 ("CDR") 1, 2 및 3을 포함하는 VH 영역, 및 각각 서열식별번호: 78, 서열식별번호: 79 및 서열식별번호: 80의 아미노산 서열을 갖는 CDR 1, 2 및 3을 포함하는 VL 영역; 및

(b) 각각 서열식별번호: 95, 서열식별번호: 96 및 서열식별번호: 97의 아미노산 서열을 갖는 CDR 1, 2 및 3을 포함하는 VH 영역, 및 각각 서열식별번호: 100, 서열식별번호: 101 및 서열식별번호: 102의 아미노산 서열을 갖는 CDR 1, 2 및 3을 포함하는 VL 영역.

청구항 2

제1항에 있어서, CD3 제타의 신호전달 도메인이 서열식별번호: 10에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 것인 키메라 항원 수용체.

청구항 3

제1항에 있어서, 적어도 1개의 공동자극 도메인 신호전달 영역을 추가로 포함하는 키메라 항원 수용체.

청구항 4

제3항에 있어서, 공동자극 도메인 신호전달 영역이 CD28, OX-40, 4-1BB/CD137, CD27 또는 ICOS의 신호전달 영역인 키메라 항원 수용체.

청구항 5

제4항에 있어서, 공동자극 도메인 신호전달 영역이 서열식별번호: 8을 포함하는 것인 키메라 항원 수용체.

청구항 6

제5항에 있어서, 서열식별번호: 2를 포함하는 키메라 항원 수용체.

청구항 7

제1항에 있어서, 막횡단 도메인이 CD28 또는 CD8 막횡단 도메인인 키메라 항원 수용체.

청구항 8

제7항에 있어서, 막횡단 도메인이 서열식별번호: 6을 포함하는 CD28 막횡단 도메인인 키메라 항원 수용체.

청구항 9

제1항에 있어서, (a) 서열식별번호: 2에 제시된 바와 같은 CD28의 세포외 및 막횡단 도메인, 또는 (b) 서열식별번호: 14에 제시된 바와 같은 CD8의 세포외 및 막횡단 도메인을 포함하는 키메라 항원 수용체.

청구항 10

제1항에 있어서, scFv의 링커가 서열식별번호: 130 또는 서열식별번호: 132 중 적어도 1개를 포함하는 것인 키메라 항원 수용체.

청구항 11

제1항에 있어서, scFv가

(a) 서열식별번호: 72의 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역 및 서열식별번호: 77의 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역; 또는

(b) 서열식별번호: 94의 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역 및 서열식별번호: 99의 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역

을 포함하는 것인 키메라 항원 수용체.

청구항 12

C-유형 렉틴-유사-1 ("CLL-1")에 결합하는 단일쇄 Fv ("scFv"), 막횡단 도메인, 및 CD3 제타의 신호전달 도메인인 세포내 활성화 도메인을 포함하는 폴리펩티드이고, 여기서 scFv는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 중쇄 가변 영역 (VH) 및 경쇄 가변 영역 (VL) 쌍을 포함하는 것인, CLL-1에 결합하는 키메라 항원 수용체:

(a) 서열식별번호: 72의 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역 및 서열식별번호: 77의 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역; 및

(b) 서열식별번호: 94의 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역 및 서열식별번호: 99의 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역.

청구항 13

제1항 또는 제12항의 키메라 항원 수용체를 코딩하는 단리된 폴리뉴클레오티드.

청구항 14

제13항의 폴리뉴클레오티드를 포함하는 벡터.

청구항 15

제14항에 있어서, 레트로바이러스 벡터, DNA 벡터, 플라스미드, RNA 벡터, 아데노바이러스 벡터, 아데노바이러스 연관 벡터, 또는 렌티바이러스 벡터인 벡터.

청구항 16

제14항의 벡터를 포함하는 면역 세포.

청구항 17

제16항에 있어서, T 세포, 중앙 침윤 림프구 (TIL), NK 세포, 또는 NK-T 세포인 면역 세포.

청구항 18

제17항에 있어서, 세포가 자가 T 세포인 면역 세포.

청구항 19

제17항에 있어서, 세포가 동종 T 세포인 면역 세포.

청구항 20

제18항의 T 세포 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는, 급성 골수성 백혈병 (AML), 만성 골수 백혈병 (CML), 만성 골수단핵구성 백혈병 (CMML), 소아 골수단핵구성 백혈병, 비정형 만성 골수성 백혈병, 급성 전골수구성 백혈병 (APL), 급성 단핵모구성 백혈병, 급성 적백혈병, 급성 거핵모구성 백혈병, 골수이형성 증후군 (MDS), 골수증식성 장애, 골수성 신생물, 골수성 육종, 모구성 형질세포양 수지상 세포 신생물 (BPDCN), 류마티스 관절염, 건선, 알레르기, 천식, 크론병, IBD, IBS, 섬유근육통, 비만세포증, 및 복강 질환 중 하나 이상의 치료를 위한 제약 조성물.

청구항 21

서열식별번호: 84; 서열식별번호: 88; 서열식별번호: 92; 서열식별번호: 106; 서열식별번호: 110; 서열식별번호: 114; 서열식별번호: 118; 서열식별번호: 122; 또는 서열식별번호: 126에 제시된 바와 같은 아미

노산 서열을 포함하는 키메라 항원 수용체 폴리펩티드.

청구항 22

서열식별번호: 83; 서열식별번호: 87; 서열식별번호: 91; 서열식별번호: 105; 서열식별번호: 109; 서열식별번호: 113; 서열식별번호: 117; 서열식별번호: 121; 또는 서열식별번호: 125에 제시된 바와 같은 핵산 서열을 포함하는 단리된 폴리뉴클레오티드.

청구항 23

제22항의 폴리뉴클레오티드를 포함하는 벡터.

청구항 24

제23항에 있어서, 레트로바이러스 벡터, DNA 벡터, 플라스미드, RNA 벡터, 아데노바이러스 벡터, 아데노바이러스 연관 벡터, 또는 렌티바이러스 벡터인 벡터.

청구항 25

제23항의 벡터를 포함하는 면역 세포.

청구항 26

제25항에 있어서, T 세포, 종양 침윤 림프구 (TIL), NK 세포, 또는 NK-T 세포인 면역 세포.

청구항 27

제26항에 있어서, 세포가 자가 T 세포인 면역 세포.

청구항 28

제26항에 있어서, 세포가 동종 T 세포인 면역 세포.

청구항 29

제27항 또는 제28항에 따른 T 세포 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는, 급성 골수성 백혈병 (AML), 만성 골수 백혈병 (CML), 만성 골수단핵구성 백혈병 (CMML), 소아 골수단핵구성 백혈병, 비정형 만성 골수성 백혈병, 급성 전골수구성 백혈병 (APL), 급성 단핵모구성 백혈병, 급성 적백혈병, 급성 거핵모구성 백혈병, 골수이형성 증후군 (MDS), 골수증식성 장애, 골수성 신생물, 골수성 육종, 모구성 형질세포양 수지상 세포 신생물 (BPDCN), 류마티스 관절염, 건선, 알레르기, 천식, 크론병, IBD, IBS, 섬유근육통, 비만세포증, 및 복강 질환 중 하나 이상의 치료를 위한 제약 조성물.

청구항 30

제27항 또는 제28항에 따른 T 세포 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는, CLL-1을 발현하는 종양 또는 악성종양을 치료하기 위한 제약 조성물.

청구항 31

C-유형 렉틴-유사-1 ("CLL-1")에 결합하는 중쇄 가변 영역 (VH) 및 경쇄 가변 영역 (VL) 쌍을 포함하고, 여기서 VH 및 VL 쌍은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 항원-결합 분자:

(a) 각각 서열식별번호: 73, 서열식별번호: 74 및 서열식별번호: 75의 아미노산 서열을 갖는 상보성 결정 영역 ("CDR") 1, 2 및 3을 포함하는 VH 영역, 및 각각 서열식별번호: 78, 서열식별번호: 79 및 서열식별번호: 80의 아미노산 서열을 갖는 CDR 1, 2 및 3을 포함하는 VL 영역; 및

(b) 각각 서열식별번호: 95, 서열식별번호: 96 및 서열식별번호: 97의 아미노산 서열을 갖는 CDR 1, 2 및 3을 포함하는 VH 영역, 및 각각 서열식별번호: 100, 서열식별번호: 101 및 서열식별번호: 102의 아미노산 서열을 갖는 CDR 1, 2 및 3을 포함하는 VL 영역.

청구항 32

제31항에 있어서, VH 및 VL 쌍이

(a) 서열식별번호: 72의 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역 및 서열식별번호: 77의 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역; 및

(b) 서열식별번호: 94의 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역 및 서열식별번호: 99의 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역

으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 항원-결합 분자.

청구항 33

제31항에 있어서, VH 및 VL 쌍이 각각 서열식별번호: 73, 서열식별번호: 74 및 서열식별번호: 75의 아미노산 서열을 갖는 상보성 결정 영역 ("CDR") 1, 2 및 3을 포함하는 VH 영역, 및 각각 서열식별번호: 78, 서열식별번호: 79 및 서열식별번호: 80의 아미노산 서열을 갖는 CDR 1, 2 및 3을 포함하는 VL 영역을 포함하는 것인 항원-결합 분자.

청구항 34

제31항에 있어서, VH 및 VL 쌍이 각각 서열식별번호: 95, 서열식별번호: 96 및 서열식별번호: 97의 아미노산 서열을 갖는 CDR 1, 2 및 3을 포함하는 VH 영역, 및 각각 서열식별번호: 100, 서열식별번호: 101 및 서열식별번호: 102의 아미노산 서열을 갖는 CDR 1, 2 및 3을 포함하는 VL 영역을 포함하는 것인 항원-결합 분자.

청구항 35

제31항에 있어서, 항체 또는 그의 면역학적으로 기능성인 단편인 항원-결합 분자.

청구항 36

제35항에 있어서, scFv 단편, 펩티바디, Fab 단편, 모노클로날 항체, 이중특이적 항체, 미니바디, 도메인 항체, 합성 항체, 키메라 항체, 인간화 항체, 인간 항체, 또는 항체 융합체 단백질인 항원-결합 분자.

청구항 37

제31항에 따른 항원-결합 분자 또는 그의 면역학적으로 기능성인 단편을 코딩하는 단리된 폴리뉴클레오티드.

청구항 38

제37항의 폴리뉴클레오티드를 포함하는 벡터.

청구항 39

제38항에 있어서, 레트로바이러스 벡터, DNA 벡터, 플라스미드, RNA 벡터, 아데노바이러스 벡터, 아데노바이러스 연관 벡터, 또는 렌티바이러스 벡터인 벡터.

청구항 40

제38항의 벡터를 포함하는 세포.

청구항 41

제40항에 있어서, T 세포, 종양 침윤 림프구 (TIL), NK 세포, 또는 NK-T 세포인 세포.

청구항 42

제31항의 항원-결합 분자 또는 그의 면역학적으로 기능성인 단편, 또는 제40항의 세포, 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는, 급성 골수성 백혈병 (AML), 만성 골수 백혈병 (CML), 만성 골수단핵구성 백혈병 (CMML), 소아 골수단핵구성 백혈병, 비정형 만성 골수성 백혈병, 급성 전골수구성 백혈병 (APL), 급성 단핵모구성 백혈병, 급성 적백혈병, 급성 거핵모구성 백혈병, 골수이형성 증후군 (MDS), 골수증식성 장애, 골수성 신생물, 골수성 육종, 모구성 형질세포양 수지상 세포 신생물 (BPDCN), 류마티스 관절염, 건선, 알레르기, 천식, 크론병, IBD,

IBS, 섬유근육통, 비만세포증, 및 복강 질환 중 하나 이상의 치료를 위한 제약 조성물.

청구항 43

제31항의 항원 결합 분자 또는 그의 면역학적으로 기능성인 단편 또는 제40항의 세포 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는, CLL-1을 발현하는 종양 또는 악성종양을 치료하기 위한 제약 조성물.

청구항 44

제19항의 T 세포 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는, 급성 골수성 백혈병 (AML), 만성 골수 백혈병 (CML), 만성 골수단핵구성 백혈병 (CMML), 소아 골수단핵구성 백혈병, 비정형 만성 골수성 백혈병, 급성 전골수구성 백혈병 (APL), 급성 단핵모구성 백혈병, 급성 적백혈병, 급성 거핵모구성 백혈병, 골수이형성 증후군 (MDS), 골수증식성 장애, 골수성 신생물, 골수성 육종, 모구성 형질세포양 수지상 세포 신생물 (BPDCN), 류마티스 관절염, 건선, 알레르기, 천식, 크론병, IBD, IBS, 섬유근육통, 비만세포증, 및 복강 질환 중 하나 이상의 치료를 위한 제약 조성물.

발명의 설명

기술 분야

- [0001] 관련 출원에 대한 상호 참조
- [0002] 본 출원은 2016년 4월 1일에 출원된 미국 특허 가출원 번호 62/317,068의 이익을 주장하며, 이는 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.
- [0003] 서열 목록
- [0004] 본 출원은 ASCII 포맷으로 전자 제출된 서열 목록을 포함하고, 이는 그 전문이 본원에 참조로 포함된다. 2017년 3월 31일에 작성된 상기 ASCII 카피의 명칭은 K-1029_02_SL.txt이고, 크기는 265,830 바이트이다.

배경 기술

- [0005] C-유형 렉틴-유사-1 (CLL-1, 또한 CLEC-1, CLEC12A, MICL, 수지상 세포-연관 렉틴-1 (DCAL-1), 및 DCAL-2로도 알려짐)은 당단백질 수용체이고, 세포 증식의 조절 및 면역 조절에 수반되는 C-유형 렉틴-유사 수용체의 패밀리의 구성원이다. CLL-1은 조혈 세포에서, 주로 단핵구, 과립구, 수지상 세포, 뿐만 아니라 골수 전구세포를 포함한 선천성 면역 세포 상에서 발현된다. 문헌 [Van Rhenen et al., Blood 2007:110(7)]. CLL-1은 골수 세포 증식 및 분화의 조절에 연루되어 왔고 (Bakker et al., Cancer Res. 64:8443-8450 (2004); Marshall et al., J. Biol. Chem. 279:14792-14802 (2004)), 급성 골수성 (골수) 백혈병 (AML) 세포 뿐만 아니라 백혈병성 줄기 세포 (Zhao et al., Haematologica 2010, 95(1):71-78) 상에 존재한다.
- [0006] 따라서, CLL-1은 급성 골수성 (골수) 백혈병 (AML), 만성 골수성 (골수) 백혈병 (CML), 만성 골수단핵구성 백혈병 (CMML), 소아 골수단핵구성 백혈병, 비정형 만성 골수성 백혈병, 급성 전골수구성 백혈병 (APL), 급성 단핵구성 백혈병, 급성 단핵모구성 백혈병, 급성 적백혈병, 급성 거핵모구성 백혈병, 골수이형성 증후군 (MDS), 골수증식성 장애, 골수성 신생물, 골수성 육종, 모구성 형질세포양 수지상 세포 신생물 (BPDCN), 또는 그의 조합을 포함하나 이에 제한되지는 않는 다발성 질환에 연루되어 왔다.
- [0007] CLL-1은 추가적으로 염증성 또는 자가면역 질환 예컨대 류마티스 관절염, 건선, 알레르기, 천식, 크론병, IBD, IBS, 섬유근육통, 비만세포증, 및 복강 질환에서 소정의 역할을 할 수 있다.
- [0008] 인간 CLL-1 단백질은 하기 아미노산 서열의 폴리펩티드를 포함한다:
- [0009] MSEEVTYADLQFQNSSEMEKIPEIGKFGKAPPAPSHVWRPAALFLTLCLLLLIGLGLVLSMFHVTLLKIEMKMKNLQNI SEELQRNLSLQLMSNMNINIKIRNLSTLTQTIATKLCRELYSKEQEHKCKPCPRRWIWHKDCSYFLSDDVQVQWQESKMACAAQNASLLKINNKNLEFIKQSRSYDYWLGLSPEEDSTRGMRVDNI INSSAWVIRNAPDLNMYCGYINRLYVQYHYHCTYKRMICEKMANPVQLGSTYFREA (서열식별번호(SEQ ID NO): 140).
- [0010] 추가의 서열 정보는 CLL-1 유니프로트 목록: <http://www.uniprot.org/uniprot/Q5QGZ9>, 뿐만 아니라 NCBI 참조 서열 NP_612210.4 (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/NP_612210.4)에 포함되어 있다.
- [0011] CLL-1을 언급할 때, 그에 대한 언급은 그의 단편, 뿐만 아니라 대립유전자 변이체, 스플라이스 변이체, 유도체 변이체, 치환 변이체, 결실 변이체, 및/또는 N-말단 메티오닌의 부가를 포함한 삽입 변이체, 융합 폴리펩티드,

및 중간 상동체를 포함하나 이에 제한되지는 않는 관련 폴리펩티드를 포괄한다는 것이 인지될 것이다. 특정 실시양태에서, CLL-1 폴리펩티드는 말단 잔기, 예컨대, 비제한적으로, 리더 서열 잔기, 표적화 잔기, 아미노 말단 메티오닌 잔기, 리신 잔기, 태그 잔기 및/또는 융합 단백질 잔기를 포함한다.

- [0012] CLL-1에 대한 특정 항체가 미국 특허 번호 8,536,310 및 미국 특허 번호 9,163,090에 기재되어 있다.
- [0013] 조작된 면역 세포는 치유적 치료에서, 특히 종양학에서 목적하는 품질을 보유한다는 것이 제시된 바 있다. 2가지 주요 유형의 조작된 면역 세포는 키메라 항원 수용체 ("CAR" 또는 "CAR-T"로 불림) 및 T-세포 수용체 ("TCR")를 함유하는 것이다. 이들 조작된 세포는 표적 세포를 인식하고 사멸시키는 그의 능력을 보유하거나 이를 증진시키는 한편, 그에게 항원 특이성을 부여하기 위해 조작된다. 키메라 항원 수용체는, 예를 들어, (i) 항원-특이적 성분 ("항원 결합 분자"), (ii) 세포의 도메인, (iii) 1개 이상의 공동자극 도메인, 및 (iv) 1개 이상의 활성화 도메인을 포함할 수 있다. 각각의 도메인은 이중일 수 있고, 즉, 상이한 단백질 채로부터 유래된 (또는 그에 상응하는) 서열로 구성될 수 있다. 키메라 항원 수용체-발현 면역 세포 (예컨대 T 세포)는 암 요법을 포함한 다양한 요법에서 사용될 수 있다. 표적 항원에 대한 CAR-발현 세포의 활성화를 증진시키는데 공동자극 도메인이 사용될 수 있고, 이는 따라서 입양 면역요법의 효력을 증가시킬 수 있다는 것이 인지될 것이다.
- [0014] CLL-1에 대한 특정 CAR이 예를 들어 미국 특허 출원 20160051651 (PCT US2015/041337)에 기재되어 있다.
- [0015] T 세포는 1개 이상의 목적하는 표적에 대한 특이성을 보유하도록 조작될 수 있다. 예를 들어, T 세포는 항원 결합 분자, 예컨대 항체의 1개 이상의 단일쇄 가변 단편 ("scFv")을, 1개 이상의 신호전달 분자, 및/또는 1개 이상의 활성화 도메인, 예컨대 CD3 제타와 함께 코딩하는 DNA 또는 다른 유전 물질로 형질도입될 수 있다.
- [0016] CAR-T 세포가 표적화된 세포를 인식하고 파괴하는 능력에 더하여, 성공적인 T 세포 요법은 CAR-T 세포가 지속되는 능력 및 항원에 반응하여 증식하는 능력을 유지하는 능력으로부터 이익을 얻는다.
- [0017] T 세포 수용체 (TCR)는 펩티드가 주요 조직적합성 복합체 (MHC) 분자에 결합함에 따라 항원 단편을 인식하는 것을 담당하는, T 세포의 표면 상에서 발견되는 분자이다. TCR은 2개의 상이한 단백질 채로 구성되고 - 인간 TCR의 대략 95%에서, TCR은 알파 (α) 및 베타 (β) 채로 이루어진다. 인간 T 세포의 대략 5%에서 TCR은 감마 및 델타 (γ/δ) 채로 이루어진다. 각각의 채는 2개의 세포의 도메인: 가변 (V) 영역 및 불변 (C) 영역으로 구성되고, 이는 둘 다 이뮤노글로불린 슈퍼패밀리이다. 다른 이뮤노글로불린에서와 같이, TCR α -채 및 β -채 (또는 감마 및 델타 (γ/δ) 채)의 가변 도메인은 각각 3개의 초가변 또는 상보성 결정 영역 (CDR)을 갖는다. TCR이 항원 펩티드 및 MHC (펩티드/MHC)와 맞물리면, T 세포는 활성화되어, 그것이 표적 세포를 공격하고 파괴하게 할 수 있게 된다.
- [0018] 그러나, 현행 요법은 다양한 수준의 유효성을 바람직하지 않은 부작용과 함께 나타내어 왔다. 따라서, CLL-1 관련 질환 및 장애를 치료하기 위한 신규하고 개선된 요법을 확인하는 것에 대한 필요가 존재한다.

발명의 내용

- [0019] 본 발명은 CLL-1에 대한 특이성을 갖는 조작된 면역 세포 (예컨대 CAR 또는 TCR), 항원 결합 분자 (항체, scFv, 중쇄 및/또는 경쇄, 및 이들 항원 결합 분자의 CDR을 포함하나 이에 제한되지는 않음)에 관한 것이다.
- [0020] 본 발명은 추가로, 이들 세포에서 공동자극 도메인으로서 유용한 신규한 CD28 세포외 (힌지) 서열에 관한 것이다.
- [0021] 본 발명의 키메라 항원 수용체는 전형적으로 (i) CLL-1 특이적 항원 결합 분자, (ii) 세포외 (힌지를 포함할 수 있음) 도메인, (iii) 1개 이상의 공동자극 도메인, 및 (iv) 1개 이상의 활성화 도메인을 포함한다. 각각 도메인은 이중일 수 있고, 따라서 상이한 단백질 채로부터 유래된 (또는 그에 상응하는) 서열로 구성될 수 있다는 것이 인지될 것이다.
- [0022] 일부 실시양태에서, 본 발명은 CLL-1에 특이적으로 결합하는 항원 결합 분자를 포함하는 키메라 항원 수용체에 관한 것이며, 여기서 항원 결합 분자는 a) 서열식별번호: 17, 51, 73, 및 95로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 가변 중쇄 CDR1, b) 서열식별번호: 18, 52, 74, 및 96으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 가변 중쇄 CDR2, c) 서열식별번호: 19, 53, 75, 및 97로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 가변 중쇄 CDR3, d) 서열식별번호: 22, 56, 78, 및 100으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 가변 경쇄 CDR1, e) 서열식별번호: 23, 57, 79, 및 101로 이루어진 군으로부터

선택된 아미노산 서열을 포함하는 가변 경쇄 CDR2, 및 f) 서열식별번호: 24, 58, 80, 및 102로 이루어진 균으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 가변 경쇄 CDR3 중 적어도 1개를 포함한다. 키메라 항원 수용체는 적어도 1개의 공동자극 도메인을 추가로 포함할 수 있다. 청구범위 1에 따른 키메라 항원 수용체는 적어도 1개의 활성화 도메인을 추가로 포함한다.

[0023] 특정 실시양태에서, 본 발명은 본원에 제시된 키메라 항원 수용체와 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99%, 또는 100% 동일한 키메라 항원 수용체에 관한 것이다.

[0024] 또한, 그에 대해 8개 이하의 아미노산 치환을 갖는 키메라 항원 수용체가 본 발명에 포괄된다.

[0025] 특정 실시양태에서 공동자극 도메인은 CD28, OX-40, 4-1BB/CD137, CD2, CD7, CD27, CD30, CD40, 프로그램화된 사멸-1 (PD-1), 유도성 T 세포 공동자극자 (ICOS), 림프구 기능-연관 항원-1 (LFA-1, CD11a/CD18), CD3 감마, CD3 델타, CD3 엡실론, CD247, CD276 (B7-H3), LIGHT, (TNFSF14), NKG2C, Ig 알파 (CD79a), DAP-10, Fc 감마 수용체, MHC 부류 1 분자, TNF 수용체 단백질, 이뮤노글로불린 단백질, 시토카인 수용체, 인테그린, 신호전달 림프구성 활성화 분자 (SLAM 단백질), 활성화 NK 세포 수용체, BTLA, 툴 리간드 수용체, ICAM-1, B7-H3, CDS, ICAM-1, GITR, BAFR, LIGHT, HVEM (LIGHTR), KIRDS2, SLAMF7, NKp80 (KLRF1), NKp44, NKp30, NKp46, CD19, CD4, CD8알파, CD8베타, IL-2R 베타, IL-2R 감마, IL-7R 알파, ITGA4, VLA1, CD49a, ITGA4, IA4, CD49D, ITGA6, VLA-6, CD49f, ITGAD, CD11d, ITGAE, CD103, ITGAL, CD11a, LFA-1, ITGAM, CD11b, ITGAX, CD11c, ITGB1, CD29, ITGB2, CD18, LFA-1, ITGB7, NKG2D, TNFR2, TRANCE/RANKL, DNAM1 (CD226), SLAMF4 (CD244, 2B4), CD84, CD96 (Tactile), CEACAM1, CRTAM, Ly9 (CD229), CD160 (BY55), PSGL1, CD100 (SEMA4D), CD69, SLAMF6 (NTB-A, Ly108), SLAM (SLAMF1, CD150, IPO-3), BLAME (SLAMF8), SELPLG (CD162), LTBR, LAT, GADS, SLP-76, PAG/Cbp, CD19a, CD83과 특이적으로 결합하는 리간드, 또는 그의 임의의 조합의 신호전달 도메인 (또는 다른 적합한 부분)을 포함한다.

[0026] 일부 실시양태에서, 공동자극 도메인은 서열식별번호: 141에 제시된 4-1BB 핵산 서열, 및 서열식별번호: 142에 제시된 바와 같은 상응하는 아미노산 서열의 모두 또는 일부를 포함할 수 있다. 다른 실시양태에서, 공동자극 도메인은 서열식별번호: 143에 제시된 바와 같은 OX40의 아미노산 서열의 모두 또는 일부를 포함할 수 있다. 또한, 문헌 [Hombach et al., Oncoimmunology. 2012 Jul. 1; 1(4): 458-466]을 참조한다. 다른 실시양태에서, 공동자극 도메인은 문헌 [Guedan et al., August 14, 2014; Blood: 124 (7) 및 Shen et al., Journal of Hematology & Oncology (2013) 6:33]에 기재된 바와 같은 ICOS 분자의 모두 또는 일부를 포함할 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 공동자극 도메인은 문헌 [Song et al., Oncoimmunology. 2012 Jul. 1;1(4): 547-549]에 기재된 바와 같은 CD27의 모두 또는 일부를 포함할 수 있다.

[0027] 바람직한 실시양태는 하기 서열: 서열식별번호: 2, 서열식별번호: 4, 서열식별번호: 6, 및 서열식별번호: 8 중 1개 이상의 본 발명의 CAR 내로의 혼입을 포함한다. 추가의 바람직한 실시양태는 서열식별번호: 14에 제시된 서열의 본 발명의 CAR 내로의 혼입을 포함한다.

[0028] 추가 실시양태에서, 활성화 도메인은 CD3, 바람직하게는 CD3 제타, 보다 바람직하게는 서열식별번호: 10에 제시된 서열을 갖는 CD3 제타를 포함한다.

[0029] 다른 실시양태에서, 본 발명은 추가로 서열식별번호: 2를 포함하고 추가로 서열식별번호: 10을 포함하는 항원 결합 분자를 포함하는 키메라 항원 수용체에 관한 것이다.

[0030] 본 발명은 추가로, 키메라 항원 수용체를 코딩하는 단리된 폴리뉴클레오티드, 및 폴리뉴클레오티드를 포함하는 벡터에 관한 것이다. 관련 기술분야에 공지된 임의의 벡터가 본 발명에 적합할 수 있다. 일부 실시양태에서, 벡터는 바이러스 벡터이다. 일부 실시양태에서, 벡터는 레트로바이러스 벡터 (예컨대 pMSVG1), DNA 벡터, 뮤린 백혈병 바이러스 벡터, SFG 벡터, 플라스미드, RNA 벡터, 아데노바이러스 벡터, 바클로바이러스 벡터, 엡스타인 바르 바이러스 벡터, 파포바바이러스 벡터, 백시니아 바이러스 벡터, 단순 포진 바이러스 벡터, 아데노바이러스 연관 벡터 (AAV), 렌티바이러스 벡터 (예컨대 pGAR), 또는 그의 임의의 조합이다. pGAR 서열은 다음과 같다:

CTGACGCGCCCTGTAGCGGCGCATTAAAGCGCGGCGGGTGTGGTGG
TTACGCGCAGCGTGACCGCTACACTTGCCAGCGCCCTAGCGCCCGCTCCTTT
CGCTTTCTTCCCTTCCTTTCTCGCCACGTTTCGCCGGCTTCCCCGTCAAGCTC
TAAATCGGGGGCTCCCTTTAGGGTTCGGATTTAGTGCTTTACGGCACCTCGA
CCCCAAAAACTTGATTAGGGTGATGGTTCACGTAGTGGGCCATCGCCCTGA
TAGACGGTTTTTTCGCCCTTTGACGTTGGAGTCCACGTTCTTTAATAGTGGACT
CTTGTTCCAAACTGGAACAACACTCAACCCTATCTCGGTCTATTCTTTTGATT
TATAAGGGATTTTGCCGATTTTCGGCCTATTGGTTAAAAAATGAGCTGATTTA
ACAAAAATTTAACGCGAATTTTAACAAAATATTAACGCTTACAATTTGCCAT
TCGCCATTACAGGCTGCGCAACTGTTGGGAAGGGCGATCGGTGCGGGCCTCTT
CGCTATTACGCCAGCTGGCGAAAGGGGGATGTGCTGCAAGGCGATTAAGTT
GGGTAACGCCAGGGTTTTCCAGTCACGACGTTGTAAAACGACGGCCAGTG
AATTGTAATACGACTCACTATAGGGCGACCCGGGGATGGCGCGCCAGTAAT
CAATTACGGGGTCATTAGTTCATAGCCCATATATGGAGTTCCGCGTTACATA
ACTTACGGTAAATGGCCCGCCTGGCTGACCGCCCAACGACCCCGCCCATTG
ACGTCAATAATGACGTATGTTCCCATAGTAACGCCAATAGGGACTTTCCATT
GACGTCAATGGGTGGAGTATTTACGGTAAACTGCCCACTTGGCAGTACATCA
AGTGTATCATATGCCAAGTACGCCCCCTATTGACGTCAATGACGGTAAATGG
CCCGCCTGGCATTATGCCAGTACATGACCTTATGGGACTTTCCTACTTGGC
AGTACATCTACGTATTAGTCATCGCTATTACCATGCTGATGCGGTTTTGGCA

[0031]

GTACATCAATGGGCGTGGATAGCGGTTTGACTCACGGGGATTTCCAAGTCTC
 CACCCCATTGACGTCAATGGGAGTTTGTGTTTGGCACCAAAATCAACGGGACT
 TTCCAAAATGTCGTAACAACCTCCGCCCATTTGACGCAAATGGGCGGTAGGC
 GTGTACGGTGGGAGGTCTATATAAGCAGAGCTGGTTTAGTGAACCGGGGTC
 TCTCTGGTTAGACCAGATCTGAGCCTGGGAGCTCTCTGGCTAACTAGGGAAC
 CCACTGCTTAAGCCTCAATAAAGCTTGCCTTGAGTGCTTCAAGTAGTGTGTG
 CCCGTCTGTTGTGTGACTCTGGTAACTAGAGATCCCTCAGACCCTTTTAGTC
 AGTGTGGAAAATCTCTAGCAGTGGCGCCCGAACAGGGACTTGAAAGCGAAA
 GGGAAACCAGAGGAGCTCTCTCGACGCAGGACTCGGCTTGCTGAAGCGCGC
 ACGGCAAGAGGGCAGGGGCGGCGACTGGTGAGTACGCCAAAAATTTTGACT
 AGCGGAGGCTAGAAGGAGAGAGATGGGTGCGAGAGCGTCAGTATTAAGCG
 GGGGAGAATTAGATCGCGATGGGAAAAAATTCGGTTAAGGCCAGGGGGAA
 AGAAAAAATATAAATTAACATATAGTATGGGCAAGCAGGGAGCTAGAA
 CGATTTCGCAGTTAATCCTGGCCTGTTAGAAACATCAGAAGGCTGTAGACAA
 ATACTGGGACAGCTACAACCATCCCTTCAGACAGGATCAGAAGAACTTAGA
 TCATTATATAATACAGTAGCAACCCTCTATTGTGTGCATCAAAGGATAGAGA
 TAAAAGACACCAAGGAAGCTTTAGACAAGATAGAGGAAGAGCAAAACAAA
 AGTAAGACCACCGCACAGCAAGCCGCCGCTGATCTTCAGACCTGGAGGAGG
 AGATATGAGGGACAATTGGAGAAGTGAATTATATAAATATAAAGTAGTAAA
 AATTGAACCATTAGGAGTAGCACCCACCAAGGCAAAGAGAAGAGTGGTGCA
 GAGAGAAAAAAGAGCAGTGGGAATAGGAGCTTTGTTTCCTTGGGTTCTTGGG
 AGCAGCAGGAAGCACTATGGGCGCAGCGTCAATGACGCTGACGGTACAGGC
 CAGACAATTATTGTCTGGTATAGTGCAGCAGCAGAACAATTTGCTGAGGGCT
 ATTGAGGCGCAACAGCATCTGTTGCAACTCACAGTCTGGGGCATCAAGCAG
 CTCCAGGCAAGAATCCTGGCTGTGGAAAGATAACCTAAAGGATCAACAGCTC
 CTGGGGATTTGGGGTTGCTCTGGAAAACCTCATTTCACCCTGCTGTGCCTT
 GGAATGCTAGTTGGAGTAATAAATCTCTGGAACAGATTTGGAATCACACGA
 CCTGGATGGAGTGGGACAGAGAAATTAACAATTACACAAGCTTAATACACT
 CCTAATTGAAGAATCGCAAAACCAGCAAGAAAAGAATGAACAAGAATTAT
 TGGAATTAGATAAATGGGCAAGTTTGTGGAATTGGTTTAACATAACAAAATTG
 GCTGTGGTATATAAAATTATTCATAATGATAGTAGGAGGCTTGGTAGGTTTA
 AGAATAGTTTTTGTCTACTTTCTATAGTGAATAGAGTTAGGCAGGGATATT
 CACCATTATCGTTTCAGACCCACCTCCCAACCCCGAGGGGACCCGACAGGCC

[0032]

CGAAGGAATAGAAGAAGAAGGTGGAGAGAGAGACAGAGACAGATCCATTC
 GATTAGTGAACGGATCTCGACGGTATCGGTAACTTTTAAAAGAAAAGGGG
 GGATTGGGGGTACAGTGCAGGGGAAAGAATAGTAGACATAATAGCAACA
 GACATACAAACTAAAGAATTACAAAAACAAATTACAAAATTCAAAATTTTA
 TCGCGATCGCGGAATGAAAGACCCCACCTGTAGGTTTGGCAAGCTAGCTTA
 AGTAACGCCATTTTGAAGGCATGGAAAATACATAACTGAGAATAGAGAAG
 TTCAGATCAAGGTTAGGAACAGAGAGACAGCAGAATATGGGCCAAACAGG
 ATATCTGTGGTAAGCAGTTCCTGCCCCGGCTCAGGGCCAAGAACAGATGGT
 CCCCAGATGCGGTCCC GCCCTCAGCAGTTTCTAGAGAACCATCAGATGTTTC
 CAGGGTGCCCCAAGGACCTGAAAATGACCCTGTGCCTTATTTGAACTAACCA
 ATCAGTTCGCTTCTCGCTTCTGTTCGCGCGCTTCTGCTCCCCGAGCTCAATAA
 AAGAGCCCACAACCCCTCACTCGGCGCGCCAGTCCTTCGAAGTAGATCTTTG
 TCGATCCTACCATCCACTCGACACACCCGCCAGCGGCCGCTGCCAAGCTTCC
 GAGCTCTCGAATTAATTCACGGTACCCACCATGGCCTAGGGAGACTAGTCG
 AATCGATATCAACCTCTGGATTACAAAATTTGTGAAAGATTGACTGGTATTC
 TTAACTATGTTGCTCCTTTTACGCTATGTGGATACGCTGCTTTAATGCCTTTG
 TATCATGCTATTGCTTCCCGTATGGCTTTCATTTTCTCCTTGTATAAATCC
 TGGTTGCTGTCTCTTTATGAGGAGTTGTGGCCCGTTGTCAGGCAACGTGGCG
 TGGTGTGCACTGTGTTTGTGACGCAACCCCACTGGTTGGGGCATTGCCAC
 CACCTGTCAGCTCCTTTCCGGGACTTTTCGCTTTCCCCCTCCCTATTGCCACGG
 CGGAACTCATCGCCGCTGCCTTGCCCGCTGCTGGACAGGGGCTCGGCTGTT
 GGGCACTGACAATCCGTTGGTGTGTGCGGGGAAGCTGACGTCCTTTTCATGG
 CTGCTCGCCTGTGTTGCCACCTGGATTCTGCGCGGGACGTCCTTCTGCTACGT
 CCCTTCGGCCCTCAATCCAGCGGACCTTCCTTCCC GCGCCTGCTGCCGGCT
 CTGCGGCCTCTTCCGCGTCTTCGCCTTCGCCCTCAGACGAGTCGGATCTCCCT
 TTGGGCCGCTCCCCGCTGGTTAATTAAGTACCTTTAAGACCAATGACTT
 ACAAGGCAGCTGTAGATCTTAGCCACTTTTAAAAGAAAAGGGGGGACTGG
 AAGGGCGAATTCCTCCCAACGAAGACAAGATCTGCTTTTTGCTTGTACTGG
 GTCTCTCTGGTTAGACCAGATCTGAGCCTGGGAGCTCTCTGGCTAACTAGGG
 AACCCACTGCTTAAGCCTCAATAAAGCTTGCCTTGAGTGCTTCAAGTAGTGT
 GTGCCCGTCTGTTGTGTGACTCTGGTAACTAGAGATCCCTCAGACCCTTTTA
 GTCAGTGTGGAAAATCTCTAGCAGGCATGCCAGACATGATAAGATACATTG
 ATGAGTTTGGACAAACCACA ACTAGAATGCAGTGAAAAAATGCTTTATTT

[0033]

GTGAAATTTGTGATGCTATTGCTTTATTTGTAACCATTATAAGCTGCAATAA
 ACAAGTTAAACAACAACAATTGCATTCATTTTATGTTTCAGGTTTCAGGGGGAG
 GTGTGGGAGGTTTTTTGGCGGCCATCGTCGAGGTTCCCTTTAGTGAGGGTT
 AATTGCGAGCTTGGCGTAATCATGGTCATAGCTGTTTCCTGTGTGAAATTGT
 TATCCGCTCACAATTCCACACAACATACGAGCCGGAAGCATAAAGTGTA
 GCCTGGGGTGCCTAATGAGTGAGCTAACTCACATTAATTGCGTTGCGCTCAC
 TGCCCGCTTTCCAGTCGGGAAACCTGTCGTGCCAGCTGCATTAATGAATCGG
 CCAACGCGCGGGGAGAGGGGTTTTGCGTATTGGGCGCTCTTCCGCTTCCTCG
 CTCACTGACTCGCTGCGCTCGGTTCGTTTCGGCTGCGGCGAGCGGTATCAGCTC
 ACTCAAAGGCGGTAATACGGTTATCCACAGAATCAGGGGATAACGCAGGAA
 AGAACATGTGAGCAAAAGGCCAGCAAAAGGCCAGGAACCGTAAAAAGGCC
 GCGTTGCTGGCGTTTTTCCATAGGCTCCGCCCCCTGACGAGCATCACA
 ATCGACGCTCAAGTCAGAGGTGGCGAAACCCGACAGGACTATAAAGATA
 AGGCGTTTTCCCCCTGGAAGCTCCCTCGTGGCGCTCTCCTGTTCCGACCCTGCC
 GCTTACCGGATACCTGTCCGCTTTCTCCCTTCGGGAAGCGTGGCGCTTTCTC
 ATAGCTCACGCTGTAGGTATCTCAGTTCGGTGTAGGTCGTTTCGCTCCAAGCT
 GGGCTGTGTGCACGAACCCCGTTCAGCCCGACCGCTGCGCCTTATCCGGT
 AACTATCGTCTTGAGTCCAACCCGGTAAGACACGACTTATCGCCACTGGCAG
 CAGCCACTGGTAACAGGATTAGCAGAGCGAGGTATGTAGGCGGTGCTACAG
 AGTTCCTGAAGTGGTGGCCTAACTACGGCTACACTAGAAGAACAGTATTTGG
 TATCTGCGCTCTGCTGAAGCCAGTTACCTTCGGAAAAAGAGTTGGTAGCTCT
 TGATCCGGCAAAACAACCACCGCTGGTAGCGGTGGTTTTTTTTGTTTGAAGC
 AGCAGATTACGCGCAGAAAAAAGGATCTCAAGAAGATCCTTTGATCTTTT
 CTACGGGGTCTGACGCTCAGTGGAAACGAAAACTCACGTTAAGGGATTTTGG
 TCATGAGATTATCAAAAAGGATCTTCACCTAGATCCTTTTAAATTAATAAATG
 AAGTTTTAAATCAATCTAAAGTATATATGAGTAAACTTGGTCTGACAGTTAC
 CAATGCTTAATCAGTGAGGCACCTATCTCAGCGATCTGTCTATTTTCGTTTCATC
 CATAGTTGCCTGACTCCCCGTCGTGTAGATAACTACGATACGGGAGGGCTTA
 CCATCTGGCCCCAGTGCTGCAATGATACCGCGAGACCCACGCTCACCGGCTC
 CAGATTTATCAGCAATAAACAGCCAGCCGGAAGGGCCGAGCGCAGAAGTG
 GTCCTGCAACTTTATCCGCTCCATCCAGTCTATTAATTGTTGCCGGGAAGCT
 AGAGTAAGTAGTTTCGCCAGTTAATAGTTTGCGCAACGTTGTTGCCATTGCTA
 CAGGCATCGTGGTGTACGCTCGTCGTTTGGTATGGCTTCATTCAGCTCCGG

[0034]

TTCCCAACGATCAAGGGCAGTTACATGATCCCCATGTTGTGCAAAAAAGC
 GGTTAGCTCCTTCGGTCCCTCCGATCGTTGTCAGAAGTAAGTTGGCCGCAGTG
 TTATCACTCATGGTTATGGCAGCACTGCATAATTCTTTACTGTCATGCCATC
 CGTAAGATGCTTTTCTGTGACTGGTGTGACTCAACCAAGTCATTCTGAGAA
 TAGTGTATGCGGCGACCGAGTTGCTCTTGGCCGGCGTCAATACGGGATAATA
 CCGCGCCACATAGCAGAACTTTAAAAAGTGCTCATCATTGGAAAAACGTTCTTC
 GGGGCGAAAACTCTCAAGGATCTTACCCTGTTGAGATCCAGTTCGATGTAA
 CCCACTCGTGACCCAACTGATCTTCAGCATCTTTTACTTTACCAGCGTTTC
 TGGGTGAGCAAAAACAGGAAGGCAAAATGCCGCAAAAAAGGGAATAAGGG
 CGACACGGAAATGTTGAATACTCATACTCTTCTTTTCAATATTATTGAAG
 CATTTATCAGGGTTATTGTCTCATGAGCGGATACATATTTGAATGTATTTAG
 AAAAATAAACAAATAGGGGTTCCGCGCACATTTCCCCGAAAAAGTGCCAC

[0035]

83; 서열식별번호: 87; 서열식별번호: 91; 서열식별번호: 105; 서열식별번호: 109; 서열식별번호: 113; 서열식별번호: 117; 서열식별번호: 121; 및 서열식별번호: 125 중 적어도 1개를 포함하는 단리된 폴리뉴클레오티드에 관한 것이다.

- [0051] 특정 실시양태에서, 본 발명은 본원에 제시된 폴리뉴클레오티드와 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99%, 또는 100% 동일한 단리된 폴리뉴클레오티드에 관한 것이다.
- [0052] 본 발명은 추가로, 이들 폴리뉴클레오티드를 포함하는 벡터, 뿐만 아니라 이들 벡터를 사용하여 형질도입된 세포에 관한 것이다.
- [0053] 추가 실시양태에서, 본 발명은 서열식별번호: 28; 서열식별번호: 32; 서열식별번호: 36; 서열식별번호: 40; 서열식별번호: 44; 서열식별번호: 48; 서열식별번호: 62; 서열식별번호: 66; 서열식별번호: 70; 서열식별번호: 84; 서열식별번호: 88; 서열식별번호: 92; 서열식별번호: 106; 서열식별번호: 110; 서열식별번호: 114; 서열식별번호: 118; 서열식별번호: 122; 및 서열식별번호: 126 중 적어도 1개에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 단리된 폴리펩티드에 관한 것이다. 다른 실시양태에서, 본 발명은 이들 폴리펩티드를 코딩하는 벡터, 이들 폴리펩티드를 포함하는 면역 세포에 관한 것이다. 바람직한 면역 세포는 T 세포, 중앙 침윤 림프구 (TIL), NK 세포, TCR-발현 세포, 수지상 세포, 또는 NK-T 세포를 포함한다. T 세포는 자가, 동종 또는 이종일 수 있다. 또한, 그에 대해 8개 이하의 아미노산 치환을 갖는 키메라 항원 수용체가 본 발명에 포괄된다.
- [0054] 다른 실시양태에서, 본 발명은 CLL-1에 특이적으로 결합하는 항원 결합 분자를 포함하는 키메라 항원 수용체 (CAR) 또는 T 세포 수용체 (TCR)를 코딩하는 단리된 폴리뉴클레오티드에 관한 것이며, 여기서 항원 결합 분자는 서열식별번호: 19, 53, 75 및 97로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 가변 중쇄 (V_H) CDR3을 포함한다. 또한, 그에 대해 8개 이하의 아미노산 치환을 갖는 키메라 항원 수용체가 본 발명에 포괄된다. 폴리뉴클레오티드는 활성화 도메인을 추가로 포함할 수 있다. 바람직한 실시양태에서, 활성화 도메인은 CD3, 보다 바람직하게는 CD3 제타, 보다 바람직하게는 서열식별번호: 9에 제시된 아미노산 서열이다.
- [0055] 다른 실시양태에서, 본 발명은 CD28, CD28T, OX40, 4-1BB/CD137, CD2, CD3 (알파, 베타, 델타, 엡실론, 감마, 제타), CD4, CD5, CD7, CD9, CD16, CD22, CD27, CD30, CD33, CD37, CD40, CD45, CD64, CD80, CD86, CD134, CD137, CD154, PD-1, ICOS, 림프구 기능-연관 항원-1 (LFA-1 (CD11a/CD18), CD247, CD276 (B7-H3), LIGHT (중앙 괴사 인자 슈퍼패밀리 구성원 14; TNFSF14), NKG2C, Ig 알파 (CD79a), DAP-10, Fc 감마 수용체, MHC 부류 I 분자, TNF, TNFr, 인테그린, 신호전달 림프구성 활성화 분자, BTLA, 톨 리간드 수용체, ICAM-1, B7-H3, CDS, ICAM-1, GITR, BAFFR, LIGHT, HVEM (LIGHTR), KIRDS2, SLAMF7, NKp80 (KLRF1), NKp44, NKp30, NKp46, CD19, CD4, CD8알파, CD8베타, IL-2R 베타, IL-2R 감마, IL-7R 알파, ITGA4, VLA1, CD49a, ITGA4, IA4, CD49D, ITGA6, VLA-6, CD49f, ITGAD, CD11d, ITGAE, CD103, ITGAL, CD11a, LFA-1, ITGAM, CD11b, ITGAX, CD11c, ITGB1, CD29, ITGB2, CD18, LFA-1, ITGB7, NKG2D, TNFR2, TRANCE/RANKL, DNAM1 (CD226), SLAMF4 (CD244, 2B4), CD84, CD96 (Tactile), CEACAM1, CRTAM, Ly9 (CD229), CD160 (BY55), PSGL1, CD100 (SEMA4D), CD69, SLAMF6 (NTB-A, Ly108), SLAM (SLAMF1, CD150, IPO-3), BLAME (SLAMF8), SELPLG (CD162), LTBR, LAT, GADS, SLP-76, PAG/Cbp, CD19a, CD83 리간드, 또는 그의 단편 또는 조합의 신호전달 도메인 (또는 다른 적합한 부분)을 포함하는 공동자극 도메인을 포함한다. 바람직한 공동자극 도메인이 하기 열거된다.
- [0056] 추가 실시양태에서, 본 발명은 키메라 항원 수용체 (CAR) 또는 T 세포 수용체 (TCR)를 코딩하는 단리된 폴리뉴클레오티드에 관한 것이며, 여기서 상기 CAR 또는 TCR은 CLL-1에 특이적으로 결합하는 항원 결합 분자를 포함하고, 여기서 항원 결합 분자는 서열식별번호: 24, 58, 80 및 102로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 가변 경쇄 (V_L) CDR3을 포함한다. 폴리뉴클레오티드는 활성화 도메인을 추가로 포함할 수 있다. 폴리뉴클레오티드는 공동자극 도메인을 추가로 포함할 수 있다.
- [0057] 다른 실시양태에서, 본 발명은 CLL-1에 특이적으로 결합하는 항원 결합 분자를 포함하는 키메라 항원 수용체 (CAR) 또는 T 세포 수용체 (TCR)를 코딩하는 단리된 폴리뉴클레오티드에 관한 것이며, 여기서 항원 결합 분자 중쇄는 CDR1 (서열식별번호: 17), CDR2 (서열식별번호: 18), 및 CDR3 (서열식별번호: 19)을 포함하고, 항원 결합 분자 경쇄는 CDR1 (서열식별번호: 22), CDR2 (서열식별번호: 23), 및 CDR3 (서열식별번호: 24)을 포함한다.
- [0058] 특정 실시양태에서, 본 발명은 상기 서열과 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99%, 또는 100% 동일한 단리된 폴리뉴클레오티드에 관한 것이다.

- [0059] 다른 실시양태에서, 본 발명은 CLL-1에 특이적으로 결합하는 항원 결합 분자를 포함하는 키메라 항원 수용체 (CAR) 또는 T 세포 수용체 (TCR)를 코딩하는 단리된 폴리뉴클레오티드에 관한 것이며, 여기서 항원 결합 분자 중쇄는 CDR1 (서열식별번호: 51), CDR2 (서열식별번호: 52), 및 CDR3 (서열식별번호: 53)을 포함하고, 항원 결합 분자 경쇄는 CDR1 (서열식별번호: 56), CDR2 (서열식별번호: 57), 및 CDR3 (서열식별번호: 58)을 포함한다.
- [0060] 특정 실시양태에서, 본 발명은 상기 서열과 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99%, 또는 100% 동일한 단리된 폴리뉴클레오티드에 관한 것이다.
- [0061] 다른 실시양태에서, 본 발명은 CLL-1에 특이적으로 결합하는 항원 결합 분자를 포함하는 키메라 항원 수용체 (CAR) 또는 T 세포 수용체 (TCR)를 코딩하는 단리된 폴리뉴클레오티드에 관한 것이며, 여기서 항원 결합 분자 중쇄는 CDR1 (서열식별번호: 73), CDR2 (서열식별번호: 74), 및 CDR3 (서열식별번호: 75)을 포함하고, 항원 결합 분자 경쇄는 CDR1 (서열식별번호: 78), CDR2 (서열식별번호: 79), 및 CDR3 (서열식별번호: 80)을 포함한다.
- [0062] 특정 실시양태에서, 본 발명은 상기 서열과 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99%, 또는 100% 동일한 단리된 폴리뉴클레오티드에 관한 것이다.
- [0063] 다른 실시양태에서, 본 발명은 CLL-1에 특이적으로 결합하는 항원 결합 분자를 포함하는 키메라 항원 수용체 (CAR) 또는 T 세포 수용체 (TCR)를 코딩하는 단리된 폴리뉴클레오티드에 관한 것이며, 여기서 항원 결합 분자 중쇄는 CDR1 (서열식별번호: 95), CDR2 (서열식별번호: 96), 및 CDR3 (서열식별번호: 97)을 포함하고, 항원 결합 분자 경쇄는 CDR1 (서열식별번호: 100), CDR2 (서열식별번호: 101), 및 CDR3 (서열식별번호: 102)을 포함한다.
- [0064] 특정 실시양태에서, 본 발명은 상기 서열과 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99%, 또는 100% 동일한 단리된 폴리뉴클레오티드에 관한 것이다.
- [0065] 추가 실시양태에서, 본 발명은 CLL-1에 특이적으로 결합하는 항원 결합 분자를 포함하는 키메라 항원 수용체 (CAR) 또는 T 세포 수용체 (TCR)를 코딩하는 단리된 폴리뉴클레오티드에 관한 것이며, 여기서 항원 결합 분자는 하기를 포함한다.
- [0066] (a) 아미노산 서열 $GX_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9$ (서열식별번호: 134)를 포함하고, 여기서 X_2 는 G, F, 또는 Y이고; X_3 은 S 또는 T이고; X_4 는 I, F, 또는 L이고; X_5 는 S 또는 T이고; X_6 은 존재하지 않거나 또는 S이고; X_7 은 존재하지 않거나 또는 G이고; X_8 은 존재하지 않거나 또는 E 또는 G이고; X_9 는 F, L, 또는 Y인 중쇄 가변 영역 (VH) 상보성 결정 영역 (CDR) 1;
- [0067] (b) 아미노산 서열 $X_1X_2X_3X_4X_5X_6$ (서열식별번호: 135)을 포함하고, 여기서 X_1 은 D, H, S, 또는 Y이고; X_2 는 H, P, 또는 Y이고; X_3 은 D, E, 또는 S이고; X_4 는 D 또는 G이고; X_5 는 G 또는 S이고; X_6 은 존재하지 않거나 또는 D 또는 E인 중쇄 가변 영역 (VH) 상보성 결정 영역 (CDR) 2;
- [0068] (c) 아미노산 서열 $X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}DY$ (서열식별번호: 136)를 포함하고, 여기서 X_1 은 E 또는 L이고; X_2 는 R, S, 또는 V이고; X_3 은 R 또는 Y이고; X_4 는 C, G, 또는 S이고; X_5 는 존재하지 않거나 또는 G 또는 I이고; X_6 은 존재하지 않거나 또는 G이고; X_7 은 존재하지 않거나 또는 D이고; X_8 은 존재하지 않거나 또는 C이고; X_9 는 존재하지 않거나 또는 W 또는 Y이고; X_{10} 은 존재하지 않거나 또는 P 또는 S이고; X_{11} 은 존재하지 않거나 또는 G 또는 Y이고; X_{12} 는 F 또는 R인 중쇄 가변 영역 (VH) 상보성 결정 영역 (CDR) 3;
- [0069] (d) 아미노산 서열 $X_1ASQX_5X_6X_7X_8X_9LX_{11}$ (서열식별번호: 137)을 포함하고, 여기서 X_1 은 Q 또는 R이고; X_5 는 D 또는 S이고; X_6 은 I 또는 V이고; X_7 은 N 또는 S이고; X_8 은 N 또는 S이고; X_9 는 F, L, 또는 Y이고; X_{11} 은 N 또는 T인 경쇄 가변 영역 (VL) CDR1;
- [0070] (e) 아미노산 서열 $X_1ASX_4X_5X_6X_7$ (서열식별번호: 138)을 포함하고, 여기서 X_1 은 D 또는 G이고; X_4 는 N, S, 또는 T이고; X_5 는 L 또는 R이고; X_6 은 A, E, 또는 K이고; X_7 은 S 또는 T인 경쇄 가변 영역 (VL) CDR2; 및/또는

[0071] (f) 아미노산 서열 QQX₃X₄X₅X₆PX₈T (서열식별번호: 139)를 포함하고, 여기서 X₃은 S 또는 Y이고; X₄는 D, G, 또는 Y이고; X₅는 N, S, 또는 T이고; X₆는 L, T, 또는 Y이고; X₈은 F 또는 I인 경쇄 가변 영역 (VL) CDR3.

[0072] 본 발명은 추가로, 본원에 제시된 바와 같은 적어도 1개의 가변 중쇄 CDR3 또는 가변 경쇄 CDR3 서열을 포함하는 CLL-1에 대한 항원 결합 분자에 관한 것이다. 본 발명은 추가로, 본원에 기재된 바와 같은 적어도 1개의 가변 중쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열을 포함하는 CLL-1에 대한 항원 결합 분자에 관한 것이다. 본 발명은 추가로, 본원에 기재된 바와 같은 적어도 1개의 가변 경쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열을 포함하는 CLL-1에 대한 항원 결합 분자에 관한 것이다. 본 발명은 추가로, 본원에 기재된 바와 같은 둘 다의 가변 중쇄 CDR1, CDR2, CDR3, 및 가변 경쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열을 포함하는 CLL-1에 대한 항원 결합 분자에 관한 것이다.

[0073] 본 발명은 추가로, 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에게 본 발명에 따른 항원 결합 분자, CAR, TCR, 폴리뉴클레오티드, 벡터, 세포, 또는 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 질환 또는 장애를 치료하는 방법에 관한 것이다. 치료하기 적합한 질환은 급성 골수성 백혈병 (AML), 만성 골수 백혈병 (CML), 만성 골수단핵구성 백혈병 (CMML), 소아 골수단핵구성 백혈병, 비정형 만성 골수성 백혈병, 급성 전골수구성 백혈병 (APL), 급성 단핵모구성 백혈병, 급성 적백혈병, 급성 거핵모구성 백혈병, 골수이형성 증후군 (MDS), 골수증식성 장애, 골수성 신생물, 골수성 육종), 모구성 형질세포양 수지상 세포 신생물 (BPDCN), 또는 그의 조합을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 추가의 질환은 염증성 및/또는 자가면역 질환 예컨대 류마티스 관절염, 건선, 알레르기, 천식, 크론병, IBD, IBS, 섬유근육통, 비만세포증, 및 복강 질환을 포함한다.

도면의 간단한 설명

- [0074] 도 1은 상이한 암 세포주에서의 CLL-1 발현을 보여준다.
- 도 2는 mRNA 전기천공 6시간 후 단백질 L에 의해 결정된 CLL-1 CAR 발현을 보여준다.
- 도 3은 mRNA 전기천공 24시간 후 상이한 CLL-1 CAR-T 세포 구축물로부터의 시토카인 방출 검정으로부터의 결과를 보여준다.
- 도 4는 mRNA 전기천공 24시간 후 상이한 CLL-1 CAR-T 세포 구축물의 세포용해 활성을 보여준다.
- 도 5는 mRNA 전기천공 24시간 후 상이한 CLL-1 CAR-T 세포 구축물의 세포용해 활성을 보여준다.
- 도 6은 형질도입 후 제12일에 단백질 L에 의해 결정된 CLL-1 CAR 발현을 보여준다.
- 도 7은 상이한 표적 세포주와의 공동-배양 16시간 후 CLL-1 CAR-T 세포로부터의 시토카인 방출 검정을 보여준다.
- 도 8은 상이한 표적 세포주와의 공동-배양 16시간 및 40시간 후 CLL-1 CAR-T 세포로부터의 세포용해 활성을 보여준다.
- 도 9a-9d는 본 발명의 CLL-1 항원 결합 분자의 서열 정렬을 제시한다. CDR은 박스로 표시된다.
- 도 10은 본 발명에 따른 CAR로 처리된 NSG 마우스에 대한 생물발광 결과를 제시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0075] 키메라 항원 수용체 (CAR 또는 CAR-T) 및 T 세포 수용체 (TCR)는 유전자 조작된 수용체라는 것이 인지될 것이다. 이들 조작된 수용체는 관련 기술분야에 공지된 기술에 따라 T 세포를 포함한 면역 세포 내로 용이하게 삽입될 수 있고, 그에 의해 발현될 수 있다. CAR에 의해, 단일 수용체는 특정 항원을 인식하고, 뿐만 아니라 그러한 항원에 결합되었을 때 면역 세포를 활성화하여 그러한 항원을 보유하는 세포를 공격 및 파괴시키도록 프로그래밍될 수 있다. 이들 항원이 종양 세포 상에 존재할 때, CAR을 발현하는 면역 세포는 종양 세포를 표적화하고 사멸시킬 수 있다.

[0076] CAR은, 표적화된 항원과 상호작용하는 항원 결합 분자를 혼입시킴으로써 그러한 항원 (예컨대 세포-표면 항원)에 결합하도록 조작될 수 있다. 바람직하게는, 항원 결합 분자는 그의 항체 단편, 보다 바람직하게는, 1개 이상의 단일쇄 항체 단편 ("scFv")이다. scFv는 함께 연결된 항체의 중쇄 및 경쇄의 가변 영역을 갖는 단일쇄 항체 단편이다. 미국 특허 번호 7,741,465, 및 6,319,494 뿐만 아니라 문헌 [Eshhar et al., Cancer Immunol Immunotherapy (1997) 45: 131-136]을 참조한다. scFv는 표적 항원과 특이적으로 상호작용하는 모 항체의 능력을 보유한다. scFv는 다른 CAR 성분과 함께 단일쇄의 일부로서 발현되도록 조작될 수 있기 때문에 키메라

항원 수용체에서 사용하기에 바람직하다. Id. 또한, 문헌 [Krause et al., J. Exp. Med., Volume 188, No. 4, 1998 (619-626); Finney et al., Journal of Immunology, 1998, 161: 2791-2797]을 참조한다. 항원 결합 분자는 전형적으로, 관심 항원을 인식하고 이에 결합할 수 있도록 CAR의 세포외 부분 내에 함유되는 것으로 인지될 것이다. 1종 초과와 관심 표적에 대한 특이성을 갖는 이중특이적 및 다중특이적 CAR이 본 발명의 범주 내에서 고려된다.

- [0077] 공동자극 도메인.
- [0078] 키메라 항원 수용체에는 그의 효력을 증가시키기 위해 공동자극 (신호전달) 도메인이 혼입될 수 있다. 미국 특허 번호 7,741,465, 및 6,319,494, 뿐만 아니라 문헌 [Krause et al. and Finney et al. (상기 문헌), Song et al., Blood 119:696-706 (2012); Kalos et al., Sci Transl. Med. 3:95 (2011); Porter et al., N. Engl. J. Med. 365:725-33 (2011), 및 Gross et al., Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 56:59-83 (2016)]을 참조한다. 예를 들어, CD28은 T-세포 상에서 자연 발견되는 공동자극 단백질이다. 다양한 공동자극 분자가 본원에 제시되지만, 추가의 공동자극 분자가 또한 본 발명의 범주 내에 포함된다는 것이 인지될 것이다.
- [0079] CD28의 완전 천연 아미노산 서열은 NCBI 참조 서열: NP_006130.1에 기재되어 있다. 완전 천연 CD28 핵산 서열은 NCBI 참조 서열: NM_006139.1에 기재되어 있다.
- [0080] 특정 CD28 도메인이 키메라 항원 수용체에 사용되어 왔다. 본 발명에 따르면, "CD28T"로 불리는 신규 CD28 세포외 (힌지) 구축물이 CAR 구축물에 사용될 때 예상외로 특정 이익을 제공한다는 것이 발견되었다. 이러한 구축물은 세포외 CD28 서열로부터의 다중 아미노산의 말단절단 (제거)에도 불구하고, CD28-함유 CAR의 특성을 (연장된 시점에) 보유하는 능력을 입증하였다. 이들 이익은 동등하거나 뛰어난 시토카인 생산, 동등하거나 뛰어난 세포용해 활성, 및/또는 동등하거나 뛰어난 CAR 발현 수준을 포함한다.
- [0081] 세포외 도메인, 및 CD28 막횡단 및 세포내 도메인을 포함하는 CD28T 분자의 뉴클레오티드 서열은 서열식별번호: 1에 제시된다:
- [0082] CTTGATAATGAAAAGTCAAACGGAACAATCATTACGTGAAGGGCAAGCACCTCTGTCGTCACCCCTTGTTCCCTGGTCCATCCAAGCCATTCTGGGTGTG GTCGTAGTGGGTGGAGTCTCGCTTGTACTCTCTGCTCGTCACCGTGGCTTTATAATCTTCTGGGTTAGATCCAAAAGAAGCCGCTGCTCCATAGCGAT TACATGAATATGACTCCACGCCCTGGCCCCACAAGGAAACTACCAGCCTTACGCACCACCTAGAGATTTGCTGCCTATCGGAGC
- [0083] 상응하는 아미노산 서열은 서열식별번호: 2에 제시된다:
- [0084] LDNEKSNGTI IHVKGKHLCPSPFPGPSKPFVWL VVVGVLACYSLLVTVAFI IFWVRSK RSRLHSDYM NMTPRRPGPT RKHYQPYAPP RDFAAYS
- [0085] CD28T의 세포외 부분의 뉴클레오티드 서열은 서열식별번호: 3에 제시된다:
- [0086] CTTGATAATGAAAAGTCAAACGGAACAATCATTACGTGAAGGGCAAGCACCTCTGTCGTCACCCCTTGTTCCCTGGTCCATCCAAGCCA
- [0087] CD28T 세포외 도메인의 상응하는 아미노산 서열은 서열식별번호: 4에 제시된다: LDNEKSNGTI IHVKGKHLCP SPLFPGPSK
- [0088] CD28 막횡단 도메인의 뉴클레오티드 서열은 서열식별번호: 5에 제시된다:
- [0089] TTCTGGGTGTTGGTCGTAGTGGTGGAGTCTCGCTGTTACTCTCTGCTCGTCACCGTGGCTTTATAATCTTCTGGGTT
- [0090] CD28 막횡단 도메인의 아미노산 서열은 서열식별번호: 6에 제시된다:
- [0091] FWLVVVGVLACYSLLVTVAFI IFWV
- [0092] CD28 세포내 신호전달 도메인의 뉴클레오티드 서열은 서열식별번호: 7에 제시된다:
- [0093] AGATCCAAAAGAAGCCGCTGCTCCATAGCGATTACATGAATATGACTCCACGCCCTGGCCCCACAAGGAAACTACCAGCCTTACGCACCACCTAGA GATTCGCTGCCTATCGGAGC
- [0094] CD28 세포내 신호전달 도메인의 아미노산 서열은 서열식별번호: 8에 제시된다:
- [0095] RSKRSRLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPDFAAYS
- [0096] 본 발명에 사용하기에 적합한 추가의 CD28 서열은 서열식별번호: 11에 제시된 CD28 뉴클레오티드 서열을 포함한다:
- [0097] ATTGAGGTGATGTATCCACCGCCTTACCTGGATAACGAAAAGAGTAACGGTACCATCATTACGTGAAAGGTAACACCTGTGTCCTTCTCCCTCTCCCC

GGGCCATCAAAGCCC

[0098] 상응하는 아미노산 서열은 서열식별번호: 12에 제시된다:

[0099] IEVMYPPPYLDNEKSNGTI IHVKGKHLCPSPFLPGSPKP

[0100] 본 발명은 서열식별번호: 1 또는 서열식별번호: 3의 적어도 1개의 단리된 핵산 서열을 포함하는 항원 결합 분자, CAR, TCR 등에 관한 것임이 인지될 것이다. 추가로 본 발명은 세포의 부분이 서열식별번호: 1 또는 서열식별번호: 3의 적어도 1개의 단리된 핵산 서열로 이루어진 것인 항원 결합 분자, CAR, TCR 등에 관한 것임이 인지될 것이다. 추가적으로, 본 발명은 세포의 부분이 서열식별번호: 1 또는 서열식별번호: 3의 적어도 1개의 단리된 핵산 서열로 본질적으로 이루어진 것인 항원 결합 분자, CAR, TCR 등에 관한 것임이 인지될 것이다.

[0101] 본 발명은 서열식별번호: 2 또는 서열식별번호: 4의 적어도 1개의 아미노산 서열을 포함하는 항원 결합 분자, CAR, TCR 등에 관한 것임이 인지될 것이다. 추가로 본 발명은 세포의 부분이 서열식별번호: 2 또는 서열식별번호: 4의 적어도 1개의 아미노산 서열로 이루어진 것인 항원 결합 분자, CAR, TCR 등에 관한 것임이 인지될 것이다. 또한, 본 발명은 세포의 부분이 서열식별번호: 2 또는 서열식별번호: 4의 적어도 1개의 아미노산 서열로 본질적으로 이루어진 것인 항원 결합 분자, CAR, TCR 등에 관한 것임이 인지될 것이다.

[0102] 세포의 및/또는 막횡단 도메인의 또 다른 적합한 공급원은 CD8의 일부 또는 모두로부터 유래될 수 있다 (또는 그에 상응할 수 있다). 적합한 CD8 세포의 및 막횡단 도메인의 뉴클레오티드 서열은 서열식별번호: 13에 제시된다:

[0103] GCTGCAGCATTGAGCAACTCAATAATGTATTTTAGTCACTTTGTACCAGTGTCTTGCCGGCTAAGCCTACTACCACACCCGCTCCACGGCCACCTACCCCA
GCTCCTACCATCGCTTCACAGCCTCTGTCCCTGCGCCAGAGGCTTGCCACCGCCGCGAGGGGCGTGTTCATACCAGAGGACTGGATTTCGCCTGCGAT
ATCTATATCTGGGCACCCCTGGCCGAACTGCGGCGTACTCTCTGTGTCCCTGGTCATCAGCTCTATTGTAATCACAGGAAC

[0104] 상응하는 아미노산 서열은 서열식별번호: 14에 제시된다:

[0105] AAALSNSIMYFSHFVFPVFLPAKPTTTPAPRPPTPAPT IASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCNHRN

[0106] 본 발명의 범주 내의 적합한 공동자극 도메인은 예를 들어 CD28, CD28T, OX40, 4-1BB/CD137, CD2, CD3 (알파, 베타, 델타, 엡실론, 감마, 제타), CD4, CD5, CD7, CD9, CD16, CD22, CD27, CD30, CD33, CD37, CD40, CD45, CD64, CD80, CD86, CD134, CD137, CD154, PD-1, ICOS, 림프구 기능-연관 항원-1 (LFA-1 (CD11a/CD18), CD247, CD276 (B7-H3), LIGHT (종양 괴사 인자 슈퍼패밀리 구성원 14; TNFSF14), NKG2C, Ig 알파 (CD79a), DAP-10, Fc 감마 수용체, MHC 부류 I 분자, TNF, TNFr, 인테그린, 신호전달 림프구성 활성화 분자, BTLA, 톨 리간드 수용체, ICAM-1, B7-H3, CDS, ICAM-1, GITR, BAFRR, LIGHT, HVEM (LIGHTR), KIRDS2, SLAMF7, NKp80 (KLRF1), NKp44, NKp30, NKp46, CD19, CD4, CD8알파, CD8베타, IL-2R 베타, IL-2R 감마, IL-7R 알파, ITGA4, VLA1, CD49a, ITGA4, IA4, CD49D, ITGA6, VLA-6, CD49f, ITGAD, CD11d, ITGAE, CD103, ITGAL, CD11a, LFA-1, ITGAM, CD11b, ITGAX, CD11c, ITGB1, CD29, ITGB2, CD18, LFA-1, ITGB7, NKG2D, TNFR2, TRANCE/RANKL, DNAM1 (CD226), SLAMF4 (CD244, 2B4), CD84, CD96 (Tactile), CEACAM1, CRTAM, Ly9 (CD229), CD160 (BY55), PSGL1, CD100 (SEMA4D), CD69, SLAMF6 (NTB-A, Ly108), SLAM (SLAMF1, CD150, IPO-3), BLAME (SLAMF8), SELPLG (CD162), LTBR, LAT, GADS, SLP-76, PAG/Cbp, CD19a, CD83 리간드, 또는 그의 단편 또는 조합으로부터 유래될 수 있다 (또는 그에 상응할 수 있다)는 것이 인지될 것이다. 상기 열거되지 않은 추가의 공동자극 분자, 또는 그의 단편이 본 발명의 범주 내에 있다는 것이 인지될 것이다.

[0107] 활성화 도메인.

[0108] CD3은 천연 T 세포 상의 T 세포 수용체의 요소이고, CAR의 중요한 세포내 활성화 요소인 것으로 제시되어 왔다. 바람직한 실시양태에서, CD3은 CD3 제타이고, 그의 뉴클레오티드 서열은 서열식별번호: 9에 제시된다:

[0109] AGGGTGAAGTTTTCCAGATCTGCAGATGCACCAGCGTATCAGCAGGGCCAGAACCAACTGTATAACGAGCTCAACCTGGGACGCAGGGAAGAGTATGACGTT
TTGGACAAGCGCAGAGGACGGGACCCCTGAGATGGGTGGCAAACCAAGACGAAAAACCCAGGAGGGTCTCTATAATGAGCTGCAGAAGGATAAGATGGCT
GAAGCCTATTCTGAAATAGGCATGAAAGGAGAGCGGAGAAGGGGAAAAGGGCAGCAGGTTTGTACCAGGACTCAGCACTGCTACGAAGGATACTTATGAC
GCTCTCCACATGCAAGCCCTGCCACCTAGG

[0110] 세포내 CD3 제타의 상응하는 아미노산은 서열식별번호: 10에 제시된다:

[0111] RVKFSRSADAPAYQQGNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPR
RKNPQEGLYNELQDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGDGLYQGLSTATKDTYDALHMQUALPPR

- [0112] 세포와 관련한 도메인 배향
- [0113] 구조적으로, 본원에 기재된 도메인은 면역 또는 다른 세포와 관련한 위치에 상응한다는 것이 인지될 것이다. 따라서 이들 도메인은 (i) "힌지" 또는 세포외 (EC) 도메인, (ii) 막횡단 (TM) 도메인, 및/또는 (iii) 세포내/세포질 도메인 (IC)의 일부일 수 있다. 세포내 성분은 빈번하게, 부분적으로 활성화 도메인 예컨대 CD3 패밀리의 구성원의 부분, 바람직하게는 CD3 제타를 포함한다. 이러한 도메인은, 항원 결합 분자의 그의 표적에의 결합 시, T 세포를 활성화할 수 있다. 세포내 도메인은 전형적으로 본원에 기재된 바와 같은 1개 이상의 공동자극 분자를 추가로 포함한다는 것이 인지될 것이다.
- [0114] 본원에 사용된 "활성화" 또는 "자극"은 활성화 분자와 그의 동족 리간드의 결합에 의해 유도되는 1차 반응을 지칭하고, 여기서 결합은 신호 전달 사건을 매개한다.
- [0115] "활성화 분자" 또는 "자극 분자"는 항원 제시 세포 상에 존재하는 동족 자극 리간드와 특이적으로 결합하는 T 세포 상의 분자, 예를 들어, TCR/CD3 복합체를 지칭한다. 적합한 활성화 분자는 본원에 기재되어 있다.
- [0116] 본원에 사용된 "공동자극 분자"는 증식, 활성화, 분화 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는 T 세포 반응을 매개하는 신호를 제공하는 분자를 지칭한다. 공동자극 분자는 본원에 기재된 바와 같은 활성화 분자에 의해 제공되는 1차 신호에 더하여 신호를 제공할 수 있다.
- [0117] 적합한 공동자극 분자는 CD28, CD28T, OX40, 4-1BB/CD137, CD2, CD3 (알파, 베타, 델타, 엡실론, 감마, 제타), CD4, CD5, CD7, CD9, CD16, CD22, CD27, CD30, CD33, CD37, CD40, CD45, CD64, CD80, CD86, CD134, CD137, CD154, PD-1, ICOS, 림프구 기능-연관 항원-1 (LFA-1 (CD11a/CD18), CD247, CD276 (B7-H3), LIGHT (중양 괴사 인자 슈퍼패밀리 구성원 14; TNFSF14), NKG2C, Ig 알파 (CD79a), DAP-10, Fc 감마 수용체, MHC 부류 I 분자, TNF, TNFr, 인테그린, 신호전달 림프구성 활성화 분자, BTLA, 툴 리간드 수용체, ICAM-1, B7-H3, CDS, ICAM-1, GITR, BAFR, LIGHT, HVEM (LIGHTR), KIRDS2, SLAMF7, NKp80 (KLRF1), NKp44, NKp30, NKp46, CD19, CD4, CD8 알파, CD8베타, IL2R 베타, IL2R 감마, IL7R 알파, ITGA4, VLA1, CD49a, ITGA4, IA4, CD49D, ITGA6, VLA-6, CD49f, ITGAD, CD11d, ITGAE, CD103, ITGAL, CD11a, LFA-1, ITGAM, CD11b, ITGAX, CD11c, ITGB1, CD29, ITGB2, CD18, LFA-1, ITGB7, NKG2D, TNFR2, TRANCE/RANKL, DNAM1 (CD226), SLAMF4 (CD244, 2B4), CD84, CD96 (Tactile), CEACAM1, CRTAM, Ly9 (CD229), CD160 (BY55), PSGL1, CD100 (SEMA4D), CD69, SLAMF6 (NTB-A, Ly108), SLAM (SLAMF1, CD150, IPO-3), BLAME (SLAMF8), SELPLG (CD162), LTBR, LAT, GADS, SLP-76, PAG/Cbp, CD19a, CD83 리간드, 또는 그의 단편 또는 조합의 모두 또는 일부를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 힌지 영역은 이뮤노글로불린 패밀리의 구성원의 일부 또는 모두, 예컨대 IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA, IgD, IgE, IgM, 또는 그의 단편을 함유할 수 있다는 것이 인지될 것이다.
- [0118] 일부 실시양태에서, 세포외 도메인은 항원 결합 분자와 막횡단 도메인 사이에 위치한다.
- [0119] 본 발명에 따른 예시적인 CAR 구축물이 표 1에 제시된다.

[0120] 표 1

구축물 명칭	scFv	힌지 도메인	활성화 도메인
24C1 CD28T	24C1	CD28T	CD3 제타
24C1 CD28	24C1	CD28	CD3 제타
24C1 CD8	24C1	CD8	CD3 제타
24C8 CD28T	24C8	CD28T	CD3 제타
24C8 CD28	24C8	CD28	CD3 제타
24C8 CD8	24C8	CD8	CD3 제타
20C5.1 CD28T	20C5.1	CD28T	CD3 제타
20C5.1 CD28	20C5.1	CD28	CD3 제타
20C5.1 CD8	20C5.1	CD8	CD3 제타
20C5.2 CD28T	20C5.2	CD28T	CD3 제타
20C5.2 CD28	20C5.2	CD28	CD3 제타
20C5.2 CD8	20C5.2	CD8	CD3 제타

[0121]

[0122]

주목되는 바와 같이, 본 발명의 조작된 T 세포는 항원 결합 분자 (예컨대 scFv), 세포의 도메인 ("힌지" 도메인을 포함할 수 있음), 막횡단 도메인, 및 세포내 도메인을 포함한다. 세포내 도메인은 적어도 부분적으로, 바람직하게는 CD3 패밀리를 구성원 예컨대 CD3 제타, CD3 엡실론, CD3 감마 또는 그의 부분으로 구성된, 활성화 도메인을 포함할 수 있다.

[0123]

추가로 항원 결합 분자 (예를 들어, 1개 이상의 scFv)는 그의 표적 또는 표적들을 인식하고 그에 결합할 수 있도록, 분자/구축물의 세포의 부분에 위치하도록 조작된다는 것이 인지될 것이다.

[0124]

세포의 도메인. 본 발명에 특히 유용한 세포의 도메인은 CD28, OX-40, 4-1BB/CD137, CD2, CD7, CD27, CD30, CD40, 프로그래밍된 사멸-1 (PD-1), 유도성 T 세포 공동자극자 (ICOS), 림프구 기능-연관 항원-1 (LFA-1, CD11a/CD18), CD3 감마, CD3 델타, CD3 엡실론, CD247, CD276 (B7-H3), LIGHT, (TNFSF14), NKG2C, Ig 알파 (CD79a), DAP-10, Fc 감마 수용체, MHC 부류 1 분자, TNF 수용체 단백질, 이뮤노글로불린 단백질, 시토카인 수용체, 인테그린, 신호전달 림프구성 활성화 분자 (SLAM 단백질), 활성화 NK 세포 수용체, BTLA, 톨 리간드 수용체, ICAM-1, B7-H3, CDS, ICAM-1, GITR, BAFFR, LIGHT, HVEM (LIGHTR), KIRDS2, SLAMF7, Nkp80 (KLRF1), Nkp44, Nkp30, Nkp46, CD19, CD4, CD8알파, CD8베타, IL-2R 베타, IL-2R 감마, IL-7R 알파, ITGA4, VLA1, CD49a, ITGA4, IA4, CD49D, ITGA6, VLA-6, CD49f, ITGAD, CD11d, ITGAE, CD103, ITGAL, CD11a, LFA-1, ITGAM, CD11b, ITGAX, CD11c, ITGB1, CD29, ITGB2, CD18, LFA-1, ITGB7, NKG2D, TNFR2, TRANCE/RANKL, DNAM1 (CD226), SLAMF4 (CD244, 2B4), CD84, CD96 (Tactile), CEACAM1, CRTAM, Ly9 (CD229), CD160 (BY55), PSGL1, CD100 (SEMA4D), CD69, SLAMF6 (NTB-A, Ly108), SLAM (SLAMF1, CD150, IPO-3), BLAME (SLAMF8), SELPLG (CD162), LTBR, LAT, GADS, SLP-76, PAG/Cbp, CD19a, CD83과 특이적으로 결합하는 리간드, 또는 그의 임의의 조합의 모두 또는 일부로부터 유래될 수 있다 (또는 그를 포함할 수 있다). 세포의 도메인은 천연 또는 합성 공급원으로부터 유래될 수 있다.

[0125]

세포의 도메인은 종종, 때때로 "스페이서" 영역으로 지칭되는, 힌지 부분을 포함한다. 본원에 기재된 분자의 부분 또는 유도체를 포함한 다양한 힌지가 본 발명에 따라 사용될 수 있다.

[0126]

특정 실시양태에서, 힌지 영역은 본원에 제시된 세포의 도메인 아미노산 서열과 적어도 약 75%, 적어도 약 80%,

적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0127] 특정 실시양태에서, 힌지 영역은 본원에 제시된 세포의 뉴클레오티드 아미노산 서열과 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0128] 막횡단 도메인.

[0129] CAR은 CAR의 세포외 도메인에 융합된 막횡단 도메인을 갖도록 설계될 수 있다. 이는 CAR의 세포내 도메인에 유사하게 융합될 수 있다. 일부 경우에, 막횡단 도메인은 이러한 도메인이 동일한 또는 상이한 표면 막 단백질의 막횡단 도메인에 결합하는 것을 피하게 하여 수용체 복합체의 다른 구성원과의 상호작용을 최소화하기 위해 선택되거나 또는 아미노산 치환에 의해 변형될 수 있다. 막횡단 도메인은 천연 또는 합성 공급원으로부터 유래될 수 있다. 공급원이 천연인 경우에, 도메인은 임의의 막-결합 또는 막횡단 단백질로부터 유래될 수 있다. 본 발명에 특히 유용한 막횡단 영역은 CD28, CD28T, OX-40, 4-1BB/CD137, CD2, CD7, CD27, CD30, CD40, 프로그램화된 사멸-1 (PD-1), 유도성 T 세포 공동자극자 (ICOS), 림프구 기능-연관 항원-1 (LFA-1, CD11a/CD18), CD3 감마, CD3 델타, CD3 엡실론, CD247, CD276 (B7-H3), LIGHT, (TNFSF14), NKG2C, Ig 알파 (CD79a), DAP-10, Fc 감마 수용체, MHC 부류 1 분자, TNF 수용체 단백질, 이뮤노글로불린 단백질, 시토카인 수용체, 인테그린, 신호전달 림프구성 활성화 분자 (SLAM 단백질), 활성화 NK 세포 수용체, BTLA, 툴 리간드 수용체, ICAM-1, B7-H3, CDS, ICAM-1, GITR, BAFFR, LIGHT, HVEM (LIGHTR), KIRDS2, SLAMF7, NKp80 (KLRF1), NKp44, NKp30, NKp46, CD19, CD4, CD8알파, CD8베타, IL-2R 베타, IL-2R 감마, IL-7R 알파, ITGA4, VLA1, CD49a, ITGA4, IA4, CD49D, ITGA6, VLA-6, CD49f, ITGAD, CD11d, ITGAE, CD103, ITGAL, CD11a, LFA-1, ITGAM, CD11b, ITGAX, CD11c, ITGB1, CD29, ITGB2, CD18, LFA-1, ITGB7, NKG2D, TNFR2, TRANCE/RANKL, DNAM1 (CD226), SLAMF4 (CD244, 2B4), CD84, CD96 (Tactile), CEACAM1, CRTAM, Ly9 (CD229), CD160 (BY55), PSGL1, CD100 (SEMA4D), CD69, SLAMF6 (NTB-A, Ly108), SLAM (SLAMF1, CD150, IPO-3), BLAME (SLAMF8), SELPLG (CD162), LTBR, LAT, GADS, SLP-76, PAG/Cbp, CD19a, CD83과 특이적으로 결합하는 리간드, 또는 그의 임의의 조합으로부터 유래될 수 있다 (또는 그를 포함하거나, 또는 그에 상응할 수 있다).

[0130] 임의로, 짧은 링커가 CAR의 임의의 또는 일부 세포외, 막횡단, 및 세포내 도메인 사이에 연결을 형성할 수 있다.

[0131] 다른 실시양태에서, 본 발명의 CAR의 막횡단 도메인은 CD8 막횡단 도메인이다. 한 실시양태에서, CD8 막횡단 도메인은 서열식별번호: 13의 핵산 서열의 막횡단 부분을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, CD8 막횡단 도메인은 서열식별번호: 14 내에 함유된 막횡단 아미노산 서열을 코딩하는 핵산 서열을 포함한다.

[0132] 특정 실시양태에서, 본 발명의 CAR의 막횡단 도메인은 CD28 막횡단 도메인이다. 한 실시양태에서, CD28 막횡단 도메인은 서열식별번호: 5의 핵산 서열을 포함한다. 한 실시양태에서, CD28 막횡단 도메인은 서열식별번호: 6의 아미노산 서열을 코딩하는 핵산 서열을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, CD28 막횡단 도메인은 서열식별번호: 6의 아미노산 서열을 포함한다.

[0133] 세포내 (세포질) 도메인. 본 발명의 조작된 T 세포의 세포내 (세포질) 도메인은 면역 세포의 정상 이펙터 기능 중 적어도 1종의 활성화를 제공할 수 있다. T 세포의 이펙터 기능은, 예를 들어, 시토카인의 분비를 포함한 세포용해 활성 또는 헬퍼 활성을 지칭할 수 있다.

[0134] 적합한 세포내 분자는 CD28, CD28T, OX-40, 4-1BB/CD137, CD2, CD7, CD27, CD30, CD40, 프로그램화된 사멸-1 (PD-1), 유도성 T 세포 공동자극자 (ICOS), 림프구 기능-연관 항원-1 (LFA-1, CD11a/CD18), CD3 감마, CD3 델타, CD3 엡실론, CD247, CD276 (B7-H3), LIGHT, (TNFSF14), NKG2C, Ig 알파 (CD79a), DAP-10, Fc 감마 수용체, MHC 부류 1 분자, TNF 수용체 단백질, 이뮤노글로불린 단백질, 시토카인 수용체, 인테그린, 신호전달 림프구성 활성화 분자 (SLAM 단백질), 활성화 NK 세포 수용체, BTLA, 툴 리간드 수용체, ICAM-1, B7-H3, CDS, ICAM-1, GITR, BAFFR, LIGHT, HVEM (LIGHTR), KIRDS2, SLAMF7, NKp80 (KLRF1), NKp44, NKp30, NKp46, CD19, CD4, CD8 알파, CD8베타, IL-2R 베타, IL-2R 감마, IL-7R 알파, ITGA4, VLA1, CD49a, ITGA4, IA4, CD49D, ITGA6, VLA-6, CD49f, ITGAD, CD11d, ITGAE, CD103, ITGAL, CD11a, LFA-1, ITGAM, CD11b, ITGAX, CD11c, ITGB1, CD29, ITGB2, CD18, LFA-1, ITGB7, NKG2D, TNFR2, TRANCE/RANKL, DNAM1 (CD226), SLAMF4 (CD244, 2B4), CD84, CD96 (Tactile), CEACAM1, CRTAM, Ly9 (CD229), CD160 (BY55), PSGL1, CD100 (SEMA4D), CD69, SLAMF6 (NTB-A, Ly108), SLAM (SLAMF1, CD150, IPO-3), BLAME (SLAMF8), SELPLG (CD162), LTBR, LAT, GADS, SLP-76, PAG/Cbp,

CD19a, CD83과 특이적으로 결합하는 리간드, 또는 그의 임의의 조합으로부터 유래된 (또는 그에 상응하는) 신호 전달 도메인을 포함하나 (즉 함유하나), 이에 제한되지는 않는다는 것이 인지될 것이다.

- [0135] 바람직한 실시양태에서, CAR의 세포내/세포질 도메인은 CD3 제타 도메인을 그 자체로, 또는 본 발명의 CAR과 관련하여 유용한 임의의 다른 목적하는 세포내 도메인(들)과 조합하여 포함하도록 설계될 수 있다. 예를 들어, CAR의 세포내 도메인은 CD3 제타쇄 부분 및 공동자극 신호전달 분자의 부분을 포함할 수 있다. 본 발명의 CAR의 세포내 신호전달 부분 내의 세포내 신호전달 서열은 서로 무작위로 또는 명시된 순서로 연결될 수 있다.
- [0136] 또 다른 바람직한 실시양태에서, 세포내 도메인은 CD3 제타의 활성화 도메인 및 CD28의 신호전달 도메인을 포함하도록 설계된다. 또 다른 실시양태에서, 세포내 도메인은 CD3 제타의 활성화 도메인 및 4-1BB의 신호전달 도메인을 포함하도록 설계된다. 또 다른 실시양태에서, CAR의 세포내 도메인은 CD28 및 CD3 제타의 부분을 포함하도록 설계되고, 여기서 세포내 CD28은 서열식별번호: 7에 제시된 핵산 서열 및 서열식별번호: 8에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. CD3 제타 핵산 서열은 서열식별번호: 9에 제시되고, 아미노산 서열은 서열식별번호: 8에 제시된다.
- [0137] 본 발명에 따른 CAR의 하나의 바람직한 배향은 항원 결합 분자 (예컨대 scFv)를 세포외 및/또는 힌지 도메인, 공동자극 도메인, 및 활성화 도메인과 탠덤으로 포함하는 것이라는 것이 인지될 것이다. 다중 도메인이 탠덤으로 사용될 수 있다는 것이 추가로 인지될 것이다.
- [0138] 일부 실시양태에서, 항원 결합 분자, 적어도 1개의 공동자극 분자, 및 활성화 도메인을 코딩하는 제1 폴리뉴클레오티드에 작동가능하게 연결된 프로모터를 포함하는 단리된 핵산이 제공된다. 일부 실시양태에서, 핵산 구축물은 바이러스 벡터 내에 함유된다. 일부 실시양태에서, 바이러스 벡터는 레트로바이러스 벡터, 무린 백혈병 바이러스 벡터, SFG 벡터, 아데노바이러스 벡터, 렌티바이러스 벡터, 아데노-연관 바이러스 (AAV) 벡터, 포진 바이러스 벡터, 및 백시니아 바이러스 벡터로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 핵산은 플라스미드 내에 함유된다.
- [0139] 일부 실시양태에서, 조작된 면역 세포는 T 세포, 종양 침윤 림프구 (TIL), NK 세포, TCR-발현 세포, 수지상 세포, 또는 NK-T 세포이다. 일부 실시양태에서, 세포는 말초 혈액으로부터 수득되거나 제조된다. 일부 실시양태에서, 세포는 말초 혈액 단핵 세포 (PBMC)로부터 수득되거나 제조된다. 일부 실시양태에서, 세포는 골수로부터 수득되거나 제조된다. 일부 실시양태에서, 세포는 체대 혈액으로부터 수득되거나 제조된다. 일부 실시양태에서, 세포는 인간 세포이다. 일부 실시양태에서, 세포는 전기천공, 초음파천공, 바이오리스팅 (예를 들어, 유전자 총), 지질 형질감염, 중합체 형질감염, 나노입자 또는 폴리플렉스로 이루어진 군으로부터 선택된 방법을 사용하여 핵산 벡터에 의해 형질감염 또는 형질도입된다.
- [0140] 일부 실시양태에서, 본 출원의 핵산을 포함하는 조작된 면역 세포에서 키메라 항원 수용체가 발현된다. 본 출원의 이들 키메라 항원 수용체는, 일부 실시양태에서, (i) 항원 결합 분자 (예컨대 scFv), (ii) 막횡단 영역, 및 (iii) T 세포 활성화 분자 또는 영역을 포함할 수 있다.
- [0141] 추가로, 측면이 언어 "포함하는"을 사용하여 본원에 기재된 경우에, "로 이루어진" 및/또는 "로 본질적으로 이루어진"과 관련하여 기재된 다른 유사한 측면이 또한 제공되는 것으로 이해된다.
- [0142] 추가적으로, 용어 "약" 또는 "본질적으로 포함하는"은 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 결정된 바와 같은 특정한 값 또는 조성에 대한 허용 오차 범위 내의 값 또는 조성을 지칭하며, 이는 부분적으로 값 또는 조성 측정 또는 결정되는 방법, 즉 측정 시스템의 한계에 좌우될 것이다. 예를 들어, "약" 또는 "본질적으로 포함하는"은 관련 기술분야에서의 실시예에 따라 1 또는 1 초과의 표준 편차 내에 있음을 의미할 수 있다. 대안적으로, "약" 또는 "본질적으로 포함하는"은 최대 10%의 범위 (즉, $\pm 10\%$)를 의미할 수 있다. 예를 들어, 약 3 mg은 2.7 mg 및 3.3 mg 사이의 임의의 수를 포함할 수 있다 (10%의 경우). 또한, 특히 생물학적 시스템 또는 프로세스와 관련하여, 상기 용어는 값의 최대 한 자릿수 또는 최대 5-배를 의미할 수 있다. 특정한 값 또는 조성은 본 출원 및 청구범위에서 제공되는 경우에, 달리 언급되지 않는 한, "약" 또는 "본질적으로 포함하는"의 의미는 그러한 특정한 값 또는 조성에 대한 허용 오차 범위 내에 있는 것으로 가정되어야 한다.
- [0143] 항원 결합 분자
- [0144] 항원 결합 분자는 본 발명의 범주 내에 포함된다. 본원에 사용된 "항원 결합 분자"는 명시된 표적 항원에 결합하는 임의의 단백질을 의미한다. 본 출원에서, 명시된 표적 항원은 CLL-1 단백질 또는 그의 단편이다. 항원 결합 분자는 항체 및 그의 결합 부분, 예컨대 면역학적으로 기능성인 단편을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 펩티다이드 (즉, 펩티드 결합 도메인을 포함하는 Fc 융합체 분자)는 적합한 항원 결합 분자의 또 다른

예이다.

- [0145] 특정 실시양태에서, 본 발명은 하기를 포함하는 항원 결합 분자에 관한 것이다:
- [0146] (a) 아미노산 서열 $GX_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9$ (서열식별번호: 134)를 포함하고, 여기서 X_2 는 G, F, 또는 Y이고; X_3 은 S 또는 T이고; X_4 는 I, F, 또는 L이고; X_5 는 S 또는 T이고; X_6 은 존재하지 않거나 또는 S이고; X_7 은 존재하지 않거나 또는 G이고; X_8 은 존재하지 않거나 또는 E 또는 G이고; X_9 는 F, L, 또는 Y인 중쇄 가변 영역 (VH) 상보성 결정 영역 (CDR) 1;
- [0147] (b) 아미노산 서열 $X_1X_2X_3X_4X_5X_6$ (서열식별번호: 135)을 포함하고, 여기서 X_1 은 D, H, S, 또는 Y이고; X_2 는 H, P, 또는 Y이고; X_3 은 D, E, 또는 S이고; X_4 는 D 또는 G이고; X_5 는 G 또는 S이고; X_6 은 존재하지 않거나 또는 D 또는 E인 중쇄 가변 영역 (VH) 상보성 결정 영역 (CDR) 2;
- [0148] (c) 아미노산 서열 $X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}DY$ (서열식별번호: 136)를 포함하고, 여기서 X_1 은 E 또는 L이고; X_2 는 R, S, 또는 V이고; X_3 은 R 또는 Y이고; X_4 는 C, G, 또는 S이고; X_5 는 존재하지 않거나 또는 G 또는 I이고; X_6 은 존재하지 않거나 또는 G이고; X_7 은 존재하지 않거나 또는 D이고; X_8 은 존재하지 않거나 또는 C이고; X_9 는 존재하지 않거나 또는 W 또는 Y이고; X_{10} 은 존재하지 않거나 또는 P 또는 S이고; X_{11} 은 존재하지 않거나 또는 G 또는 Y이고; X_{12} 는 F 또는 R인 중쇄 가변 영역 (VH) 상보성 결정 영역 (CDR) 3;
- [0149] (d) 아미노산 서열 $X_1ASQX_5X_6X_7X_8X_9LX_{11}$ (서열식별번호: 137)을 포함하고, 여기서 X_1 은 Q 또는 R이고; X_5 는 D 또는 S이고; X_6 은 I 또는 V이고; X_7 은 N 또는 S이고; X_8 은 N 또는 S이고; X_9 는 F, L, 또는 Y이고; X_{11} 은 N 또는 T인 경쇄 가변 영역 (VL) CDR1;
- [0150] (e) 아미노산 서열 $X_1ASX_4X_5X_6X_7$ (서열식별번호: 138)을 포함하고, 여기서 X_1 은 D 또는 G이고; X_4 는 N, S, 또는 T이고; X_5 는 L 또는 R이고; X_6 은 A, E, 또는 K이고; X_7 은 S 또는 T인 경쇄 가변 영역 (VL) CDR2; 및/또는
- [0151] (f) 아미노산 서열 $QQX_3X_4X_5X_6PX_8T$ (서열식별번호: 139)를 포함하고, 여기서 X_3 은 S 또는 Y이고; X_4 는 D, G, 또는 Y이고; X_5 는 N, S, 또는 T이고; X_6 은 L, T, 또는 Y이고; X_8 은 F 또는 I인 경쇄 가변 영역 (VL) CDR3.
- [0152] 일부 실시양태에서, 본 발명은 (a) 서열식별번호: 17, 51, 73, 95, 5, 및 97로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 가변 중쇄 CDR1; (b) 서열식별번호: 18, 52, 74, 96으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 가변 중쇄 CDR2; (c) 서열식별번호: 19, 53, 75, 및 97로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 가변 중쇄 CDR3; (d) 서열식별번호: 22, 56, 78, 및 100으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 가변 경쇄 CDR1; (e) 서열식별번호: 23, 57, 79, 및 101로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 가변 경쇄 CDR2; (f) 서열식별번호: 24, 58, 80, 및 102로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 가변 경쇄 CDR3 중 적어도 1개를 포함하는 항원 결합 분자에 관한 것이다.
- [0153] 다른 실시양태에서, 본 발명은 (a) 서열식별번호: 16의 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역 및 서열식별번호: 21의 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역; (b) 서열식별번호: 50의 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역 및 서열식별번호: 55의 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역; (c) 서열식별번호: 72의 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역 및 서열식별번호: 77의 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역; (d) 서열식별번호: 94의 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역 및 서열식별번호: 99의 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역 중 적어도 1개를 포함하는 항원 결합 분자 (및 이들 분자를 포함하는 키메라 항원 수용체)에 관한 것이며; 여기서 VH 및 VL 영역 또는 영역은 적어도 1개의 링커에 의해 연결된다. 다른 실시양태에서, 본 발명은 항원 결합 분자 (및 이들 분자를 포함하는 키메라 항원 수용체)에 관한 것이며, 여기서 링커는 서열식별번호: 130 및 서열식별번호: 132 중 적어도 1개를 포함한다.
- [0154] 추가 실시양태에서, 본 발명은 서열식별번호: 24, 58, 80 및 102로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 가변 경쇄 (V_L) CDR3을 포함하는 항원 결합 분자에 관한 것이다.
- [0155] 다른 실시양태에서, 본 발명은 CLL-1에 특이적으로 결합하는 항원 결합 분자를 코딩하는 단리된 폴리뉴클레오티드에 관한 것이며, 여기서 항원 결합 분자 중쇄는 CDR1 (서열식별번호: 17), CDR2 (서열식별번호: 18), 및 CDR3 (서열식별번호: 19)을 포함하고, 항원 결합 분자 경쇄는 CDR1 (서열식별번호: 22), CDR2 (서열식별번호: 23),

및 CDR3 (서열식별번호: 24)을 포함한다.

- [0156] 다른 실시양태에서, 본 발명은 CLL-1에 특이적으로 결합하는 항원 결합 분자에 관한 것이며, 여기서 항원 결합 분자 중쇄는 CDR1 (서열식별번호: 51), CDR2 (서열식별번호: 52), 및 CDR3 (서열식별번호: 53)을 포함하고, 항원 결합 분자 경쇄는 CDR1 (서열식별번호: 56), CDR2 (서열식별번호: 57), 및 CDR3 (서열식별번호: 58)을 포함한다.
- [0157] 다른 실시양태에서, 본 발명은 CLL-1에 특이적으로 결합하는 항원 결합 분자에 관한 것이며, 여기서 항원 결합 분자 중쇄는 CDR1 (서열식별번호: 73), CDR2 (서열식별번호: 74), 및 CDR3 (서열식별번호: 75)을 포함하고, 항원 결합 분자 경쇄는 CDR1 (서열식별번호: 78), CDR2 (서열식별번호: 79), 및 CDR3 (서열식별번호: 80)을 포함한다.
- [0158] 다른 실시양태에서, 본 발명은 CLL-1에 특이적으로 결합하는 항원 결합 분자를 코딩하는 단리된 폴리뉴클레오티드에 관한 것이며, 여기서 항원 결합 분자 중쇄는 CDR1 (서열식별번호: 95), CDR2 (서열식별번호: 96), 및 CDR3 (서열식별번호: 97)을 포함하고, 항원 결합 분자 경쇄는 CDR1 (서열식별번호: 100), CDR2 (서열식별번호: 101), 및 CDR3 (서열식별번호: 102)을 포함한다.
- [0159] 특정 실시양태에서, 본 발명은 본원에 기재된 1개 이상의 항체와 교차 경쟁하는 항-CLL-1 항원 결합 분자를 코딩하는 단리된 폴리뉴클레오티드 또는 폴리뉴클레오티드에 의해 코딩된 그의 항원 결합 분자에 관한 것이다. 한 실시양태에서, 본 발명은 본원에 기재된 항원 결합 분자 중 1개 이상과 동일한 에피토프에 결합하는 그의 항-CLL-1 항원 결합 분자를 코딩하는 단리된 폴리뉴클레오티드에 관한 것이다.
- [0160] 일부 실시양태에서, 항원 결합 분자는 종양 세포의 항원에 결합한다. 일부 실시양태에서, 항원 결합 분자는 과다증식성 질환에 수반되는 세포 상의 항원 또는 바이러스 또는 박테리아 항원에 결합한다. 추가 실시양태에서, 항원 결합 분자는 그의 상보성 결정 영역 (CDR) 중 1개 이상을 포함하는, 그의 항체의 단편이다. 추가 실시양태에서, 항원 결합 분자는 단일쇄 가변 단편 (scFv)이다.
- [0161] 용어 항원 결합 분자의 "면역학적으로 기능성인 단편" (또는 "단편")은 전장쇄에 존재하는 아미노산 중 적어도 일부가 결여되었지만 여전히 항원에 특이적으로 결합할 수 있는 항체의 부분 (그러한 부분이 수득되거나 합성되는 방법과 관계없이)을 포함하는 항원 결합 분자의 종이다. 이러한 단편은 그것이 표적 항원에 결합하고, 주어진 에피토프에의 결합에 대해 무손상 항체를 포함한 다른 항원 결합 분자와 경쟁할 수 있다는 점에서 생물학적으로 활성이다. 일부 실시양태에서, 단편은 중화 단편이다. 일부 실시양태에서, 단편은 CLL-1의 활성을 차단하거나 감소시킬 수 있다. 한 측면에서, 이러한 단편은 전장 경쇄 또는 중쇄에 존재하는 적어도 1개의 CDR을 보유할 것이고, 일부 실시양태에서 단일 중쇄 및/또는 경쇄 또는 그의 부분을 포함할 것이다. 이들 단편은 재조합 DNA 기술에 의해 생산될 수 있거나, 또는 무손상 항체를 포함한 항원 결합 분자의 효소적 또는 화학적 절단에 의해 생산될 수 있다.
- [0162] 면역학적으로 기능성인 이뮤노글로불린 단편은 scFv 단편, Fab 단편 (Fab', F(ab')₂ 등), 1개 이상의 CDR, 디아바디 (동일한쇄 상의 2개의 도메인 사이에 쌍형성을 허용하기에는 매우 짧은, 짧은 펩티드 링커를 통해 연결된, 경쇄 가변 도메인과 동일한 폴리펩티드 상의 중쇄 가변 도메인), 도메인 항체, 및 단일-쇄 항체를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 이들 단편은 인간, 마우스, 래트, 낙타류 또는 토끼를 포함하나 이에 제한되지는 않는 임의의 포유동물 공급원으로부터 유래될 수 있다. 관련 기술분야의 통상의 기술자가 인지할 바와 같이, 항원 결합 분자는 비-단백질 성분을 포함할 수 있다.
- [0163] 또한 항원 결합 분자의 변이체, 예를 들어, 각각 본원에 기재된 서열의 아미노산 서열과 적어도 70-80%, 80-85%, 85-90%, 90-95%, 95-97%, 97-99%, 또는 99% 초과 동일성을 갖는 가변 경쇄 및/또는 가변 중쇄가 본 발명의 범주 내에 포함된다. 일부 경우에, 이러한 분자는 적어도 1개의 중쇄 및 1개의 경쇄를 포함하는 반면에, 다른 경우에 변이체 형태는 2개의 동일한 경쇄 및 2개의 동일한 중쇄 (또는 그의 하위부분)를 함유한다. 통상의 기술자는 널리 공지된 기술을 사용하여 본원에 제시된 바와 같은 항원 결합 분자의 적합한 변이체를 결정할 수 있을 것이다. 특정 실시양태에서, 관련 기술분야의 통상의 기술자는 활성에 중요한 것으로 여겨지지 않는 영역을 표적화함으로써 활성을 파괴하지 않으면서 변화될 수 있는 분자의 적합한 구역을 확인할 수 있다.
- [0164] 특정 실시양태에서, 항원 결합 분자의 폴리펩티드 구조는 각각 모노클로날 항체, 이중특이적 항체, 미니바디, 도메인 항체, 합성 항체 (때때로 본원에서 "항체 모방체"로 지칭됨), 키메라 항체, 인간화 항체, 인간 항체, 항체 융합체 (때때로 본원에서 "항체 접합체"로 지칭됨), 및 그의 단편을 포함하나 이에 제한되지는 않는 항체에

기초한다. 일부 실시양태에서, 항원 결합 분자는 아비머를 포함하거나 또는 그로 이루어진다.

- [0165] 일부 실시양태에서, CLL-1에 대한 항원 결합 분자는 CAR, TCR 또는 다른 면역 세포의 일부로서 투여된다. 이러한 면역 세포에서, CLL-1에 대한 항원 결합 분자는 동일한 프로모터 영역, 또는 별개의 프로모터의 제어 하에 있을 수 있다. 특정 실시양태에서, CLL-1에 대한 단백질 작용제 및/또는 항원 결합 분자를 코딩하는 유전자는 별개의 벡터에 존재할 수 있다.
- [0166] 본 발명은 추가로 제약상 허용되는 희석제, 담체, 가용화제, 유화제, 보존제 및/또는 아주반트와 함께 CLL-1에 대한 항원 결합 분자를 포함하는 제약 조성물을 제공한다. 특정 실시양태에서, 제약 조성물은 CLL-1에 대한 1종 초과 상이한 항원 결합 분자를 포함할 것이다. 특정 실시양태에서, 제약 조성물은 CLL-1에 대한 1종 초과 항원 결합 분자를 포함할 것이고, 여기서 CLL-1에 대한 항원 결합 분자는 1종 초과 에피토프에 결합할 것이다. 일부 실시양태에서, 다양한 항원 결합 분자는 CLL-1에의 결합에 대해 서로 경쟁하지 않을 것이다.
- [0167] 다른 실시양태에서, 제약 조성물은 비경구 전달을 위해, 흡입을 위해, 또는 소화관을 통한, 예컨대 경구로의 전달을 위해 선택될 수 있다. 이러한 제약상 허용되는 조성물의 제조는 관련 기술분야의 통상의 기술자의 능력 내에 있다. 특정 실시양태에서, 조성물을 생리학적 pH 또는 약간 더 낮은 pH, 전형적으로 약 5 내지 약 8의 pH 범위 내로 유지시키기 위해 완충제가 사용된다. 특정 실시양태에서, 비경구 투여가 고려되는 경우에, 치료 조성물은 제약상 허용되는 비히클 중, 추가의 치료제의 존재 또는 부재 하에, CLL-1에 대한 목적하는 항원 결합 분자를 포함하는 발열원 무함유, 비경구로 허용되는 수용액의 형태로 존재할 수 있다. 특정 실시양태에서, 비경구 주사를 위한 비히클은 멸균 증류수이고, 여기서 CLL-1에 대한 항원 결합 분자는, 적어도 1종의 추가의 치료제의 존재 또는 부재 하에, 적절하게 보존된 멸균, 등장성 용액으로서 제제화된다. 특정 실시양태에서, 제제는 생성물의 제어 또는 지속 방출을 제공할 수 있는 중합체 화합물 (예컨대 폴리락트산 또는 폴리글리콜산), 비드 또는 리포솜을 사용하여 목적하는 분자를 제제화하는 것을 수반할 수 있고, 이어서 이는 데포 주사를 통해 전달될 수 있다. 특정 실시양태에서, 이식형 약물 전달 장치는 목적하는 분자를 도입하는데 사용될 수 있다.
- [0168] 일부 실시양태에서, 항원 결합 분자는 진단 또는 확인 툴로서 사용된다. 항원 결합 분자는 샘플 및/또는 대상체에 존재하는 CLL-1의 양을 검정하는데 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 진단 항원 결합 분자는 중화되지 않는다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 항원 결합 분자는 CLL-1의 수준에서의 변화와 연관된 질환 또는 장애를 스크리닝/진단하기 위해, 포유동물 조직 또는 세포에서 CLL-1을 검출하기 위한 검정 키트 및/또는 CLL-1을 검출하기 위한 방법에 사용되거나 또는 그에 제공된다. 키트는 CLL-1에 결합하는 항원 결합 분자를, 존재하는 경우에 CLL-1과 항원 결합 분자의 결합, 및 임의로 CLL-1 단백질 수준을 나타내는 수단과 함께 포함할 수 있다.
- [0169] 항원 결합 분자는 하기 정의 및 설명에 비추어 추가로 이해될 것이다.
- [0170] "Fc" 영역은 항체의 CH1 및 CH2 도메인을 포함하는 2개의 중쇄 단편을 포함한다. 2개의 중쇄 단편은 2개 이상의 디설피드 결합 및 CH3 도메인의 소수성 상호작용에 의해 함께 유지된다.
- [0171] "Fab 단편"은 1개의 경쇄, 및 1개의 중쇄의 CH1 및 가변 영역을 포함한다. Fab 분자의 중쇄는 또 다른 중쇄 분자와 디설피드 결합을 형성할 수 없다. "Fab' 단편"은 1개의 경쇄, 및 VH 도메인 및 CH1 도메인을 함유하고 또한 CH1 및 CH2 도메인 사이의 영역을 함유하는 1개의 중쇄의 부분을 포함하고, 이에 따라 2개의 Fab' 단편의 2개의 중쇄 사이에 쇠간 디설피드 결합이 형성되어 F(ab')₂ 분자가 형성될 수 있다. "F(ab')₂ 단편"은 2개의 경쇄, 및 CH1 및 CH2 도메인 사이에 불변 영역의 부분을 함유하는 2개의 중쇄를 함유하고, 이에 따라 2개의 중쇄 사이에 쇠간 디설피드 결합이 형성된다. 따라서, F(ab')₂ 단편은 2개의 중쇄 사이의 디설피드 결합에 의해 함께 유지되는 2개의 Fab' 단편으로 구성된다.
- [0172] "Fv 영역"은 중쇄 및 경쇄 둘 다로부터의 가변 영역을 포함하지만, 불변 영역이 결여되어 있다.
- [0173] "단일 쇠 가변 단편" ("scFv", 또한 "단일-쇄 항체"로도 불림)은 중쇄 및 경쇄 가변 영역이 가요성 링커에 의해 연결되어 단일 폴리펩티드 쇠를 형성한 Fv 분자를 지칭하고, 이는 항원 결합 영역을 형성한다. PCT 출원 W088/01649 및 미국 특허 번호 4,946,778 및 5,260,203을 참조하고, 그의 개시내용은 그 전문이 참조로 포함된다.
- [0174] "2가 항원 결합 분자"는 2개의 항원 결합 부위를 포함한다. 일부 경우에, 2개의 결합 부위는 동일한 항원 특이성을 갖는다. 2가 항원 결합 분자는 이중특이적일 수 있다. "다중특이적 항원 결합 분자"는 1개 초과 항원 또는 에피토프를 표적화하는 것이다. "이중특이적", "이중-특이적" 또는 "이중기능적" 항원 결합 분자는 각각, 2개의 상이한 항원 결합 부위를 갖는 하이브리드 항원 결합 분자 또는 항체이다. 이중특이적 항원 결합 분자의

2개의 결합 부위는 동일하거나 상이한 단백질 표적에 존재할 수 있는 2개의 상이한 에피토프에 결합할 것이다.

[0175] 항원 결합 분자는 해리 상수 (K_d)가 $\sim 1 \times 10^{-7}$ M일 때 그의 표적 항원에 "특이적으로 결합"한다고 언급된다. 항원 결합 분자는 K_d 가 $1-5 \times 10^{-9}$ M일 때 "높은 친화도"로, K_d 가 $1-5 \times 10^{-10}$ M일 때 "매우 높은 친화도"로 항원에 특이적으로 결합한다. 한 실시양태에서, 항원 결합 분자는 10^{-9} M의 K_d 를 갖는다. 한 실시양태에서, 오프-레이트는 $< 1 \times 10^{-5}$ 이다. 다른 실시양태에서, 항원 결합 분자는 인간 CLL-1에 약 10^{-7} M 내지 10^{-13} M의 K_d 로 결합할 것이고, 또 다른 실시양태에서 항원 결합 분자는 K_d $1.0-5 \times 10^{-10}$ 으로 결합할 것이다.

[0176] 일부 실시양태에서, 본 발명의 항체 또는 항원 결합 분자는 CLL-1 (예를 들어, hCLL-1)에 특이적으로 결합한다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-CLL-1 항체 또는 항원 결합 분자는 인간 CLL-1에 1×10^{-6} M 미만, 1×10^{-7} M 미만, 1×10^{-8} M 미만, 또는 1×10^{-9} M 미만의 K_D 로 결합한다. 하나의 특정한 실시양태에서, 항-CLL-1 항체 또는 항원 결합 분자는 인간 CLL-1에 1×10^{-7} M 미만의 K_D 로 결합한다. 또 다른 실시양태에서, 항-CLL-1 항체 또는 항원 결합 분자는 인간 CLL-1에 1×10^{-8} M 미만의 K_D 로 결합한다. 일부 실시양태에서, 항-CLL-1 항체 또는 항원 결합 분자는 인간 CLL-1에 약 1×10^{-7} M, 약 2×10^{-7} M, 약 3×10^{-7} M, 약 4×10^{-7} M, 약 5×10^{-7} M, 약 6×10^{-7} M, 약 7×10^{-7} M, 약 8×10^{-7} M, 약 9×10^{-7} M, 약 1×10^{-8} M, 약 2×10^{-8} M, 약 3×10^{-8} M, 약 4×10^{-8} M, 약 5×10^{-8} M, 약 6×10^{-8} M, 약 7×10^{-8} M, 약 8×10^{-8} M, 약 9×10^{-8} M, 약 1×10^{-9} M, 약 2×10^{-9} M, 약 3×10^{-9} M, 약 4×10^{-9} M, 약 5×10^{-9} M, 약 6×10^{-9} M, 약 7×10^{-9} M, 약 8×10^{-9} M, 약 9×10^{-9} M, 약 1×10^{-10} M, 또는 약 5×10^{-10} M의 K_D 로 결합한다. 특정 실시양태에서, K_D 는 k_{off}/k_{on} 의 비율로서 계산되고, k_{on} 및 k_{off} 는 1가 항체, 예컨대 Fab 단편을 사용하여, 예를 들어 비아코어(BIAcore)® 표면 플라즈몬 공명 기술에 의해 측정되는 바와 같이 결정된다. 다른 실시양태에서, K_D 는 k_{off}/k_{on} 의 비율로서 계산되고, k_{on} 및 k_{off} 는 2가 항체, 예컨대 Fab 단편을 사용하여, 예를 들어 비아코어® 표면 플라즈몬 공명 기술에 의해 측정되는 바와 같이 결정된다.

[0177] 다른 실시양태에서, 항-CLL-1 항체 또는 항원 결합 분자는 인간 CLL-1-Fc에 1×10^{-9} M 미만, 3×10^{-9} M 미만, 5×10^{-9} M 미만, 1×10^{-10} M 미만, 3×10^{-10} M 미만, 또는 5×10^{-10} M 미만의 K_D 로 결합한다. 다른 실시양태에서, 항-CLL-1 항체 또는 항원 결합 분자는 시노 CLL-1-Fc에 1×10^{-5} M 미만, 1×10^{-6} M 미만, 1×10^{-7} M 미만, 1×10^{-8} M 미만, 1×10^{-9} M 미만, 또는 1×10^{-10} M 미만의 K_D 로 결합한다.

[0178] 일부 실시양태에서, 항-CLL-1 항체 또는 항원 결합 분자는 인간 CLL-1에 $1 \times 10^{-4} M^{-1} s^{-1}$ 미만, $2 \times 10^{-4} M^{-1} s^{-1}$ 미만, $3 \times 10^{-4} M^{-1} s^{-1}$ 미만, $4 \times 10^{-4} M^{-1} s^{-1}$ 미만, $5 \times 10^{-4} M^{-1} s^{-1}$ 미만, $6 \times 10^{-4} M^{-1} s^{-1}$ 미만, $7 \times 10^{-4} M^{-1} s^{-1}$ 미만, $8 \times 10^{-4} M^{-1} s^{-1}$ 미만, $9 \times 10^{-4} M^{-1} s^{-1}$ 미만, $1 \times 10^{-5} M^{-1} s^{-1}$ 미만, $2 \times 10^{-5} M^{-1} s^{-1}$ 미만, $3 \times 10^{-5} M^{-1} s^{-1}$ 미만, $4 \times 10^{-5} M^{-1} s^{-1}$ 미만, $5 \times 10^{-5} M^{-1} s^{-1}$ 미만, $6 \times 10^{-5} M^{-1} s^{-1}$ 미만, $7 \times 10^{-5} M^{-1} s^{-1}$ 미만, $8 \times 10^{-5} M^{-1} s^{-1}$ 미만, $9 \times 10^{-5} M^{-1} s^{-1}$ 미만, $1 \times 10^{-6} M^{-1} s^{-1}$ 미만, $2 \times 10^{-6} M^{-1} s^{-1}$ 미만, $3 \times 10^{-6} M^{-1} s^{-1}$ 미만, $4 \times 10^{-6} M^{-1} s^{-1}$ 미만, $5 \times 10^{-6} M^{-1} s^{-1}$ 미만, $6 \times 10^{-6} M^{-1} s^{-1}$ 미만, $7 \times 10^{-6} M^{-1} s^{-1}$ 미만, $8 \times 10^{-6} M^{-1} s^{-1}$ 미만, $9 \times 10^{-6} M^{-1} s^{-1}$ 미만, 또는 $1 \times 10^{-7} M^{-1} s^{-1}$ 미만의 회합률 (k_{on})로 결합한다. 특정 실시양태에서, k_{on} 은 1가 항체, 예컨대 Fab 단편을 사용하여, 예를 들어 비아코어® 표면 플라즈몬 공명 기술에 의해 측정되는 바와 같이 결정된다. 다른 실시양태에서, k_{on} 은 2가 항체를 사용하여, 예를 들어 비아코어® 표면 플라즈몬 공명 기술에 의해 측정되는 바와 같이 결정된다.

[0179] 일부 실시양태에서, 항-CLL-1 항체 또는 항원 결합 분자는 인간 CLL-1에 $1 \times 10^{-2} s^{-1}$ 미만, $2 \times 10^{-2} s^{-1}$ 미만,

$3 \times 10^{-2} \text{ s}^{-1}$ 미만, $4 \times 10^{-2} \text{ s}^{-1}$ 미만, $5 \times 10^{-2} \text{ s}^{-1}$ 미만, $6 \times 10^{-2} \text{ s}^{-1}$ 미만, $7 \times 10^{-2} \text{ s}^{-1}$ 미만, $8 \times 10^{-2} \text{ s}^{-1}$ 미만, $9 \times 10^{-2} \text{ s}^{-1}$ 미만, $1 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ 미만, $2 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ 미만, $3 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ 미만, $4 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ 미만, $5 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ 미만, $6 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ 미만, $7 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ 미만, $8 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ 미만, $9 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ 미만, $1 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ 미만, $2 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ 미만, $3 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ 미만, $4 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ 미만, $5 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ 미만, $6 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ 미만, $7 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ 미만, $8 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ 미만, $9 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ 미만, $1 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ 미만, 또는 $5 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ 미만의 해리율 (k_{off})로 결합한다. 특정 실시양태에서, k_{off} 는 1가 항체, 예컨대 Fab 단편을 사용하여, 예를 들어 비아코어® 표면 플라즈몬 공명 기술에 의해 측정되는 바와 같이 결정된다. 다른 실시양태에서, k_{off} 는 2가 항체를 사용하여, 예를 들어 비아코어® 표면 플라즈몬 공명 기술에 의해 측정되는 바와 같이 결정된다.

[0180] 항원 결합 분자는 제2 표적에 결합하는 것보다 하나의 표적에 더 강하게 결합할 때 "선택적"인 것으로 언급된다.

[0181] 용어 "항체"는 표적 항원에의 특이적 결합에 대해 무손상 항체와 경쟁할 수 있는 임의의 이소형의 무손상 이뮤노글로불린, 또는 그의 단편을 지칭하고, 예를 들어, 키메라, 인간화, 완전 인간, 및 이중특이적 항체를 포함한다. "항체"는 본원에 정의된 바와 같은 항원 결합 분자의 종이다. 무손상 항체는 일반적으로 적어도 2개의 전장 중쇄 및 2개의 전장 경쇄를 포함할 것이지만, 일부 경우에 단지 중쇄만을 포함할 수 있는 낙타류 내에서 자연 발생하는 항체와 같은 보다 적은 쇄를 포함할 수 있다. 항체는 전적으로 단일 공급원으로부터 유래될 수 있거나, 또는 키메라일 수 있고, 즉, 항체의 상이한 부분은 하기에서 추가로 기재되는 바와 같은 2개의 상이한 항체로부터 유래될 수 있다. 항원 결합 분자, 항체, 또는 결합 단편은 하이브리도마 내에서, 재조합 DNA 기술에 의해, 또는 무손상 항체의 효소적 또는 화학적 절단에 의해 생산될 수 있다. 달리 나타내지 않는 한, 용어 "항체"는 2개의 전장 중쇄 및 2개의 전장 경쇄를 포함하는 항체에 더하여, 그의 유도체, 변이체, 단편, 및 뮤테인을 포함하고, 그의 예가 하기 기재된다. 또한, 명백하게 제외되지 않으면, 항체는 각각 모노클로날 항체, 이중특이적 항체, 미니바디, 도메인 항체, 합성 항체 (때때로 본원에서 "항체 모방체"로서 지칭됨), 키메라 항체, 인간화 항체, 인간 항체, 항체 융합체 (때때로 본원에서 "항체 접합체"로서 지칭됨), 및 그의 단편을 포함한다.

[0182] 가변 영역은 전형적으로 3개의 초가변 영역 (즉, "CDR")에 의해 연결된 상대적으로 보존된 프레임워크 영역 (FR)의 동일한 일반적 구조를 나타낸다. 각각의 쌍의 2개의 쇄로부터의 CDR은 전형적으로 프레임워크 영역에 의해 정렬되고, 이는 특이적 에피토프에 결합할 수 있게 할 수 있다. N-말단에서 C-말단으로, 경쇄 및 중쇄 가변 영역 둘 다는 전형적으로 도메인 FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3 및 FR4를 포함한다. 통상적으로, 중쇄의 CDR 영역은 전형적으로 HC CDR1, CDR2, 및 CDR3으로 지칭된다. 경쇄의 CDR 영역은 전형적으로 LC CDR1, CDR2, 및 CDR3으로 지칭된다. 각각의 도메인에 대한 아미노산의 배정은 전형적으로 카바트(Kabat), 코티아(Chothia)의 정의, 또는 AbM 정의에 따른다.

[0183] 용어 "카바트 넘버링" 등의 용어는 관련 기술분야에서 인식되고, 항체 또는 그의 항원-결합 부분의 중쇄 및 경쇄 가변 영역 내의 아미노산 잔기를 넘버링하는 시스템을 지칭한다. 특정 측면에서, 항체의 CDR은 카바트 넘버링 시스템에 따라 결정될 수 있다 (예를 들어, 문헌 [Kabat EA & Wu TT (1971) Ann NY Acad Sci 190: 382-391 및 Kabat EA et al., (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242] 참조). 카바트 넘버링 시스템을 사용하면, 항체 중쇄 분자 내의 CDR은 전형적으로 아미노산 위치 31 내지 35 (이는 임의로 35 다음에 1 또는 2개의 추가의 아미노산 (카바트 넘버링 스킴에서 35A 및 35B로 지칭됨)을 포함할 수 있음) (CDR1), 아미노산 위치 50 내지 65 (CDR2), 및 아미노산 위치 95 내지 102 (CDR3)에 존재한다. 카바트 넘버링 시스템을 사용하면, 항체 경쇄 분자 내의 CDR은 전형적으로 아미노산 위치 24 내지 34 (CDR1), 아미노산 위치 50 내지 56 (CDR2), 및 아미노산 위치 89 내지 97 (CDR3)에 존재한다. 구체적 실시양태에서, 본원에 기재된 항체의 CDR은 카바트 넘버링 스킴에 따라 결정되었다.

[0184] 특정 측면에서, 항체의 CDR은 코티아 넘버링 스킴에 따라 결정될 수 있고, 이는 이뮤노글로불린 구조적 루프의 위치를 언급한다 (예를 들어, 문헌 [Chothia C & Lesk AM, (1987), J Mol Biol 196: 901-917; Al-Lazikani B et al., (1997) J Mol Biol 273: 927-948; Chothia C et al., (1992) J Mol Biol 227: 799-817; Tramontano A et al., (1990) J Mol Biol 215(1): 175-82]; 및 미국 특허 번호 7,709,226 참조). 전형적으로, 카바트 넘버링 규정을 사용할 때, 코티아 CDR-H1 루프는 중쇄 아미노산 26 내지 32, 33, 또는 34에 존재하고, 코티아 CDR-H2 루프는 중쇄 아미노산 52 내지 56에 존재하고, 및 코티아 CDR-H3 루프는 중쇄 아미노산 95 내지 102에 존재

하는 한편, 코티아 CDR-L1 루프는 경쇄 아미노산 24 내지 34에 존재하고, 코티아 CDR-L2 루프는 경쇄 아미노산 50 내지 56에 존재하고, 코티아 CDR-L3 루프는 경쇄 아미노산 89 내지 97에 존재한다. 코티아 CDR-HI 루프의 말단은 카바트 넘버링 규정을 사용하여 넘버링할 경우 루프의 길이에 따라 H32 및 H34 사이에서 달라진다 (이는 카바트 넘버링 스킴이 H35A 및 H35B에 삽입을 두기 때문이고; 35A도 존재하지 않고 35B도 존재하지 않으면, 루프는 32에서 종결되고; 35A만이 존재하면, 루프는 33에서 종결되고; 35A와 35B 둘 다 존재하면, 루프는 34에서 종결된다).

[0185] 구체적 실시양태에서, 본원에 기재된 항체의 CDR은 코티아 넘버링 스킴에 따라 결정되었다.

[0186] CDR의 수많은 정의가 통상적으로 사용되고 있다: 카바트 넘버링, 코티아 넘버링, AbM 넘버링, 또는 접촉 넘버링. AbM 정의는 옥스포드 몰레클라(Oxford Molecular)의 AbM 항체 모델링 소프트웨어에 의해 사용되는 2개 사이의 절충안이다. 접촉 정의는 이용가능한 복합체 결정 구조의 분석을 기초로 한다.

[0187] 표 2: CDR 넘버링

루프	카바트	AbM	코티아	접촉
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 (카바트 넘버링)	H26--H35B	H26--H32.34	H30--H35B
H1	H31--H35 (코티아 넘버링)	H26--H35	H26--H32	H30--H35
H2	H50--H65	H50--H58	H52--H56	H47--H58
H3	H95--H102	H95--H102	H95--H102	H93--H101

[0188]

[0189] 본원에 사용된 용어 "중쇄"가 항체와 관련하여 사용될 때, 이는 불변 도메인의 아미노산 서열에 기초하여 임의의 별개의 유형, 예를 들어, 알파 (α), 델타 (δ), 엡실론 (ϵ), 감마 (γ) 및 뮤 (μ)로 지칭될 수 있고, 이는 IgG의 하위부류, 예를 들어, IgG₁, IgG₂, IgG₃ 및 IgG₄를 포함하여, 각각 항체의 IgA, IgD, IgE, IgG 및 IgM 부류를 생성한다.

[0190] 본원에 사용된 용어 "경쇄"가 항체와 관련하여 사용될 때, 이는 불변 도메인의 아미노산 서열에 기초하여 임의의 별개의 유형, 예를 들어, 카파 (κ) 또는 람다 (λ)로 지칭될 수 있다. 경쇄 아미노산 서열은 관련 기술분야에 널리 공지되어 있다. 구체적 실시양태에서, 경쇄는 인간 경쇄이다.

[0191] 용어 "가변 영역" 또는 "가변 도메인"은 전형적으로 중쇄에서 대략 아미노-말단 120 내지 130개의 아미노산 및 경쇄에서 약 100 내지 110개의 아미노 말단 아미노산을 포함하는, 항체의 경쇄 및/또는 중쇄의 부분을 지칭한다. 항체의 가변 영역은 전형적으로 그의 표적에 대한 특정한 항체의 특이성을 결정한다.

[0192] 가변성은 항체 또는 항원 결합 분자의 가변 도메인 전반에 걸쳐 고르게 분포되지 않고; 중쇄 및 경쇄 가변 영역 각각의 서브-도메인에 집중되어 있다. 이들 서브도메인은 본원에 추가로 기재된 바와 같이 "초가변 영역" 또는 "상보성 결정 영역" (CDR)으로 불린다. 가변 도메인의 보다 보존된 (즉, 비-초가변) 부분은 "프레임워크" 영역 (FRM 또는 FR)으로 불리고, 이는 6개의 CDR에 대한 스캐폴드를 3차원 공간으로 제공하여 항원-결합 표면을 형성한다. 자연 발생 중쇄 및 경쇄의 가변 도메인은 각각 3개의 초가변 영역에 의해 연결된, 주로 β -시트 형상을 취하는 4개의 FRM 영역 (FR1, FR2, FR3, 및 FR4)을 포함하고, 상기 초가변 영역은 β -시트 구조를 연결하고 일부 경우에는 그의 일부를 형성하는 루프를 형성한다. 각각의 쇠에서 초가변 영역은 FRM에 의해 근접하여 함께 유지되고, 다른 쇠로부터의 초가변 영역은 항원-결합 부위의 형성에 기여한다 (본원에 추가로 기재되는 문헌 [Kabat et al.] 참조).

[0193] 전형적으로, CDR은 정규 구조로 분류될 수 있는 루프 구조를 형성한다. 용어 "정규 구조"는 항원 결합 (CDR) 루프에 의해 채택된 주쇄 입체형태를 지칭한다. 비교 구조 연구로부터, 6개의 항원 결합 루프 중 5개만이 이용가능한 입체형태의 제한된 레퍼토리를 갖는다는 것이 발견되었다. 각각의 정규 구조는 폴리펩티드 백본의 비틀

림각을 특징으로 할 수 있다. 따라서 항체 사이에 상응하는 루프는, 루프의 대부분의 부분에서의 높은 아미노산 서열 가변성에도 불구하고, 매우 유사한 3차원 구조를 가질 수 있다 (Chothia and Lesk, J. Mol. Biol., 1987, 196: 901; Chothia et al., Nature, 1989, 342: 877; Martin and Thornton, J. Mol. Biol., 1996, 263: 800). 또한, 채택된 루프 구조와 그 주위의 아미노산 서열 사이에 관계성이 존재한다. 특정한 정규 부류의 입체형태는 루프의 길이, 및 루프 내, 뿐만 아니라 보존된 프레임워크 내 (즉, 루프의 외부) 핵심 위치에 존재하는 아미노산 잔기에 의해 결정된다. 따라서 특정한 정규 부류에의 배정은 이들 핵심 아미노산 잔기의 존재에 기초하여 이루어질 수 있다.

[0194] 용어 "정규 구조"는 또한, 예를 들어 카바트 (Kabat et al., 본원)에 의해 카탈로그화된 바와 같이, 항체의 선형 서열에 대한 고려사항을 포함할 수 있다. 카바트 넘버링 스킴 (시스템)은 항체 가변 도메인의 아미노산 잔기를 일관된 방식으로 넘버링하는 널리 채택된 표준으로, 본원의 다른 부분에서 또한 언급된 바와 같이 본 발명에 적용된 바람직한 스킴이다. 추가의 구조 고려사항이 또한 항체의 정규 구조를 결정하는데 사용될 수 있다. 예를 들어, 카바트 넘버링에 의해 충분히 반영되지 않은 그러한 차이가 코티아 등의 넘버링 시스템에 의해 기재될 수 있고/거나 다른 기술, 예를 들어, 결정학 및 2- 또는 3-차원 컴퓨터 모델링에 의해 밝혀질 수 있다. 따라서, 주어진 항체 서열은, 다른 것들 중에서, (예를 들어, 다양한 정규 구조를 라이브러리에 포함시키고자 하는 목적에 기초하여) 적절한 새시 서열을 확인 가능하게 하는 정규 부류로 배치될 수 있다. 항체 아미노산 서열의 카바트 넘버링 및 문헌 [Chothia et al.] (본원)에 기재된 바와 같은 구조 고려사항 및 항체 구조의 정규 측면을 해석하기 위한 그의 관여는 문헌에 기재되어 있다. 이뮤노글로불린의 상이한 부류의 서브유닛 구조 및 3-차원 형상은 관련 기술분야에 널리 공지되어 있다. 항체 구조의 검토를 위해, 문헌 [Antibodies: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory, eds. Harlow et al., 1988]을 참조한다.

[0195] 경쇄의 CDR3 및, 특히 중쇄의 CDR3은 경쇄 및 중쇄 가변 영역 내에 항원 결합에서의 가장 중요한 결정자를 구성할 수 있다. 일부 항체 구축물에서, 중쇄 CDR3은 항원과 항체 사이의 주요 접촉 구역을 구성하는 것으로 보인다. CDR3만이 달라지는 시험관내 선택 스킴을 사용하여 항체의 결합 특성을 다르게 하거나 또는 어떠한 잔기가 항원의 결합에 기여하는지 결정할 수 있다. 따라서, CDR3은 전형적으로 항체-결합 부위 내의 분자 다양성의 가장 큰 공급원이다. H3은, 예를 들어, 2개의 아미노산 잔기만큼 짧을 수 있거나 또는 26개 초과 아미노산일 수 있다.

[0196] 본원에 사용된 용어 "불변 영역" 및 "불변 도메인"은 상호교환가능하고, 관련 기술분야에서의 통상적인 의미를 갖는다. 불변 영역은 항체 부분, 예를 들어, 항체의 항원에 대한 결합에 직접 수반되지 않는 다양한 이펙터 기능, 예컨대 Fc 수용체와의 상호작용을 나타낼 수 있는 경쇄 및/또는 중쇄의 카르복실 말단 부분이다. 이뮤노글로불린 분자의 불변 영역은 일반적으로 이뮤노글로불린 가변 도메인에 비해 보다 보존된 아미노산 서열을 갖는다.

[0197] "결합 친화도"는 일반적으로, 분자 (예를 들어, 항체)의 단일 결합 부위와 그의 결합 파트너 (예를 들어, 항원) 사이의 비-공유 상호작용의 총 합계의 강도를 지칭한다. 달리 나타내지 않는 한, 본원에 사용된 "결합 친화도"는 결합 쌍의 구성원들 (예를 들어, 항체 및 항원) 사이의 1:1 상호작용을 반영하는 고유의 결합 친화도를 지칭한다. 분자 X의 그의 파트너 Y에 대한 친화도는 일반적으로 해리 상수 (K_D)로 나타내어질 수 있다. 친화도는 평형 해리 상수 (K_D) 및 평형 회합 상수 (K_A)를 포함하나 이에 제한되지는 않는, 관련 기술분야에 공지된 수많은 방식으로 측정되고/거나 표현될 수 있다. K_D 는 k_{off}/k_{on} 의 비율로부터 계산되고, 반면에 K_A 는 k_{on}/k_{off} 의 비율로부터 계산된다. k_{on} 은 예를 들어, 항체의 항원에 대한 회합률 상수를 지칭하고, k_{off} 는 예를 들어, 항체의 항원에 대한 해리율 상수를 지칭한다. k_{on} 및 k_{off} 는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 기술, 예컨대 비아코어® 또는 키넥사(KinExA)에 의해 결정될 수 있다.

[0198] 용어 "중화"는 리간드에 결합하여 그러한 리간드의 생물학적 효과를 막거나 감소시키는 항원 결합 분자, scFv, 또는 항체를 각각 지칭한다. 이는 예를 들어 리간드 상의 결합 부위를 직접 차단하거나, 또는 리간드에 결합하여 간접적 수단 (예컨대 리간드의 구조적 또는 에너지적 변경)을 통해 리간드의 결합 능력을 변경시킴으로써 이루어질 수 있다. 일부 실시양태에서, 상기 용어는 또한 그것이 결합하는 단백질이 생물학적 기능을 수행하는 것을 막는 항원 결합 분자를 나타낼 수 있다.

[0199] 용어 "표적"은 항원 결합 분자가 결합할 수 있는 분자 또는 분자의 부분을 지칭한다. 특정 실시양태에서, 표적은 1개 이상의 에피토프를 가질 수 있다.

[0200] 용어 "경쟁하다"가 동일한 에피토프에 대해 경쟁하는 항원 결합 분자와 관련하여 사용될 때, 이는 시험된 항원

결합 분자 (예를 들어, 항체 또는 면역학적으로 기능성인 그의 단편)가, 참조 항원 결합 분자가 항원에 특이적으로 결합하는 것을 막거나 억제하는 (예를 들어, 감소시키는) 것으로 검정에 의해 결정된 바와 같은, 항원 결합 분자 사이의 경쟁을 의미한다. 하나의 항원 결합 분자가 또 다른 것과 경쟁하는지 여부를 결정하기 위해, 예를 들어: 고체 상 직접 또는 간접 방사선면역검정 (RIA), 고체 상 직접 또는 간접 효소 면역검정 (EIA), 샌드위치 경쟁 검정 (Stahli et al., 1983, *Methods in Enzymology* 9:242-253); 고체 상 직접 비오틴-아비딘 EIA (Kirkland et al., 1986, *J. Immunol.* 137:3614-3619), 고체 상 직접 표지된 검정, 고체 상 직접 표지된 샌드위치 검정 (Harlow and Lane, 1988, *Antibodies, A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Press); 1-125 표지를 사용하는 고체 상 직접 표지 RIA (Morel et al., 1988, *Molec. Immunol.* 25:7-15); 고체 상 직접 비오틴-아비딘 EIA (Cheung, et al., 1990, *Virology* 176:546-552); 및 직접 표지된 RIA (Moldenhauer et al., 1990, *Scand. J. Immunol.* 32:77-82)의 수많은 유형의 경쟁 결합 검정이 사용될 수 있다.

[0201] 본원에 사용된 용어 "에피토프"는 항체가 특이적으로 결합할 수 있는 항원의 국부 영역을 지칭한다. 에피토프는 예를 들어 폴리펩티드의 인접 아미노산일 수 있거나 (선형 또는 인접 에피토프), 또는 에피토프는 예를 들어 폴리펩티드 또는 폴리펩티드들의 2개 이상의 비-인접 영역으로부터 함께 모일 수 있다 (입체형태적, 비-선형, 불연속적, 또는 비-인접 에피토프). 특정 실시양태에서, 항체가 결합하는 에피토프는 예를 들어 NMR 분광분석법, X선 회절 결정학 연구, ELISA 검정, 질량 분광측정법과 커플링된 수소/중수소 교환 (예를 들어, 액체 크로마토그래피 전기분무 질량 분광측정법), 어레이-기반 올리고-펩티드 스캐닝 검정, 및/또는 돌연변이유발 맵핑 (예를 들어, 부위-지정 돌연변이유발 맵핑)에 의해 결정될 수 있다. X선 결정학의 경우에, 결정화는 관련 기술 분야에 공지된 방법 중 임의의 것을 사용하여 달성될 수 있다 (예를 들어, Giege R. et al., (1994) *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr* 50(Pt 4): 339-350; McPherson A (1990) *Eur J Biochem* 189: 1-23; Chayen NE (1997) *Structure* 5: 1269-1274; McPherson A (1976) *J Biol Chem* 251: 6300-6303). 항체:항원 결정은 널리 공지된 X선 회절 기술을 사용하여 연구될 수 있고, 컴퓨터 소프트웨어 예컨대 X-PLOR (예일 대학교, 1992, 몰레큘라 시뮬레이션스, 인크.(Molecular Simulations, Inc.)에 의해 배포됨; 예를 들어 문헌 [Meth Enzymol (1985) volumes 114 & 115, eds Wyckoff HW et al.,]; 미국 2004/0014194 참조), 및 BUSTER (Bricogne G (1993) *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr* 49(Pt 1): 37-60; Bricogne G (1997) *Meth Enzymol* 276A: 361-423, ed Carter CW; Roversi P et al., (2000) *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr* 56(Pt 10): 1316-1323)을 사용하여 정밀화될 수 있다. 돌연변이유발 맵핑 연구는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 임의의 방법을 사용하여 달성될 수 있다. 예를 들어, 알라닌 스캐닝 돌연변이유발 기술을 포함한 돌연변이유발 기술의 설명에 대해 문헌 [Champe M et al., (1995) *J Biol Chem* 270: 1388-1394 및 Cunningham BC & Wells JA (1989) *Science* 244: 1081-1085]을 참조한다.

[0202] 본원에 사용된 용어 "표지" 또는 "표지된"은, 예를 들어 방사성표지된 아미노산의 혼입 또는 마킹된 아비딘 (예를 들어, 광학 또는 비색 방법에 의해 검출될 수 있는 형광 마커 또는 효소적 활성을 함유하는 스트렙타비딘)에 의해 검출될 수 있는 비오틴 모이어티의 폴리펩티드에의 부착에 의한, 검출가능한 마커의 혼입을 지칭한다. 특정 실시양태에서, 표지 또는 마커는 또한 치료적일 수 있다. 폴리펩티드 및 당단백질을 표지하는 다양한 방법이 관련 기술분야에 공지되어 있고 사용될 수 있다.

[0203] 치료 방법

[0204] 입양 면역요법을 사용할 경우, 천연 T 세포를 (i) 환자로부터 빼내어, (ii) 적어도 1종의 종양 항원에 결합하는 키메라 항원 수용체 (CAR)를 발현하도록 유전자 조작하고, (iii) 조작된 T 세포의 보다 큰 집단으로 생체의 확장하고, (iv) 환자 내로 재도입할 수 있다. 예를 들어, 미국 특허 번호 7,741,465, 및 6,319,494, 문헌 [Eshhar et al. (*Cancer Immunol*, 상기 문헌); Krause et al. (상기 문헌); Finney et al. (상기 문헌)]을 참조한다. 조작된 T 세포를 환자 내로 재도입한 후, 이는 종양 항원을 발현하는 세포에 대해 면역 반응을 매개한다. 예를 들어, 문헌 [Krause et al., *J. Exp. Med.*, Volume 188, No. 4, 1998 (619-626)]을 참조한다. 이러한 면역 반응은 T 세포에 의한 IL-2 및 다른 시토카인의 분비, 종양 항원을 인식하는 T 세포의 클론 확장, 및 표적-양성 세포의 T 세포-매개된 특이적 사멸을 포함한다. 문헌 [Hombach et al., *Journal of Immun.* 167: 6123-6131 (2001)]을 참조한다.

[0205] 본원에 사용된 용어 "림프구"는 자연 킬러 (NK) 세포, T 세포, 또는 B 세포를 포함한다. NK 세포는 선천성 면역계의 주요 성분을 대표하는 세포독성 (세포 독성) 림프구 유형이다. NK 세포는 종양 및 바이러스에 감염된 세포를 거부한다. 이는 아포토시스 또는 프로그램화된 세포 사멸의 과정을 통해 작용한다. 이들은 세포를 사멸시키기 위해 활성화를 필요로 하지 않기 때문에 "자연 킬러"로 명명된다. T-세포는 세포-매개-면역 (어떠한 항체도 수반되지 않음)에서 주요 역할을 한다. 그의 T-세포 수용체 (TCR)가 이들을 다른 림프구 유형으로부터

구별한다. 면역계의 특수 기관인 흉선은 T 세포의 성숙을 주로 담당한다. 6가지 유형의 T-세포, 즉 헬퍼 T-세포 (예를 들어, CD4+ 세포), 세포독성 T-세포 (또한 TC, 세포독성 T 림프구, CTL, T-킬러 세포, 세포용해 T 세포, CD8+ T-세포 또는 킬러 T 세포로도 알려짐), 기억 T-세포 ((i) 줄기 기억 T_{SCM} 세포, 예컨대 나이브 세포는 CD45RO-, CCR7+, CD45RA+, CD62L+ (L-셀렉틴), CD27+, CD28+ 및 IL-7Rα+이지만, 또한 다량의 CD95, IL-2Rβ, CXCR3, 및 LFA-1을 발현하고, 기억 세포 특유의 수많은 기능 속성을 나타냄; (ii) 중심 기억 T_{CM} 세포는 L-셀렉틴 및 CCR7을 발현하고, IL-2를 분비하지만 IFNγ 또는 IL-4는 분비하지 않음, (iii) 그러나, 이펙터 기억 T_{EM} 세포는 L-셀렉틴 또는 CCR7을 발현하지 않지만, 이펙터 시토카인 예컨대 IFNγ 및 IL-4를 생산함), 조절 T-세포 (Treg, 억제자 T 세포, 또는 CD4+CD25+ 조절 T 세포), 자연 킬러 T-세포 (NKT) 및 감마 델타 T-세포가 존재한다. 다른 한편으로는, B-세포는 체액성 면역 (항체가 수반됨)에서 주요한 역할을 한다. 이는 항체 및 항원을 생성하고, 항원-제시 세포 (APC)의 역할을 수행하고, 항원 상호작용에 의한 활성화 후에 기억 B-세포로 변한다. 포유동물에서, 미성숙 B-세포는 그의 명칭이 유래되는 골수에서 형성된다.

[0206] 용어 "유전자 조작된" 또는 "조작된"은 코딩 또는 비-코딩 영역 또는 그의 부분을 결실시키거나 또는 코딩 영역 또는 그의 부분을 삽입하는 것을 포함하나 이에 제한되지는 않는, 세포의 게놈을 변형시키는 방법을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 변형되는 세포는 림프구, 예를 들어, T 세포이며, 이는 환자 또는 공여자로부터 획득될 수 있다. 외인성 구조물, 예컨대, 예를 들어, 키메라 항원 수용체 (CAR) 또는 T 세포 수용체 (TCR)를 발현하도록 세포가 변형될 수 있고, 이는 세포의 게놈 내로 혼입된다.

[0207] "면역 반응"은 침입 병원체, 병원체로 감염된 세포 또는 조직, 암성 또는 다른 비정상 세포, 또는 자가면역 또는 병리학적 염증의 경우에 정상 인간 세포 또는 조직을 선택적으로 표적화하고/거나, 이에 결합하고/거나, 이에 대해 손상을 입히고/거나, 이를 파괴시키고/거나, 이를 척추동물의 신체로부터 제거하는, 면역계의 세포 (예를 들어, T 림프구, B 림프구, 자연 킬러 (NK) 세포, 대식세포, 호산구, 비만 세포, 수지상 세포 및 호중구), 및 이들 세포 중 임의의 것 또는 간에 의해 생산된 가용성 거대분자 (Ab, 시토카인, 및 보체 포함)의 작용을 지칭한다.

[0208] 용어 "면역요법"은 면역 반응을 유도하거나, 증진시키거나, 억제하거나 또는 달리 변형시키는 것을 포함하는 방법에 의한, 질환을 앓고 있거나 또는 질환에 걸릴 위험이 있거나 또는 질환의 재발로 인해 고통받을 위험이 있는 대상체의 치료를 지칭한다. 면역요법의 예는 T 세포 요법을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. T 세포 요법은 입양 T 세포 요법, 종양-침윤 림프구 (TIL) 면역요법, 자가 세포 요법, 조작된 자가 세포 요법 (eACT), 및 동종 T 세포 이식을 포함할 수 있다. 그러나, 관련 분야의 통상의 기술자는 본원에 개시된 조건화 방법이 임의의 이식된 T 세포 요법의 유효성을 증진시킬 것임을 인식할 것이다. T 세포 요법의 예는 미국 특허 공개 번호 2014/0154228 및 2002/0006409, 미국 특허 번호 5,728,388, 및 국제 공개 번호 WO 2008/081035에 기재되어 있다.

[0209] 면역요법의 T 세포는 관련 기술분야에 공지된 임의의 공급원으로부터 유래될 수 있다. 예를 들어, T 세포는 조혈 줄기 세포 집단으로부터 시험관내 분화될 수 있거나, 또는 T 세포는 대상체로부터 획득될 수 있다. T 세포는 예를 들어, 말초 혈액 단핵 세포 (PBMC), 골수, 림프절 조직, 체대혈, 흉선 조직, 감염 부위로부터의 조직, 복수, 흉막 삼출, 비장 조직, 및 종양으로부터 획득될 수 있다. 또한, T 세포는 관련 기술분야에서 입수가능한 1종 이상의 T 세포주로부터 유래될 수 있다. T 세포는 또한 통상의 기술자에게 공지된 다수의 기술, 예컨대 피콜(FICOLL)TM 분리 및/또는 분리반출술을 사용하여 대상체로부터 수집된 단위 혈액으로부터 획득될 수 있다. T 세포 요법을 위한 T 세포를 분리하는 추가의 방법은 미국 특허 공개 번호 2013/0287748에 개시되어 있고, 이는 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0210] "eACTTM"로 약칭될 수 있고 또한 입양 세포 전달로도 공지되어 있는 용어 "조작된 자가 세포 요법"은 환자 자신의 T 세포를 수집하고, 후속하여 1종 이상의 특정 종양 세포 또는 악성종양의 세포 표면에서 발현된 1종 이상의 항원을 인식하고 표적화하도록 이를 유전자 변경하는 방법이다. T 세포는 예를 들어, 키메라 항원 수용체 (CAR) 또는 T 세포 수용체 (TCR)를 발현하도록 조작될 수 있다. CAR 양성 (+) T 세포는 적어도 1개의 공동자극 도메인 및 적어도 1개의 활성화 도메인을 포함하는 세포내 신호전달 부분에 연결된, 특정한 종양 항원에 대한 특이성을 갖는 세포의 단일쇄 가변 단편 (scFv)을 발현하도록 조작된다. 공동자극 도메인은, 예를 들어, CD28로부터 유래될 수 있고 (또는 그에 상응할 수 있고), 활성화 도메인은, 예를 들어, CD3-제타로부터 유래될 수 있다 (또는 그에 상응할 수 있다). 특정 실시양태에서, CAR은 2, 3, 4개, 또는 그 초과수의 공동자극 도메인을 갖도록 설계된다.

- [0211] 용어 "자가"는 이후에 재-도입될 동일한 개체로부터 유래된 임의의 물질을 지칭한다. 예를 들어, 본원에 기재된 조작된 자가 세포 요법 (eACT™) 방법은 환자로부터 림프구를 수집한 후, 이를 예를 들어 CAR 구축물을 발현하도록 조작하고, 이어서 이를 다시 동일한 환자에게 투여하는 것을 수반한다.
- [0212] 용어 "동종"은 한 개체로부터 유래되고 이어서 동일한 종의 또 다른 개체에 도입되는 임의의 물질, 예를 들어, 동종 T 세포 이식을 지칭한다.
- [0213] 일부 측면에서, 본 발명은 따라서 본원에 개시된 적어도 1종의 단리된 항원 결합 분자, CAR, 또는 TCR의 유효량을 바람직하지 않고/거나 상승된 CLL-1 수준과 연관된 상태의 치료 또는 예방을 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 상기 상태를 치료 또는 예방하는 방법을 포함한다.
- [0214] 암을 포함한 질환 또는 장애를 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 본 출원의 조작된 면역 세포의 유효량을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 T 세포-매개된 면역 반응을 생성하는 것에 관한 것이다. 일부 실시양태에서, T 세포-매개된 면역 반응은 표적 세포 또는 세포들에 대해 지시된다. 일부 실시양태에서, 조작된 면역 세포는 키메라 항원 수용체 (CAR), 또는 T 세포 수용체 (TCR)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 표적 세포는 종양 세포이다. 일부 측면에서, 본 발명은 본원에 기재된 적어도 1종의 단리된 항원 결합 분자의 유효량을 악성종양의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 악성종양을 치료 또는 예방하는 방법을 포함한다. 일부 측면에서, 본 발명은 적어도 1종의 면역 세포의 유효량을 악성종양의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 악성종양을 치료 또는 예방하는 방법을 포함하며, 여기서 면역 세포는 본원에 기재된 바와 같은 적어도 1종의 키메라 항원 수용체, T 세포 수용체, 및/또는 단리된 항원 결합 분자를 포함한다.
- [0215] 일부 측면에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 적어도 1종의 항원 결합 분자 및 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물을 포함한다. 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 추가로 추가의 활성제를 포함한다.
- [0216] 본 발명의 항원 결합 분자, CAR, TCR, 면역 세포 등은 급성 골수성 백혈병 (AML), 만성 골수성 백혈병 (CML), 만성 골수단핵구성 백혈병 (CMML), 소아 골수단핵구성 백혈병, 비정형 만성 골수성 백혈병, 급성 전골수구성 백혈병 (APL), 급성 단핵구성 백혈병, 급성 적백혈병, 급성 거핵모구성 백혈병, 골수이형성 증후군 (MDS), 골수증식성 장애, 골수성 신생물, 골수성 육종), 모구성 형질세포양 수지상 세포 신생물 (BPDCN), 또는 그의 조합을 포함하나 이에 제한되지는 않는 골수성 질환을 치료하는데 사용될 수 있다. 추가의 질환은 염증성 및/또는 자가면역 질환 예컨대 류마티스 관절염, 건선, 알레르기, 천식, 크론병, IBD, IBS, 섬유근육통, 비만세포증, 및 복강 질환을 포함한다.
- [0217] CAR^+ / CAR^+ / TCR^+ 세포에 대한 표적 용량은 바람직하게는 $1 \times 10^6 - 2 \times 10^{10}$ 개 세포/kg, 보다 바람직하게는 2×10^6 개 세포/kg 범위일 수 있다는 것이 인지될 것이다. 이러한 범위를 초과하거나 미만인 용량이 특정 대상체에게 적절할 수 있고, 적절한 용량 수준은 건강관리 제공자에 의해 필요에 따라 결정될 수 있다는 것이 인지될 것이다. 추가적으로, 세포의 다중 용량이 본 발명에 따라 제공될 수 있다.
- [0218] 또한, 본 발명의 조작된 세포를 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 종양의 크기를 감소시키는 방법이 제공되며, 여기서 세포는 종양 상의 항원에 결합하는 항원 결합 분자를 포함하는 키메라 항원 수용체, T 세포 수용체, 또는 T 세포 수용체 기반 키메라 항원 수용체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 대상체는 고형 종양 또는 혈액 악성종양 예컨대 림프종 또는 백혈병을 갖는다. 일부 실시양태에서, 조작된 세포는 종양 층에 전달된다. 일부 실시양태에서, 암은 대상체의 골수에 존재한다. 일부 실시양태에서, 조작된 세포는 자가 T 세포이다. 일부 실시양태에서, 조작된 세포는 동종 T 세포이다. 일부 실시양태에서, 조작된 세포는 이종 T 세포이다. 일부 실시양태에서, 본 출원의 조작된 세포는 생체내 형질감염 또는 형질도입된다. 다른 실시양태에서, 조작된 세포는 생체외 형질감염 또는 형질도입된다. 본원에 사용된 용어 "시험관내 세포"는 생체의 배양되는 임의의 세포를 지칭한다. 특히, 시험관내 세포는 T 세포를 포함할 수 있다.
- [0219] 방법은 1종 이상의 화학요법제를 투여하는 것을 추가로 포함할 수 있다. 특정 실시양태에서, 화학요법제는 림프구고갈 (사전조건화) 화학요법제이다. 유익한 사전조건화 치료 요법은, 상관되는 유익한 바이오마커와 함께, 미국 특허 가출원 번호 62/262,143 및 62/167,750에 기재되어 있고, 이는 그 전문이 본원에 참조로 포함된다. 이들은, 예를 들어, T 세포 요법을 필요로 하는 환자에게 명시된 유익한 용량의 시클로포스파미드 (200 mg/m^2 /일 내지 2000 mg/m^2 /일) 및 명시된 유익한 용량의 플루다라빈 (20 mg/m^2 /일 내지 900 mg/m^2 /일)을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자를 조건화하는 방법을 기재한다. 바람직한 용량 요법은 환자에게 치료 유효량의 조작된 T

세포를 투여하기 전 3일 동안 환자에게 약 500 mg/m²/일의 시클로포스파미드 및 약 60 mg/m²/일의 플루다라빈을 매일 투여하는 것을 포함하는, 환자를 치료하는 것을 수반한다.

[0220] 다른 실시양태에서, 항원 결합 분자, 형질도입된 (또는 달리 조작된) 세포 (예컨대 CAR 또는 TCR), 및 화학요법제는 각각 대상체에서 질환 또는 상태를 치료하는데 효과적인 양으로 투여된다.

[0221] 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 CAR-발현 면역 이펙터 세포를 포함하는 조성물은 임의의 수의 화학요법제와 함께 투여될 수 있다. 화학요법제의 예는 알킬화제 예컨대 티오테파 및 시클로포스파미드 (시톡산(CYTOXAN)TM); 알킬 술포네이트 예컨대 부술판, 임프로술판 및 피포술판; 아지리딘 예컨대 벤조도파, 카르보쿠온, 메투레도파, 및 우레도파; 에틸렌이민 및 메틸라멜라민 예컨대 알트레타민, 트리에틸렌멜라민, 트리에틸렌포스포아미드, 트리에틸렌티오포스포아미드 및 트리메틸올로멜라민 레주메; 질소 머스타드 예컨대 클로람부실, 클로르나파진, 콜로포스파미드, 에스트라무스틴, 이포스파미드, 메클로레타민, 메클로레타민 옥시드 히드로클로라이드, 멜팔란, 노벤비킨, 페네스테린, 프레드니무스틴, 트로포스파미드, 우라실 머스타드; 니트로소우레아 예컨대 카르무스틴, 클로로조토신, 포테무스틴, 로무스틴, 니무스틴, 라니무스틴; 항생제 예컨대 아클라시노마이신, 악티노마이신, 아우트라마이신, 아자세린, 블레오마이신, 캅티노마이신, 칼리케이마이신, 카라비신, 카르미노마이신, 카르지노필린, 크로모마이신, 닥티노마이신, 다우노루비신, 데토루비신, 6-디아조-5-옥소-L-노르류신, 독소루비신, 에피루비신, 예소루비신, 이다루비신, 마르셀로마이신, 미토마이신, 미코페놀산, 노갈라마이신, 올리보마이신, 페플로마이신, 포트피로마이신, 퓨로마이신, 쿠엘라마이신, 로도루비신, 스트렙토니그린, 스트렙토조신, 투베르시딘, 우베니멕스, 지노스타틴, 조루비신; 항대사물 예컨대 메토티렉세이트 및 5-플루오로우라실 (5-FU); 폴산 유사체 예컨대 데노프테린, 메토티렉세이트, 프테로프테린, 트리메트렉세이트; 퓨린 유사체 예컨대 플루다라빈, 6-메르캅토피린, 티아미프린, 티오구아닌; 피리미딘 유사체 예컨대 안시타빈, 아자시티딘, 6-아자우리딘, 카르모푸르, 시타라빈, 디데옥시우리딘, 독시플루리딘, 예노시타빈, 플록수리딘, 5-FU; 안드로겐 예컨대 칼루스테론, 드로모스타놀론 프로피오네이트, 에피티오스타놀, 메피티오스탄, 테스토라톤; 항부신제 예컨대 아미노글루테티미드, 미토탄, 트릴로스타; 폴산 보충제 예컨대 프롤린산; 아세글라톤; 알도포스파미드 글리코시드; 아미노레블린산; 암사크린; 베스트라부실; 비산트렌; 에다트락세이트; 데포파민; 데메콜신; 디아지쿠온; 엘포르미틴; 엘립티늄 아세테이트; 에토글루시드; 질산갈륨; 히드록시우레아; 렌티난; 로니다민; 미토구아존; 미톡산트론; 모피다몰; 니트라크린; 펜토스타틴; 페나메트; 피라루비신; 포도필린산; 2-에틸히드라지드; 프로카르바진; PSK®; 라족산; 시조피판; 스피로게르마늄; 테누아존산; 트리아지쿠온; 2,2',2"-트리클로로 트리에틸아민; 우레탄; 빈테신; 다카르바진; 만노무스틴; 미토브로니톨; 미토라톨; 피오브로만; 가시토신; 아라비노시드 ("Ara-C"); 시클로포스파미드; 티오테파; 탁소이드, 예를 들어 파클리탁셀 (탁솔(TAXOL)TM, 브리스톨-마이어스 스킵(Bristol-Myers Squibb)) 및 도세탁셀 (탁소테레(TAXOTERE)®, 룡-프랑 로러(Rhone-Poulenc Rorer)); 클로람부실; 깬시타빈; 6-티오구아닌; 메르캅토피린; 메토티렉세이트; 백금 유사체 예컨대 시스플라틴 및 카르보플라틴; 빈블라스틴; 백금; 에토포시드 (VP-16); 이포스파미드; 미토마이신 C; 미톡산트론; 빈크리스틴; 비노렐빈; 나벨빈; 노반트론; 테니포시드; 다우노마이신; 아미노프테린; 젤로다; 이반드로네이트; CPT-11; 토포이소머라제 억제제 RFS2000; 디플루오로메틸로미틴 (DMFO); 레티노산 유도체 예컨대 탈그레틴(Targretin)TM (백사로텐), 판레틴(Panretin)TM, (알리트레티노인); 온탁(ONTAK)TM (테니류킨 디프티톡스); 에스페라미신; 카페시타빈; 및 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염, 산 또는 유도체를 포함한다. 또한 종양에 대한 호르몬 작용을 조절하거나 억제하는 작용을 하는 항호르몬제, 예컨대 항에스트로겐 예컨대 예를 들어 타목시펜, 말록시펜, 아로마타제 억제 4(5)-이미다졸, 4-히드록시타목시펜, 트리옥시펜, 케옥시펜, LY117018, 오나프리스톤, 및 토레미펜 (파레스톤); 및 항안드로겐 예컨대 플루타미드, 닐루타미드, 비칼루타미드, 류프롤리드, 및 고세렐린; 및 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염, 산 또는 유도체가 본 정의에 포함된다. 또한, CHOP, 즉, 시클로포스파미드 (시톡산(Cytoxan)®), 독소루비신 (히드록시독소루비신), 빈크리스틴 (온코빈(Oncovin)®), 및 프레드니손을 포함하나 이에 제한되지는 않는 화학요법제의 조합이 적절한 경우에 투여된다.

[0222] 일부 실시양태에서, 화학요법제는 조작된 세포, 폴리펩티드, 또는 핵산의 투여와 동시에 또는 투여 후 1주 내에 투여된다. 다른 실시양태에서, 화학요법제는 조작된 세포, 폴리펩티드, 또는 핵산을 투여하고 1 내지 4주 또는 1주 내지 1개월, 1주 내지 2개월, 1주 내지 3개월, 1주 내지 6개월, 1주 내지 9개월, 또는 1주 내지 12개월 후에 투여된다. 다른 실시양태에서, 화학요법제는 세포, 폴리펩티드, 또는 핵산을 투여하기 적어도 1개월 전에 투여된다. 일부 실시양태에서, 방법은 2종 이상의 화학요법제를 투여하는 것을 추가로 포함한다.

[0223] 다양한 추가의 치료제가 본원에 기재된 조성물과 함께 사용될 수 있다. 예를 들어, 잠재적으로 유용한 추가의 치료제는 PD-1 억제제 예컨대 니블루맵 (옵디보(Opdivo)®), 켈트블리주맵 (키트루다(Keytruda)®), 켈트블리주

맙, 피딜리주맙, 및 아테졸리주맙을 포함한다.

[0224] 본 발명과 조합하여 사용하기에 적합한 추가의 치료제는 이브루티닙 (임브루비카(Imbruvica)®), 오파투무맙 (아르제라(Arzerra)®), 리톡시맙 (리톡산(Rituxan)®), 베바시주맙 (아바스틴(Avastin)®), 트라스투주맙 (헤르셉틴(Herceptin)®), 트라스투주맙 엠탄신 (카드실라(KADCYLA)®), 이마티닙 (글리벡(Gleevec)®), 세톡시맙 (에르비투스(Erbitux)®), 파니투무맙 (벡티빅스(Vectibix)®), 카투막소맙, 이브리투모맙, 오파투무맙, 토시투모맙, 브렌톡시맙, 알렘투주맙, 겐투주맙, 에를로티닙, 게피티닙, 반데타닙, 아파티닙, 라파티닙, 네라티닙, 악시티닙, 마시티닙, 파조파닙, 수니티닙, 소라페닙, 토세라닙, 레스타우르티닙, 악시티닙, 세디라닙, 렌바티닙, 닌테다닙, 파조파닙, 레고라페닙, 세막사닙, 소라페닙, 수니티닙, 티보자닙, 토세라닙, 반데타닙, 엔트렉티닙, 카보잔티닙, 이마티닙, 다사티닙, 닐로티닙, 포나티닙, 라도티닙, 보수티닙, 레스타우르티닙, 록솔리티닙, 파크리티닙, 코비메티닙, 셀루메티닙, 트라메티닙, 비니메티닙, 알렉티닙, 세리티닙, 크리조티닙, 아플리베르셉트, 아디포티드, 테니류킨 디프티톡스, mTOR 억제제 예컨대 에베롤리무스 및 템시롤리무스, 헛지호그 억제제 예컨대 소니데길 및 비스모데길, CDK 억제제 예컨대 CDK 억제제 (팔보시클립)를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0225] 추가의 실시양태에서, CAR-함유 면역을 포함하는 조성물은 항염증제와 함께 투여될 수 있다. 항염증제 또는 약물은 스테로이드 및 글루코코르티코이드 (베타메타손, 부데소니드, 텍사메타손, 히드로코르티손 아세테이트, 히드로코르티손, 히드로코르티손, 메틸프레드니솔론, 프레드니솔론, 프레드니손, 트리암시놀론 포함), 비스테로이드성 항염증 약물 (NSAID) 예컨대 아스피린, 이부프로펜, 나프록센, 메토티렉세이트, 술파살라진, 레플루노미드, 항-TNF 의약, 시클로포스파미드 및 미코페놀레이트를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 예시적인 NSAID는 이부프로펜, 나프록센, 나프록센 소듐, Cox-2 억제제 및 시알릴에이트를 포함한다. 예시적인 진통제는 아세트아미노펜, 옥시코돈, 프로폭시펜 히드로클로라이드의 트라마돌을 포함한다. 예시적인 글루코코르티코이드는 코르티손, 텍사메타손, 히드로코르티손, 메틸프레드니솔론, 프레드니솔론 또는 프레드니손을 포함한다. 예시적인 생물학적 반응 조절제는 세포 표면 마커 (예를 들어, CD4, CD5 등)에 대해 지시된 분자, 시토카인 억제제, 예컨대 TNF 길항제 (예를 들어, 에타네르셉트 (엔브렐(ENBREL)®), 아달리무맙 (휴미라(HUMIRA)®) 및 인플릭시맙 (레미케이드(REMICADE)®), 케모카인 억제제 및 부착 분자 억제제를 포함한다. 생물학적 반응 조절제는 모노클로날 항체 뿐만 아니라 분자의 재조합 형태를 포함한다. 예시적인 DMARD는 아자티오프린, 시클로포스파미드, 시클로스포린, 메토티렉세이트, 페니실라민, 레플루노미드, 술파살라진, 히드록시클로로퀸, 금 (경구 (아우라노핀) 및 근육내), 및 미노시클린을 포함한다.

[0226] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은 시토카인과 함께 투여된다. 본원에 사용된 "시토카인"은 세포간 매개체로서 또 다른 세포에 대해 작용하는, 하나의 세포 집단에 의해 방출되는 단백질을 지칭하는 것으로 의도된다. 시토카인의 예는 림포카인, 모노카인, 및 전통적인 폴리펩티드 호르몬이다. 시토카인에는 성장 호르몬 예컨대 인간 성장 호르몬, N-메티오닐 인간 성장 호르몬, 및 소 성장 호르몬; 부갑상선 호르몬; 티록신; 인슐린; 프로인슐린; 렐락신; 프로렐락신; 당단백질 호르몬 예컨대 여포 자극 호르몬 (FSH), 갑상선 자극 호르몬 (TSH), 및 황체형성 호르몬 (LH); 간 성장 인자 (HGF); 섬유모세포 성장 인자 (FGF); 프로락틴; 태반 락토겐; 물러-억제 물질; 마우스 고나도트로핀-연관 펩티드; 인히빈; 액티빈; 혈관 내피 성장 인자; 인테그린; 트롬보포이에틴 (TPO); 신경 성장 인자 (NGF) 예컨대 NGF-베타; 혈소판-성장 인자; 형질전환 성장 인자 (TGF) 예컨대 TGF-알파 및 TGF-베타; 인슐린-유사 성장 인자-I 및 -II; 에리트로포이에틴 (EPO); 골유도 인자; 인터페론 예컨대 인터페론-알파, 베타, 및 -감마; 콜로니 자극 인자 (CSF) 예컨대 대식세포-CSF (M-CSF); 과립구-대식세포-CSF (GM-CSF); 및 과립구-CSF (G-CSF); 인터류킨 (IL) 예컨대 IL-1, IL-1알파, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-11, IL-12; IL-15, 종양 괴사 인자 예컨대 TNF-알파 또는 TNF-베타; 및 LIF 및 kit 리간드 (KL)를 포함한 다른 폴리펩티드 인자가 포함된다. 본원에 사용된 용어 시토카인은 천연 공급원으로부터의 또는 재조합 세포 배양으로부터의 단백질, 및 천연 서열 시토카인의 생물학적 활성 증가물을 포함한다.

[0227] 일부 측면에서, 본 발명은 100 pM보다 작은 K_d 로 CLL-1에 결합하는 항원 결합 분자를 포함한다. 일부 실시양태에서, 항원 결합 분자는 10 pM보다 작은 K_d 로 결합한다. 다른 실시양태에서, 항원 결합 분자는 5 pM보다 작은 K_d 로 결합한다.

[0228] 제조 방법

[0229] 다양한 공지된 기술이 본 발명에 따른 폴리뉴클레오티드, 폴리펩티드, 벡터, 항원 결합 분자, 면역 세포, 조성물 등을 제조하는데 사용될 수 있다.

- [0230] 본원에 기재된 면역 세포의 시험관내 조작 또는 유전자 변형 전에, 세포는 대상체로부터 수득될 수 있다. 일부 실시양태에서, 면역 세포는 T 세포를 포함한다. T 세포는 말초 혈액 단핵 세포 (PBMC), 골수, 림프절 조직, 제대혈, 흉선 조직, 감염 부위로부터의 조직, 복수, 흉막 삼출, 비장 조직, 및 종양을 포함한 수많은 공급원으로부터 수득될 수 있다. 특정 실시양태에서, T 세포는 통상의 기술자에게 공지된 다수의 기술, 예컨대 피콜 (FICOLL)TM 분리를 사용하여 대상체로부터 수집된 단위 혈액으로부터 수득될 수 있다. 세포는 바람직하게는 개체의 순환 혈액으로부터 분리반출술에 의해 수득될 수 있다. 분리반출술 생성물은 전형적으로 T 세포, 단핵구, 과립구를 포함한 림프구, B 세포, 다른 유핵 백혈구, 적혈구 및 혈소판을 함유한다. 특정 실시양태에서, 분리반출술에 의해 수집된 세포를 세척하여 혈장 분획을 제거하고, 후속 프로세싱을 위해 적절한 완충제 또는 배지 중에 둘 수 있다. 세포는 PBS로 세척될 수 있다. 인지될 바와 같이, 예컨대 반자동화된 관통 원심분리 -- 예를 들어, 코브(Cobe)TM 2991 세포 프로세서, 백스터 시토메이트(Baxter CytoMate)TM 등을 사용함으로써 세척 단계가 사용될 수 있다. 세척 후, 세포는 다양한 생체적합성 완충제, 또는 완충제의 존재 또는 부재 하의 다른 염수 용액 중에 재현탁될 수 있다. 특정 실시양태에서, 분리반출술 샘플의 바람직하지 않은 성분은 제거될 수 있다.
- [0231] 특정 실시양태에서, T 세포는 적혈구를 용해시키고 단핵구를 고갈시킴으로써, 예를 들어, 퍼콜(PERCOLL)TM 구배를 통한 원심분리를 사용함으로써 PBMC로부터 단리된다. T 세포의 특정 하위집단, 예컨대 CD28⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD45RA⁺, 및 CD45RO⁺ T 세포는 관련 기술분야에 공지된 양성 또는 음성 선택 기술에 의해 추가로 단리될 수 있다. 예를 들어, 음성 선택에 의한 T 세포 집단의 풍부화는 음성 선택된 세포에 고유한 표면 마커로 지시된 항체의 조합에 의해 달성될 수 있다. 본원에서 사용하기 위한 하나의 방법은 음성 선택된 세포 상에 존재하는 세포 표면 마커로 지시된 모노클로날 항체의 콕테일을 사용하는 음성 자기 면역부착 또는 유동 세포측정법을 통한 세포 분류 및/또는 선택이다. 예를 들어, 음성 선택에 의해 CD4⁺ 세포를 풍부화하기 위해, 모노클로날 항체 콕테일은 전형적으로 CD14, CD20, CD11b, CD16, HLA-DR, 및 CD8에 대한 항체를 포함한다. 또한 유동 세포측정법 및 세포 분류가 본 발명에 사용하기 위한 관심 세포 집단을 단리하는데 사용될 수 있다.
- [0232] PBMC는 본원에 기재된 바와 같은 방법을 사용한 면역 세포 (예컨대 CAR 또는 TCR)에 의한 유전자 변형을 위해 직접 사용될 수 있다. 특정 실시양태에서, PBMC의 단리 후, T 림프구가 추가로 단리될 수 있고, 둘 다의 세포 독성 및 헬퍼 T 림프구가 유전자 변형 및/또는 확장 전 또는 그 후에 나이브, 기억, 및 이펙터 T 세포 하위집단으로 분류될 수 있다.
- [0233] 일부 실시양태에서, CD8⁺ 세포는 이들 CD8⁺ 세포 유형 각각과 연관된 세포 표면 항원을 확인함으로써 나이브, 중심 기억, 및 이펙터 세포로 추가로 분류된다. 일부 실시양태에서, 중심 기억 T 세포의 표현형 마커의 발현은 CD45RO, CD62L, CCR7, CD28, CD3, 및 CD127을 포함하고, 이는 그랜자임 B에 대해 음성이다. 일부 실시양태에서, 중심 기억 T 세포는 CD45RO⁺, CD62L⁺, CD8⁺ T 세포이다. 일부 실시양태에서, 이펙터 T 세포는 CD62L, CCR7, CD28, 및 CD127에 대해 음성이고, 그랜자임 B 및 퍼포린에 대해 양성이다. 특정 실시양태에서, CD4⁺ T 세포는 하위집단으로 추가로 분류된다. 예를 들어, CD4⁺ T 헬퍼 세포는 세포 표면 항원을 갖는 세포 집단을 확인함으로써 나이브, 중심 기억, 및 이펙터 세포로 분류될 수 있다.
- [0234] 면역 세포, 예컨대 T 세포는 공지된 방법을 사용하여 단리 후 유전자 변형될 수 있거나, 또는 면역 세포는 유전자 변형 전에 시험관내 활성화 및 확장될 수 있다 (또는 전구세포의 경우에 분화됨). 또 다른 실시양태에서, 면역 세포, 예컨대 T 세포는 본원에 기재된 키메라 항원 수용체에 의해 유전자 변형되고 (예를 들어, CAR을 코딩하는 1개 이상의 뉴클레오티드 서열을 포함하는 바이러스 벡터에 의해 형질도입되고), 시험관내 활성화 및/또는 확장된다. T 세포를 활성화 및 확장하는 방법은 관련 기술분야에 공지되어 있고, 예를 들어, 미국 특허 번호 6,905,874; 미국 특허 번호 6,867,041; 미국 특허 번호 6,797,514; 및 PCT W02012/079000에 기재되어 있고, 그의 내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다. 일반적으로, 이러한 방법은 적절한 시토카인, 예컨대 IL-2를 함유하는 배양 배지 중에서 PBMC 또는 단리된 T 세포를, 일반적으로 비드 또는 다른 표면에 부착된 자극 분자 및 공동자극 분자, 예컨대 항-CD3 및 항-CD28 항체와 접촉시키는 것을 포함한다. 동일한 비드에 부착된 항-CD3 및 항-CD28 항체는 "대용물" 항원 제시 세포 (APC)로서의 역할을 한다. 하나의 예는 인간 T 세포의 생리학적 활성화를 위한 CD3/CD28 활성화제/자극제 시스템인 더 디나비즈(The Dynabeads)[®] 시스템이다. 다른 실시양태에서, T 세포는 미국 특허 번호 6,040,177; 미국 특허 번호 5,827,642; 및 W02012129514에 기재된 것과 같은 방법을 사용하여, 피더 세포 및 적절한 항체 및 시토카인에 의해 활성화되고 증식하도록 자극될 수 있으며, 상

기 문헌의 내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

- [0235] 본 발명의 구축물 및 조작된 면역 세포를 제조하기 위한 특정 방법이 PCT 출원 PCT/US15/14520에 기재되어 있고, 그의 내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다. 구축물 및 세포를 제조하는 추가의 방법은 미국 특허 가출원 번호 62/244036에서 찾아볼 수 있고, 그의 내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.
- [0236] PBMC는 다른 세포독성 림프구 예컨대 NK 세포, 또는 NKT 세포를 추가로 포함할 수 있다는 것이 인지될 것이다. 본원에 개시된 바와 같은 키메라 수용체의 코딩 서열을 운반하는 발현 벡터는 인간 공여자 T 세포, NK 세포, 또는 NKT 세포의 집단 내로 도입될 수 있다. 발현 벡터를 운반하는 성공적으로 형질도입된 T 세포는 CD3 양성 T 세포를 단리하기 위해 유동 세포측정법을 사용하여 분류될 수 있고, 이어서 추가로, 항-CD3 항체 및 IL-2 또는 본원의 다른 부분에 기재된 바와 같은 관련 기술분야에 공지된 다른 방법을 사용한 세포 활성화에 더하여, 이들 CAR 발현 T 세포의 수를 증가시키기 위해 추가로 증식될 수 있다. 인간 대상체에서의 사용을 위한 저장 및/또는 제조를 위한 CAR을 발현하는 T 세포의 동결보존을 위해 표준 절차가 사용된다. 한 실시양태에서, T 세포의 시험관내 형질도입, 배양 및/또는 확장은 비-인간 동물 유래 생성물 예컨대 소 태아 혈청 및 태아 소 혈청의 부재 하에 수행된다.
- [0237] 폴리뉴클레오티드의 클로닝을 위해, 벡터는 벡터 그 자체의 복제를 가능하게 하는 숙주 세포 (단리된 숙주 세포) 내로 도입될 수 있고, 그에 의해 그 안에 함유된 폴리뉴클레오티드의 카피가 증폭될 수 있다. 클로닝 벡터는 일반적으로, 비제한적으로, 복제 기점, 프로모터 서열, 전사 개시 서열, 인핸서 서열, 및 선택 마커를 포함하는 서열 성분을 함유할 수 있다. 이들 요소는 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 적절하게 선택될 수 있다. 예를 들어, 복제 기점은 숙주 세포에서의 벡터의 자율 복제를 촉진하기 위해 선택될 수 있다.
- [0238] 특정 실시양태에서, 본 개시내용은 본원에 제공된 벡터를 함유하는 단리된 숙주 세포를 제공한다. 벡터를 함유하는 숙주 세포는 벡터에 함유된 폴리뉴클레오티드의 발현 또는 클로닝에 유용할 수 있다. 적합한 숙주 세포는, 비제한적으로, 원핵 세포, 진균 세포, 효모 세포, 또는 보다 고등 진핵 세포 예컨대 포유동물 세포를 포함할 수 있다. 이러한 목적에 적합한 원핵 세포는, 비제한적으로, 유박테리움, 예컨대 그람-음성 또는 그람-양성 유기체, 예를 들어, 엔테로박테리아세아에(Enterobacteriaceae) 예컨대 에스케리키아(Escherichia), 예를 들어, 이. 콜라이(E. coli); 엔테로박터(Enterobacter); 에르위니아(Erwinia); 클레브시엘라(Klebsiella); 프로테우스(Proteus); 살모넬라(Salmonella), 예를 들어, 살모넬라 티피무리움(Salmonella typhimurium); 세라티아(Serratia), 예를 들어, 세라티아 마르세스칸스(Serratia marcescans) 및 시겔라(Shigella); 뿐만 아니라 바실루스(Bacilli) 예컨대 비. 서브틸리스(B. subtilis) 및 비. 리케니포르미스(B. licheniformis); 슈도모나스(Pseudomonas) 예컨대 피. 아에루기노사(P. aeruginosa); 및 스트렙토미세스(Streptomyces)를 포함한다.
- [0239] 벡터는, 비제한적으로, DEAE-덱스트란 매개 전달, 인산칼슘 침전 방법, 양이온성 지질 매개 전달, 리포솜 매개 형질감염, 전기천공, 미세발사체 충격, 수용체-매개 유전자 전달, 폴리리신, 히스톤, 키토산, 및 펩티드에 의해 매개되는 전달을 포함한 관련 기술분야에 공지된 임의의 적합한 방법을 사용하여 숙주 세포에 도입될 수 있다. 관심 벡터의 발현을 위한 세포의 형질감염 및 형질전환을 위한 표준 방법은 관련 기술분야에 널리 공지되어 있다. 추가 실시양태에서, 상이한 발현 벡터의 혼합물이 면역 이펙터 세포의 공여자 집단을 유전자 변형시키는데 사용될 수 있고, 여기서 각각의 벡터는 본원에 개시된 바와 같은 상이한 CAR을 코딩한다. 생성된 형질도입된 면역 이펙터 세포는 1종 초과 상이한 CAR을 발현하는 조작된 세포의 비율이 존재하는, 조작된 세포의 혼합된 집단을 형성한다.
- [0240] 한 실시양태에서, 본 발명은 CLL-1 단백질을 표적화하는 CAR 또는 TCR을 발현하는 유전자 조작된 세포를 분류하는 방법을 제공한다. 이는 세포가 해동 시 생존상태로 유지되도록 면역 세포를 동결보존하는 것을 수반한다. CAR을 발현하는 면역 세포의 한 분획은 악성종양을 앓고 있는 환자의 향후 치료를 위해 이러한 세포의 영구적 공급원을 제공하기 위해 관련 기술분야에 공지된 방법에 의해 동결보존될 수 있다. 필요한 경우에, 동결보존된 형질전환된 면역 세포는 해동되고, 성장되고, 보다 많은 이러한 세포를 위해 확장될 수 있다.
- [0241] 본원에 사용된 "동결보존"은 세포를 영하의 온도, 예컨대 (전형적으로) 77 켈빈 또는 -196°C (액체 질소의 비점)로 냉각시킴으로써 보존하는 것을 지칭한다. 낮은 온도에서의 동결 또는 실온으로의 가온으로 인해 보존된 세포가 손상되는 것을 방지하기 위해, 종종 영하의 온도에서 동결보호제가 사용된다. 동결보존제 및 최적 냉각 속도는 세포를 손상으로부터 보호할 수 있다. 본 발명에 따라 사용될 수 있는 동결보호제는 디메틸 술폰(DMSO) (Lovelock & Bishop, Nature (1959); 183: 1394-1395; Ashwood-Smith, Nature (1961); 190: 1204-1205), 글리세롤, 폴리비닐피롤리딘 (Rinfret, Ann. N.Y. Acad. Sci. (1960); 85: 576), 및 폴리에틸렌 글리콜 (Sloviter & Ravdin, Nature (1962); 196: 48)을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 바람직한 냉각 속

도는 1°C - 3°C/분이다.

- [0242] 용어, "실질적으로 순수한"은 주어진 성분이 높은 수준으로 존재하는 것을 나타내는데 사용된다. 성분은 바람직하게는 조성물 중에 존재하는 우세한 성분이다. 바람직하게는 이는 30% 초과, 50% 초과, 75% 초과, 90% 초과, 또는 심지어 95% 초과 수준으로 존재하고, 상기 수준은 고려 하의 총 조성물과 관련하여 건조 중량/건조 중량 기준으로 결정된다. 매우 높은 수준에서 (예를 들어 90% 초과, 95% 초과 또는 99% 초과 수준에서) 성분은 "순수 형태"인 것으로 간주될 수 있다. 본 발명의 생물학적 활성 물질 (CAR, TCR, 단리된 폴리펩티드, 단리된 핵산 분자, 항원 결합 분자, 모이어티)은 물질이 달리 회합될 수 있는 1개 이상의 오염물이 실질적으로 부재하는 형태로 제공될 수 있다. 조성물에 주어진 오염물이 실질적으로 부재하는 경우, 오염물은 낮은 수준으로 (예를 들어, 상기 설정된 건조 중량/건조 중량 기준으로 10% 미만, 5% 미만, 또는 1% 미만의 수준으로) 존재할 것이다.
- [0243] 일부 실시양태에서, 세포는 먼저 그의 배양 배지로부터 세포를 수거한 다음, 세척하고, 투여에 적합한 매질 및 용기 시스템 ("제약상 허용되는" 담체) 중에 세포를 치료-유효량으로 농축시킴으로써 제제화된다. 적합한 주입 매질은 임의의 등장성 매질 제제, 전형적으로 생리 염수, 노르모졸(Normosol)TM R (애보트(Abbott)) 또는 플라즈마-라이트(Plasma-Lyte)TM A (백스터(Baxter))일 수 있지만, 또한 물 중 5% 텍스트로스 또는 링거 락테이트가 사용될 수 있다. 주입 매질에 인간 혈청 알부민이 보충될 수 있다.
- [0244] 조성물 중 세포의 목적하는 치료량은 일반적으로 적어도 2종의 세포 (예를 들어, 적어도 1종의 CD8⁺ 중심 기억 T 세포 및 적어도 1종의 CD4⁺ 헬퍼 T 세포 하위세트)이거나, 보다 전형적으로 10²개 세포 초과, 및 최대 10⁶개, 최대 10⁸ 또는 10⁹개 세포 이하이고, 10¹⁰개 세포 초과일 수 있다. 세포의 수는 조성물이 의도하는 목적하는 용도, 및 그 안에 포함되는 세포의 유형에 좌우될 것이다. 목적하는 세포의 밀도는 전형적으로 10⁶개 세포/ml 초과이고, 일반적으로 10⁷개 세포/ml 초과, 일반적으로 10⁸개 세포/ml 또는 그 초과이다. 누적해서 10⁵, 10⁶, 10⁷, 10⁸, 10⁹, 10¹⁰, 10¹¹, 또는 10¹²개 세포와 동등하거나 또는 이를 초과하는 임상적으로 적절한 수의 면역 세포는 다중 주입으로 배분될 수 있다. 본 발명의 일부 측면에서, 특히 모든 주입된 세포는 특정한 표적 항원 (CLL-1)으로 재지시될 것이기 때문에, 10⁶개/킬로그램 (환자당 10⁶ - 10¹¹개) 범위의 보다 낮은 수의 세포가 투여될 수 있다. CAR 치료는 다중 시점에 이들 범위 내의 투여량으로 투여될 수 있다. 세포는 요법을 받는 환자에 대해 자가, 동종, 또는 이종일 수 있다.
- [0245] 본 발명의 CAR 발현 세포 집단은 단독으로, 또는 제약 조성물로서 희석제 및/또는 다른 성분, 예컨대 IL-2 또는 다른 시토카인 또는 세포 집단과 조합되어 투여될 수 있다. 본 발명의 제약 조성물은 본원에 기재된 바와 같은 CAR 또는 TCR 발현 세포 집단, 예컨대 T 세포를 1종 이상의 제약상 또는 생리학상 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제와 조합하여 포함할 수 있다. 이러한 조성물은 완충제 예컨대 중성 완충 염수, 포스페이트 완충 염수 등; 탄수화물 예컨대 글루코스, 만노스, 수크로스 또는 텍스트란, 만니톨; 단백질; 폴리펩티드 또는 아미노산 예컨대 글리신; 항산화제; 킬레이트화제 예컨대 EDTA 또는 글루타티온; 아주반트 (예를 들어, 수산화알루미늄); 및 보존제를 포함할 수 있다. 본 발명의 조성물은 바람직하게는 정맥내 투여를 위해 제제화된다.
- [0246] 제약 조성물 (용액, 현탁액 등)은 하기 중 1종 이상을 포함할 수 있다: 용매 또는 현탁 매질로서의 역할을 할 수 있는 멸균 희석제 예컨대 주사용수, 염수 용액, 바람직하게는 생리 염수, 링거액, 등장성 염화나트륨, 고정 오일 예컨대 합성 모노- 또는 디글리세리드, 폴리에틸렌 글리콜, 글리세린, 프로필렌 글리콜 또는 다른 용매; 항박테리아제 예컨대 벤질 알콜 또는 메틸 파라벤; 항산화제 예컨대 아스코르브산 또는 중아황산나트륨; 킬레이트화제 예컨대 에틸렌디아민테트라아세트산; 완충제 예컨대 아세테이트, 시트레이트 또는 포스페이트 및 장성 조정제 예컨대 염화나트륨 또는 텍스트로스. 비경구 제제는 유리 또는 플라스틱으로 만들어진 앰플, 일회용 시린지 또는 다중 용량 바이알 내에 담길 수 있다. 주사가능한 제약 조성물은 바람직하게는 멸균이다.
- [0247] 면역 세포 (1개 이상의 CAR 또는 TCR을 함유함)를 자살 유전자로 형질도입하는 것에 의해 유해 사건이 최소화될 수 있다는 것이 인지될 것이다. 또한 유도성 "온" 또는 "가속" 스위치를 면역 세포 내로 혼입시키는 것이 바람직할 수 있다. 적합한 기술은 세포에 본 발명의 CAR 구축물을 형질도입하기 전, 후 또는 그와 동시에 유도성 카스파제-9 (미국 출원 2011/0286980) 또는 티미딘 키나제를 사용하는 것을 포함한다. 자살 유전자 및/또는 "온" 스위치를 도입하기 위한 추가의 방법은 TALENS, 아연 핑거, RNAi, siRNA, shRNA, 안티센스 기술, 및 관련 기술분야에 공지된 다른 기술을 포함한다.

- [0248] 본 발명에 따르면, 추가의 온-오프 또는 다른 유형의 제어 스위치 기술이 본원에 포함될 수 있다. 이들 기술은 이량체화 도메인 및 이러한 도메인 이량체화의 임의적 활성화제의 사용을 활용할 수 있다. 이들 기술은, 예를 들어, 특정 세포에서 FKBP/라파로그 이량체화 시스템을 사용하는, 문헌 [Wu et al., Science 2014 350 (6258)]에 기재된 것을 포함하며, 그의 내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다. 추가의 이량체화 기술이, 예를 들어, 문헌 [Fegan et al. Chem. Rev. 2010, 110, 3315-3336] 뿐만 아니라 미국 특허 번호 5,830,462; 5,834,266; 5,869,337; 및 6,165,787에 기재되어 있고, 그의 내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다. 추가의 이량체화 쌍은 시클로스포린-A/시클로필린, 수용체, 에스트로젠/에스트로젠 수용체 (임의로 타목시펜을 사용함), 글루코코르티코이드/글루코코르티코이드 수용체, 테트라시클린/테트라시클린 수용체, 비타민 D/비타민 D 수용체를 포함할 수 있다. 이량체화 기술의 추가의 예는 예를 들어, WO 2014/127261, WO 2015/090229, US 2014/0286987, US2015/0266973, US2016/0046700, 미국 특허 번호 8,486,693, US 2014/0171649, 및 US 2012/0130076에서 찾아볼 수 있고, 그의 내용은 그 전문이 본원에 참조로 추가로 포함된다.
- [0249] 본원의 설명은 단지 예시적이고 설명적이며, 청구되는 바와 같은 본 발명을 제한하는 것이 아님을 이해할 것이다. 본 출원에서, 단수형의 사용은 구체적으로 언급되지 않는 한 복수형을 포함한다.
- [0250] 본원에 사용된 섹션 표제는 단지 조직화 목적을 위한 것이며, 기재된 대상을 제한하는 것으로 해석되어서는 안 된다. 특허, 특허 출원, 기사, 책, 및 논문을 포함하나 이에 제한되지는 않는, 본 출원에 인용된 모든 문헌 또는 문헌의 일부는 임의의 목적상 그 전문이 명백하게 본원에 참조로 포함된다. 본 개시내용에 따라 사용되는 바와 같은 하기 용어는, 달리 나타내지 않는 한, 하기 의미를 갖는 것으로 이해될 것이다:
- [0251] 본 출원에서, "또는"의 사용은 달리 언급되지 않는 한 "및/또는"을 의미한다. 또한, 용어 "포함하는", 뿐만 아니라 다른 형태, 예컨대 "포함하다" 및 "포함되다"의 사용은 제한하는 것이 아니다. 또한, 용어 예컨대 "요소" 또는 "성분"은 달리 구체적으로 언급되지 않는 한 하나의 유닛을 포함하는 요소 및 성분 및 하나 초과의 서브유닛을 포함하는 요소 및 성분 둘 다를 포괄한다.
- [0252] 용어 "CLL-1 활성화"는 CLL-1의 임의의 생물학적 효과를 포함한다. 특정 실시양태에서, CLL-1 활성화는 CLL-1이 기질 또는 수용체와 상호작용하거나 또는 그에 결합하는 능력을 포함한다.
- [0253] 용어 "폴리뉴클레오티드," "뉴클레오티드," 또는 "핵산"은 단일-가닥 및 이중-가닥 뉴클레오티드 중합체 둘 다를 포함한다. 이는 바람직하게는 본원에 정의된 바와 같은 단리된 폴리뉴클레오티드, 뉴클레오티드 또는 핵산을 포함한다. 폴리뉴클레오티드를 포함하는 뉴클레오티드는 리보뉴클레오티드 또는 데옥시리보뉴클레오티드 또는 각각의 유형의 뉴클레오티드의 변형된 형태일 수 있다. 상기 변형은 염기 변형 예컨대 브로모우리딘 및 이노신 유도체, 리보스 변형 예컨대 2',3'-디데옥시리보스, 및 뉴클레오티드간 연결 변형 예컨대 포스포로티오에이트, 포스포로디티오에이트, 포스포로셀레노에이트, 포스포로-디셀레노에이트, 포스포로-아닐로티오에이트, 포스포라닐라테이트 및 포스포로아미데이트를 포함한다.
- [0254] 용어 "올리고뉴클레오티드"는 200개 이하의 뉴클레오티드를 포함하는 폴리뉴클레오티드를 지칭한다. 올리고뉴클레오티드는, 예를 들어 돌연변이체 유전자의 구축에 사용하기 위해, 단일 가닥 또는 이중 가닥일 수 있다. 올리고뉴클레오티드는 센스 또는 안티센스 올리고뉴클레오티드일 수 있다. 올리고뉴클레오티드는 검출 검정을 위해 방사성표지, 형광 표지, 합텐 또는 항원 표지를 포함한 표지를 포함할 수 있다. 올리고뉴클레오티드는 예를 들어, PCR 프라이머, 클로닝 프라이머 또는 혼성화 프로브로서 사용될 수 있다.
- [0255] 용어 "제어 서열"은 라이게이션되는 코딩 서열의 발현 및 프로세싱에 영향을 미칠 수 있는 폴리뉴클레오티드 서열을 지칭한다. 이러한 제어 서열의 속성은 숙주 유기체에 따라 좌우될 수 있다. 특정한 실시양태에서, 원핵생물에 대한 제어 서열은 프로모터, 리보솜 결합 부위, 및 전사 종결 서열을 포함할 수 있다. 예를 들어, 진핵생물에 대한 제어 서열은 전사 인자, 전사 인핸서 서열, 및 전사 종결 서열에 대한 하나 또는 복수의 인식 부위를 포함하는 프로모터를 포함할 수 있다. "제어 서열"은 리더 서열 (신호 펩티드) 및/또는 융합 파트너 서열을 포함할 수 있다.
- [0256] 일부 실시양태에서, CAR 또는 TCR을 코딩하는 본 발명의 폴리뉴클레오티드는 추가로 리더 서열 또는 펩티드 (또한 본원에서 "신호 펩티드"로도 지칭됨)를 포함할 수 있다. 특정한 실시양태에서, 리더 펩티드는 아미노산 서열 MALPVTALLPLALLHAARP (서열식별번호: 144)와 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 리더 펩티드는 서열식별번호: 144의 아미노산 서열을 포함한다.
- [0257] 본원에 사용된 "작동가능하게 연결된"은 상기 용어가 적용되는 성분들이 적합한 조건 하에 그의 고유 기능을 수

행가능하게 하는 관계로 존재하는 것을 의미한다.

- [0258] 용어 "백터"는 단백질 코딩 정보를 숙주 세포 내로 전달하는데 사용되는 임의의 분자 또는 실체 (예를 들어, 핵산, 플라스미드, 박테리오파지 또는 바이러스)를 의미한다. 용어 "발현 백터" 또는 "발현 구축물"은 숙주 세포의 형질전환에 적합하고, 작동가능하게 연결된 1개 이상의 이중 코딩 영역의 발현을 (숙주 세포와 관련하여) 지시 및/또는 제어하는 핵산 서열을 함유하는 백터를 지칭한다. 발현 구축물은 작동가능하게 연결된 코딩 영역의 전사, 번역에 영향을 미치거나 또는 이를 제어하고, 인트론이 존재하는 경우에 그의 RNA 스플라이싱에 영향을 미치는 서열을 포함할 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0259] 용어 "숙주 세포"는 핵산 서열로 형질전환되었거나, 또는 형질전환될 수 있고, 이에 의해 관심 유전자를 발현하는 세포를 지칭한다. 상기 용어는 관심 유전자가 존재하는 한, 자손이 원래의 모 세포와 형태학상 또는 유전자 구성에서 동일한지 여부와 관계 없이, 모 세포의 자손을 포함한다.
- [0260] 용어 "형질전환"은 세포의 유전자 특징에서의 변화를 지칭하고, 세포는 새로운 DNA 또는 RNA를 함유하도록 변형된 경우에 형질전환되었다. 예를 들어, 세포는 형질감염, 형질도입, 또는 다른 기술을 통해 새로운 유전 물질을 도입함으로써 그의 천연 상태에서부터 유전자 변형된 경우에 형질전환되었다. 형질감염 또는 형질도입 후에, 형질전환하는 DNA는 세포의 염색체 내로 물리적으로 통합함으로써 세포의 DNA와 재조합될 수 있거나, 또는 복제되지 않으면서 에피솜 요소로서 일시적으로 유지될 수 있거나, 또는 플라스미드로서 독립적으로 복제될 수 있다. 세포는 형질전환 DNA가 세포 분열과 함께 복제될 때, "안정적으로 형질전환된" 것으로 간주된다.
- [0261] 용어 "형질감염"은 세포에 의한 외래 또는 외인성 DNA의 흡수를 지칭한다. 수많은 형질감염 기술이 관련 기술 분야에 널리 공지되어 있고, 본원에 개시되어 있다. 예를 들어, 문헌 [Graham et al., 1973, Virology 52:456; Sambrook et al., 2001, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 상기 문헌; Davis et al., 1986, Basic Methods in Molecular Biology, Elsevier; Chu et al., 1981, Gene 13:197]을 참조한다.
- [0262] 용어 "형질도입"은 외래 DNA가 바이러스 백터를 통해 세포 내로 도입되는 과정을 지칭한다. 문헌 [Jones et al., (1998). Genetics: principles and analysis. Boston: Jones & Bartlett Publ]을 참조한다.
- [0263] 용어 "폴리펩티드" 또는 "단백질"은 천연 서열의 1개 이상의 아미노산의 결실, 부가, 및/또는 치환, 및 바람직하게는 그 안에 8개 이하의 아미노산 치환을 포함하는, 단백질의 아미노산 서열을 갖는 거대분자를 지칭한다. 바람직하게는, 폴리펩티드 또는 단백질은 본원에 정의된 바와 같이 단리된다. 용어 "폴리펩티드" 및 "단백질"은 구체적으로 항원-결합 단백질의 1개 이상의 아미노산의 결실, 부가, 및/또는 치환, 및 바람직하게는 그 안에 8개 이하의 아미노산 치환을 갖는, CLL-1 항원 결합 분자, 항체 또는 서열을 포괄한다. 용어 "폴리펩티드 단편"은 전장 천연 단백질과 비교하여 아미노-말단 결실, 카복실-말단 결실, 및/또는 내부 결실을 갖는 단리된 폴리펩티드를 지칭한다. 이러한 단편은 또한 천연 단백질과 비교하여 변형된 아미노산을 함유할 수 있다. 유용한 폴리펩티드 단편은 항원 결합 분자의 면역학적으로 기능성인 단편을 포함한다. 유용한 단편은 1개 이상의 CDR 영역, 중쇄 및/또는 경쇄의 가변 도메인, 항체 쇄의 다른 부분의 부분 등을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0264] 용어 "단리된"은 (i) 정상적으로 발견될 적어도 일부의 다른 단백질이 부재하는 것, (ii) 동일한 공급원, 예를 들어, 동일한 종으로부터 다른 단백질이 본질적으로 부재하는 것, (iii) 자연에서 회합되어 있는 폴리뉴클레오티드, 지질, 탄수화물 또는 다른 물질과 적어도 약 50 퍼센트 분리된 것, (iv) 자연에서 회합되지 않는 폴리펩티드와 (공유 또는 비공유 상호작용에 의해) 작동가능하게 회합된 것, 또는 (v) 자연 발생하지 않는 것을 의미한다.
- [0265] 폴리펩티드 (예를 들어, 항원 결합 분자 또는 항체)의 "변이체"는 또 다른 폴리펩티드 서열에 비해 1개 이상의 아미노산 잔기가 아미노산 서열 내로 삽입, 그로부터 결실 및/또는 그와 치환된 아미노산 서열을 포함한다. 변이체는 융합 단백질을 포함한다.
- [0266] 용어 "동일성"은 서열을 정렬하고 비교함으로써 결정되는, 2개 이상의 폴리펩티드 분자 또는 2개 이상의 핵산 분자의 서열 사이의 관계를 지칭한다. "퍼센트 동일성"은 비교되는 분자에서 아미노산 또는 뉴클레오티드 사이에 동일한 잔기의 퍼센트를 의미하고, 비교되는 분자 중 최소 크기에 기초하여 계산된다. 이들 계산을 위해, 정렬 내의 갭 (존재할 경우)이 바람직하게는 특정한 수학적 모델 또는 컴퓨터 프로그램 (즉, "알고리즘")에 의해 다루어진다.
- [0267] 퍼센트 동일성을 계산하기 위해, 비교되는 서열은 전형적으로 서열 사이의 최대 매치를 제공하는 방식으로 정렬된다. 퍼센트 동일성을 결정하기 위해 사용될 수 있는 컴퓨터 프로그램의 한 예는 GCG 프로그램 패키지이고,

이는 GAP (Devereux et al., 1984, Nucl. Acid Res. 12:387; 제네틱스 컴퓨터 그룹(Genetics Computer Group), 위스콘신주 매디슨 소재의 위스콘신 대학교)를 포함한다. 컴퓨터 알고리즘 GAP는 퍼센트 서열 동일성을 결정할 2개의 폴리펩티드 또는 폴리뉴클레오티드를 정렬시키는데 사용된다. 서열은 그의 각각의 아미노산 또는 뉴클레오티드의 최적 매칭 (알고리즘에 의한 결정 시 "매칭된 폭")을 위해 정렬된다. 특정 실시양태에서, 표준 비교 행렬 (PAM 250 비교 행렬에 대해 문헌 [Dayhoff et al., 1978, Atlas of Protein Sequence and Structure 5:345-352]; BLOSUM 62 비교 행렬에 대해 문헌 [Henikoff et al., 1992, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 89:10915-10919] 참조)이 또한 알고리즘에 의해 사용한다.

[0268] 본원에 사용된, 20개의 통상적인 (예를 들어, 자연 발생) 아미노산 및 그의 약어는 통상적인 용법을 따른다. 문헌 [Immunology - A Synthesis (2nd Edition, Golub and Gren, Eds., Sinauer Assoc., Sunderland, Mass. (1991))]을 참조하고, 이는 임의의 목적상 본원에 참조로 포함된다. 20개의 통상적인 아미노산의 입체이성질체 (예를 들어, D-아미노산), 비천연 아미노산 예컨대 알파-, 알파-이치환된 아미노산, N-알킬 아미노산, 락트산, 및 다른 비통상적인 아미노산이 또한 본 발명의 폴리펩티드를 위한 적합한 성분일 수 있다. 비통상적인 아미노산의 예는 4-히드록시프롤린, .감마.-카르복시글루타메이트, 엡실론-N,N,N-트리메틸리신, e-N-아세틸리신, O-포스포세린, N-아세틸세린, N-포르밀메티오닌, 3-메틸히스티딘, 5-히드록시리신, .시그마.-N-메틸아르기닌, 및 다른 유사한 아미노산 및 이미노산 (예를 들어, 4-히드록시프롤린)을 포함한다. 본원에 사용된 폴리펩티드 표기법에서, 표준 용법 및 규정에 따라 왼쪽 방향은 아미노 말단 방향이고, 오른쪽 방향은 카르복시-말단 방향이다.

[0269] 보존적 아미노산 치환은 비-자연 발생 아미노산 잔기를 포괄할 수 있고, 이는 전형적으로 생물체 내에서의 합성 보다는 화학적 펩티드 합성에 의해 혼입된다. 이들은 펩티드모방체 및 다른 역전 또는 역위 형태의 아미노산 모이어티를 포함한다. 자연 발생 잔기는 공통 측쇄 특성을 기초로 하여 하기 부류로 나뉠 수 있다:

[0270] a) 소수성: 노르류신, Met, Ala, Val, Leu, Ile;

[0271] b) 중성 친수성: Cys, Ser, Thr, Asn, Gln;

[0272] c) 산성: Asp, Glu;

[0273] d) 염기성: His, Lys, Arg;

[0274] e) 쇠 배향에 영향을 미치는 잔기: Gly, Pro; 및

[0275] f) 방향족: Trp, Tyr, Phe.

[0276] 예를 들어, 비-보존적 치환은 이들 부류 중 하나의 구성원의 또 다른 부류의 구성원으로서의 교환을 수반할 수 있다. 이러한 치환된 잔기는 예를 들어, 비-인간 항체와 상동성인 인간 항체의 영역 내로, 또는 분자의 비-상동성 영역 내로 도입될 수 있다. 예시적인 아미노산 치환이 표 3에 제시된.

[0277] 표 3

<u>원래 잔기</u>	<u>예시적인 치환</u>	<u>바람직한 치환</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, 노르류신	Leu
Leu	노르류신, Ile, Val, Met, Ala, Phe	Ile
Lys	Arg, 1,4 디아미노-부티르산	Arg
	Acid, Gln, Asn	
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, 노르류신	Leu

[0278]

[0279]

용어 "유도체"는 아미노산 (또는 핵산)의 삽입, 결실, 또는 치환 이외의 화학적 변형을 포함하는 분자를 지칭한다. 특정 실시양태에서, 유도체는 중합체, 지질, 또는 다른 유기 또는 무기 모이어티와의 화학 결합을 포함하나 이에 제한되지는 않는 공유 변형을 포함한다. 특정 실시양태에서, 화학적으로 변형된 항원 결합 분자는 화학적으로 변형되지 않은 항원 결합 분자보다 더 큰 순환 반감기를 가질 수 있다. 일부 실시양태에서, 유도체 항원 결합 분자는 폴리에틸렌 글리콜, 폴리옥시에틸렌 글리콜, 또는 폴리프로필렌 글리콜을 포함하나 이에 제한되지는 않는 1개 이상의 수용성 중합체 부착을 포함하도록 공유 변형된다.

[0280]

펩티드 유사체는 주형 펩티드의 특성과 유사한 특성을 갖는 비-펩티드 약물로서 제약 산업에서 통상적으로 사용된다. 이들 유형의 비-펩티드 화합물은 "펩티드 모방체" 또는 "펩티드모방체"로 불린다. 문헌 [Fauchere, J., Adv. Drug Res., 15:29 (1986); Veber & Freidinger, TINS, p.392 (1985); 및 Evans et al., J. Med. Chem., 30:1229 (1987)]은 임의의 목적상 본원에 참조로 포함된다.

[0281]

치료제, 예를 들어, 조작된 CAR T 세포의 "치료 유효량", "유효 용량", "유효량", 또는 "치료 유효 투여량"은 단독으로 또는 또 다른 치료제와 조합되어 사용될 때 대상체를 질환 발병으로부터 보호하거나, 또는 질환 증상의 중증도에서의 감소, 질환 무증상 기간의 빈도 또는 지속기간의 증가, 또는 질환 고통으로 인한 손상 또는 장애의 방지에 의해 입증되는 질환 퇴행을 촉진하는 임의의 양이다. 질환 퇴행을 촉진하는 치료제의 능력은 숙련된 진료의에게 공지되어 있는 다양한 방법을 사용하여, 예컨대 임상 시험 동안 인간 대상체에서, 인간에서의 효능을 예측하는 동물 모델 시스템에서, 또는 시험관내 검정에서 작용제의 활성을 검정함으로써 평가될 수 있다.

- [0282] 용어 "환자" 및 "대상체"는 상호교환가능하게 사용되고, 인간 및 비-인간 동물 대상체 뿐만 아니라 이전에 장애가 진단된 것, 이전에 장애가 인식되지 않은 것, 의학적 진찰을 받은 것, 장애가 발생할 위험이 있는 것 등을 포함한다.
- [0283] 용어 "치료하다" 및 "치료"는 대상체에서 장애가 발생할 위험 또는 다른 위험 인자를 감소시키는 치유적 치료, 예방적 치료, 및 적용을 포함한다. 치료는 장애의 완전한 치유를 필요로 하지 않고, 증상 또는 근원적인 위험 인자를 감소시키는 실시양태를 포괄한다. 용어 "예방하다"는 사건의 가능성의 100% 제거를 필요로 하지 않는다. 오히려, 이는 사건의 발생 가능성이 화합물 또는 방법의 존재 하에 감소되는 것을 나타낸다.
- [0284] 제조합 DNA, 올리고뉴클레오티드 합성, 및 조직 배양 및 형질전환 (예를 들어, 전기천공, 리포펙션)을 위해 표준 기술이 사용될 수 있다. 효소적 반응 및 정제 기술은 제조업체의 명세사항에 따라, 또는 관련 기술분야에서 통상적으로 달성되는 바와 같이, 또는 본원에 기재된 바와 같이 수행될 수 있다. 상기 기술 및 절차는 일반적으로 관련 기술분야에 널리 공지된 통상적인 방법에 따라, 또한 본 명세서 전반에서 인용되고 논의되는 다양한 일반적이고 보다 구체적인 참고문헌에 기재된 바와 같이 수행될 수 있다. 예를 들어, 문헌 [Sambrook et al., Molecular Cloning: A Laboratory Manual (2d ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y. (1989))]을 참조하고, 이는 임의의 목적상 본원에 참조로 포함된다.
- [0285] 참조로 포함
- [0286] 본 명세서에 언급된 모든 공개, 특허 및 특허 출원은, 각각의 개별 공개, 특허 또는 특허 출원이 참조로 포함되는 것으로 구체적이고 개별적으로 명시된 바와 동일한 정도로 본원에 참조로 포함된다. 그러나, 본원의 참고문헌의 인용은 이러한 참고문헌이 본 발명에 대한 선행 기술이라는 것을 인정하는 것으로서 해석되어서는 안된다. 참조로 포함된 참고문헌에 제공된 임의의 정의 또는 용어가 본원에서 제공되는 용어 및 논의와 상이한 경우에는, 본원의 용어 및 정의가 적용된다.
- [0287] 상기 기재된 명세서는 관련 기술분야의 통상의 기술자가 본 발명을 실시할 수 있기에 충분한 것으로 간주된다. 상기 설명 및 예는 본 발명의 특정 바람직한 실시양태를 상술하며, 본 발명자들에 의해 고려되는 최적 방식을 기재한다. 그러나, 상기의 것이 문서에서 상세하게 나타내어질 수 있더라도, 본 발명이 많은 방식으로 실시될 수 있고 본 발명이 첨부된 청구범위 및 그의 임의의 등가물에 따라 해석되어야 하는 것으로 인지될 것이다.
- [0288] 수행된 실험 및 달성된 결과를 포함한 하기 실시예는 단지 예시적인 목적으로 제공되고, 본 발명을 제한하는 것으로 해석되어서는 안 된다.
- [0289] 실시예 1
- [0290] 인간 PBMC에서의 mRNA 전기천공에 의한 CLL-1 CAR 활성의 결정. T7 프로모터, CAR 구축물 및 베타 글로빈 안정화 서열을 코딩하는 플라스미드를, 10ug DNA를 EcoRI 및 BamHI (NEB)로 밤새 소화시켜 선형화하였다. 이어서 DNA를 프로테이나제 K (썬모 피셔(Thermo Fisher)™, 600U/ml)로 50°C에서 2시간 동안 소화시키고, 페놀/클로로포름으로 정제하고, 아세트산나트륨 및 2 부피의 에탄올을 첨가하여 침전시켰다. 이어서 펠릿을 건조시키고, RNase/DNase 무함유 물 중에 재현탁시키고, 정량화하였다. 이어서 선형 DNA 1ug을 사용하여 제조업체의 지침에 따라 m메세지 머신 T7 울트라(mMESSAGE mMACHINE T7 Ultra) (썬모 피셔™)를 사용하여 시험관내 전사를 생성하였다. RNA를 제조업체의 지침에 따라 메가클리어(MEGAClear) 키트 (썬모 피셔™)를 사용하여 추가로 정제하고, 나노드롭(NanoDrop)™을 사용하여 정량화하였다. 아가로스 겔에 전개시켜 mRNA 완전성을 평가하였다.
- [0291] 상이한 암 세포주를 CLL-1 발현에 대해 평가하였다. 나말바 (ATCC), U937 (ATCC), HL-60 (ATCC), EoL-1 (시그마(Sigma)), KG1a (ATCC) 및 MV4;11 (ATCC) 세포를 염색 완충제 (비디 파밍겐(BD Pharmingen)™) 중 PE (비디 파밍겐™)에 접합된 항-CLL-1 항체로 4°C에서 30분 동안 염색하였다. 이어서 세포를 세척하고, 데이터 획득 전 아이오딘화프로피듐 (비디 파밍겐™)을 함유하는 염색 완충제 중에 재현탁시켰다. 이어서 유동 세포측정법에 의해 샘플을 획득하고, 플로우조(FlowJo)™를 사용하여 데이터를 분석하고, 히스토그램에 플롯팅하였다. CLL-1 발현에 대한 결과는 도 1에서 확인할 수 있다.
- [0292] 건강한 공여자 류코백 (헤마케어(Hemacare)™)으로부터 피콜-파크 밀도 원심분리를 제조업체의 지침에 따라 사용하여 PBMC를 분리하였다. R10 배지 + IL-2 (300IU/ml, 프로류킨(Proleukin)®, 프로메테우스(Prometheus)® 테라퓨틱스 앤드 다이아그노스틱스(Therapeutics and Diagnostics)) 중의 OKT3 (50ng/ml, 밀테니 바이오텍(Miltenyi Biotec)™)을 사용하여 PBMC를 자극하였다. 자극 7일 후, T 세포를 Opti-MEM™ (썬모 피셔 사이언티픽(Thermo Fisher Scientific)™) 중에서 2회 세척하고, Opti-MEM 중 2.5x10⁷ 개 세포/ml의 최종 농도로 재현

탁시켰다. 전기천공당 mRNA 10 µg을 사용하였다. 세포의 전기천공을 제미니(Gemini) X2 시스템 (하버드 어패러투스 비티엑스(Harvard Apparatus BTX)TM) 세트를 사용하여 수행하여 2mm 큐벳 (하버드 어패러투스 비티엑스TM)에 0.5ms 동안 단일 400V 펄스를 전달하였다. 세포를 즉시 R10 + IL-2 배지로 옮기고, 회복되게 하였다. 활성화 검정에 사용하기 전, 세포를 0.5-2.0 x 10⁶ 개 세포/ml로 유지시켰다.

[0293] mRNA 전기천공 6시간 후, T 세포를 염색 완충제 (비디 파밍겐TM) 중 비오틴화된 단백질 L (써모 사이언티픽TM)로 4°C에서 30분 동안 염색하였다. 이어서 세포를 세척하고, 염색 완충제 중 PE 스트렙타비딘 (비디 파밍겐TM)으로 4°C에서 30분 동안 염색하였다. 이어서 세포를 세척하고, 데이터 획득 전 아이오딘화프로피듐 (비디 파밍겐TM)을 함유하는 염색 완충제 중에 재현탁시켰다. CAR 검출에 대한 결과를 도 2에 제시한다.

[0294] mRNA 전기천공 6시간 후 이펙터 세포를 R10 배지에서 표적 세포와 1:1 E:T 비로 배양하였다. 시험된 세포주는 나말바, U937, HL-60, EoL-1, KG1a 및 MV4;11을 포함하였다. 공동배양 16시간 후, 상청액을 루미넥스 (이엠디 밀리포어(EMD Millipore))에 의해 제조업체의 지침에 따라 분석하고, 표적 세포 생존율을 아이오딘화프로피듐 (PI) 흡수의 유동 세포측정 분석에 의해 평가하였다. 시토키인 방출 검정에 상응하는 결과는 도 3에서 확인할 수 있다. 세포용해 활성화 검정의 결과는 도 4 및 도 5에서 확인할 수 있다.

[0295] 실시예 2

[0296] 인간 PBMC의 렌티바이러스 형질도입에 의한 CLL-1 CAR 활성화의 결정. 상이한 CLL-1 CAR 구축물을 함유하는 제3세대 렌티바이러스 전달 벡터를 비라파워(ViraPower)TM 렌티바이러스 패키징 믹스 (라이프 테크놀로지스(Life Technologies)TM)와 함께 사용하여 렌티바이러스 상청액을 생성하였다. 간략하게, DNA 15ug 및 폴리에틸렌민 (폴리사이언시스(Polysciences)TM, 1mg/ml) 22.5ul를 OptiMEMTM 배지 600ul 중에서 혼합하여 형질감염 믹스를 생성하였다. 믹스를 실온에서 5분 동안 인큐베이션하였다. 동시에, 293T 세포 (ATCC)를 트립신처리하고, 카운팅하고, 총 10x10⁶개의 총 세포를 형질감염 믹스와 함께 T75 플라스크에 플레이팅하였다. 형질감염 3일 후, 상청액을 수집하고, 0.45um 필터를 통해 여과하고, 사용시까지 -80°C에서 저장하였다.

[0297] 건강한 공여자 류코팩 (헤마케어TM)으로부터 피콜-파크 밀도 원심분리를 제조업체의 지침에 따라 사용하여 PBMC를 분리하였다. R10 배지 + IL-2 (300IU/ml, 프로류킨®, 프로메테우스® 테라퓨틱스 엔드 다이아그노스틱스) 중의 OKT3 (50ng/ml, 밀테니 바이오텍TM)을 사용하여 PBMC를 자극하였다. 자극 48시간 후, 렌티바이러스를 MOI=10으로 사용하여 세포를 형질도입시켰다. 세포를 활성화 검정에서 사용하기 전에 0.5-2.0 x 10⁶ 개 세포/ml로 유지시켰다.

[0298] 자극 후 제12일에, T 세포를 염색 완충제 (비디 파밍겐TM) 중 비오틴화된 단백질 L (써모 사이언티픽TM)로 4°C에서 30분 동안 염색하였다. 이어서 세포를 세척하고, 염색 완충제 중 PE 스트렙타비딘 (비디 파밍겐TM)으로 4°C에서 30분 동안 염색하였다. 이어서 세포를 세척하고, 데이터 획득 전 아이오딘화프로피듐 (비디 파밍겐TM)을 함유하는 염색 완충제 중에 재현탁시켰다. CAR 검출에 대한 결과를 도 6에 제시한다.

[0299] T 세포 자극 12일 후 이펙터 세포를 R10 배지에서 표적 세포와 1:1 E:T 비로 배양하였다. 시험된 세포주는 나말바, U937, HL-60, EoL-1, KG1a 및 MV4;11을 포함하였다. 공동배양 16시간 후, 상청액을 루미넥스 (이엠디 밀리포어TM)에 의해 제조업체의 지침에 따라 분석하고, 표적 세포 생존율을 아이오딘화프로피듐 (PI) 흡수의 유동 세포측정 분석에 의해 평가하였다. 시토키인 방출 검정에 상응하는 결과는 도 7에서 확인할 수 있다. 세포용해 활성화 검정의 결과는 도 8에서 확인할 수 있다.

[0300] 실시예 3

[0301] 5-6 주령의 암컷 잭슨 NSG 마우스 (NOD.Cg-Prkdc^{scid} Il2rg^{tm1Wjl}/SzJ)를 본 연구에 사용하였다. 마우스에게 방사선조사된 하플란 2918.15 설치류 식이 및 물을 자유롭게 제공하였다. 마우스는 버블 환경 내에 시간당 100의 완전 환기로 H.E.P.A 여과된 공기를 제공하는 바이오버블(Biobubble)® 클린 룸 내부에 옥수수 속대가 깔린 이노비브(Innovive)TM 일회용 환기 케이징에 수용하였다. 모든 처리, 체중 결정, 및 종양 측정은 버블 환경에서 수행하였다. 상기 환경을 70°F±2°F의 온도 범위 및 30-70%의 습도 범위로 제어하였다. 모든 절차는 미국 국립 보건원 (NIH)의 모든 법규, 규정 및 가이드라인을 준수하여 몰레큘라 이미징, 인크.(Molecular Imaging, Inc.)의 동물 실험 윤리 위원회의 승인 하에 수행하였다.

[0302] 종양 세포 제조

[0303] U937-luc 세포를 리포르(Lifor)® 보존 용액 중에 수득하였다. 세포를 200rcf에서 4°C에서 8분 동안 원심분리

하고, 상청액을 흡인해내고, 펠릿을 차가운 돌베코 포스페이트 완충 염수 (DPBS) 중에 피펫팅에 의해 재현탁시켰다. 균질 세포 현탁액의 분취물을 트리판 블루 용액 중에 희석하고, 루나(Luna)TM 자동화 세포 계수기를 사용하여 카운팅하였다. 세포 현탁액을 200rcf에서 4℃에서 8분 동안 원심분리하였다. 상청액을 흡인해내고, 세포 펠릿을 차가운 혈청-무함유 배지 중에 재현탁시켜 트리판-배지 세포/ml의 최종 농축물을 생성하였다. 세포 현탁액을 이식 동안 웨트 아이스 상에서 유지시켰다. 시험 동물에게 27-게이지 바늘 및 시린지를 사용하여 제0일에 0.2ml의 1.00E+06개 세포를 외측 꼬리 정맥을 통해 정맥내로 이식하였다.

[0304] CAR T-세포 제조

[0305] 본 발명에 따른 T 세포를 수득하고, 드라이 아이스 상에서 동결시키고, 액체 질소 중에 저장하였다. 처리일에, 제공된 크리오바이알을 크리오스토리지에서 꺼내어 37℃ 수조에서 해동시켰다. 각각의 군의 경우에, 제공된 T 세포를 단일 50ml 원추형 튜브 내에서 10% FBS가 보충된 가온된 RPMI 1640과 합하였다. 크리오바이알 튜브를 10% FBS를 함유하는 가온된 RPMI 1640으로 세정하여 세포 손실을 최소화하고 각각의 원추형 튜브에서 총 부피 50ml에 도달하게 하였다. 각각 50ml 원추형 튜브를 200rcf에서 4℃에서 8분 동안 원심분리하였다. 상청액을 흡인해내고, 세포 펠릿을 실온 DPBS 10ml 중에 재현탁시켰다. 균질 세포 현탁액의 분취물을 트리판 블루 용액 중에 희석하고, 혈구계수기를 사용하여 수동으로 카운팅하였다. 세포 현탁액을 다시 200rcf에서 4℃에서 8분 동안 원심분리하였다. 상청액을 흡인해내고, 세포 펠릿을 실온 DPBS 중에 재현탁시켜 요구되는 최종 농축물을 생성하였다. 세포 현탁액을 처리 투여 동안 웨트 아이스 상에서 유지시켰다.

[0306] 생물발광 영상화

[0307] IVIS 스펙트럼 (퍼킨 엘머(Perkin Elmer), 매사추세츠주 홉킨턴)을 사용하여 생체내 생물발광 영상화 (BLI)를 수행하였다. 동물을 ~1-2% 이소플루란 기체 마취 하에 한 번에 최대 5회 영상화하였다. 각각의 동물에게 150mg/kg (15mg/ml) D-루시페린을 IP로 주사하고, 주사 10분 후에 복와위에 이어 양와위 자세로 영상화하였다. 영상당 적어도 수백개의 카운트를 수득하고 추가로 CCD 칩의 포화를 피하기 위해, 큰 비닝 내지 작은 비닝의 CCD 칩을 사용하고 노출 시간을 조정하였다 (2초 내지 2분). BLI 영상을 제3일, 제11일, 제18일, 및 제25일에 수집하였다. 영상을 리빙 이미지(Living Image) 버전 4.5 (퍼킨 엘머, 매사추세츠주 홉킨턴) 소프트웨어를 사용하여 분석하였다. 각각의 개별 동물에 대한 복와위 및 양와위 영상 위에 전신 고정-부피 ROI를 놓고, 동물 확인에 기초하여 라벨링하였다. 광자/초 (p/s)로 표현되는 총 방사휘도를 계산하고, 모든 ROI에 대해 전송하여 군 사이의 분석을 용이하게 하였다. 복와위 및 양와위 ROI를 함께 합하여 전신 중앙 부담을 추정하였다.

[0308] 처리

[0309] 모든 마우스를 전신 중앙 부담의 BLI-유도된 추정치에 기초하여 연구 군으로 분류하였다. 모든 군에 대한 평균 중앙 부담이 연구 집단에 대한 전체 평균 중앙 부담의 10% 이내이도록 마우스를 분배하였다. CAR T 세포에 의한 처리를 제3일에 시작하였다. 모든 마우스에게 0.2mL의 고정 부피를 투여하였다. 결과를 도 10에 제시한다.

[0310] 부작용의 평가

[0311] 모든 동물을 적어도 1일 1회 임상 징후에 대해 관찰하였다. 각각의 처리일에 동물을 칭량하였다. 개개의 체중을 매주 3회 기록하였다.

[0312]

하기 서열은 본 발명을 추가로 예시할 것이다.

CD28T DNA 세포외, 막횡단, 세포내

CTTGATAATGAAAAGTCAAACGGAACAATCATTACGTGAAGGG
 CAAGCACCTCTGTCCGTCACCCCTGTTCCCTGGTCCATCCAAGCCA
 TTCTGGGTGTTGGTCGTAGTGGGTGGAGTCCTCGCTTGTACTCTC
 TGCTCGTCACCGTGGCTTTTATAATCTTCTGGGTTAGATCCAAAAG
 AAGCCGCTGCTCCATAGCGATTACATGAATATGACTCCACGCCG
 CCCTGGCCCCACAAGGAAACTACCAGCCTTACGCACCACCTAG
 AGATTCGCTGCCTATCGGAGC (SEQ ID NO. 1)

CD28T 세포외, 막횡단, 세포내 AA

LDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPFPGPSKPFWVLVVVGGVLACYLL
 VTVAFIIFWVRSKRSRLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYPYAPPRDFA
 AYRS (SEQ ID NO. 2)

CD28T DNA - 세포외

CTTGATAATGAAAAGTCAAACGGAACAATCATTACGTGAAGGG
 CAAGCACCTCTGTCCGTCACCCCTGTTCCCTGGTCCATCCAAGCCA
 (SEQ ID NO. 3)

CD28T AA - 세포외

LDNEKSNGTI IHVKGKHLCP SPLFPGPSK (SEQ ID NO. 4)

CD28 DNA 막횡단 도메인

TTCTGGGTGTTGGTCGTAGTGGGTGGAGTCCTCGCTTGTACTCTC
 TGCTCGTCACCGTGGCTTTTATAATCTTCTGGGTT (SEQ ID NO. 5)

CD28 AA 막횡단 도메인

FWVLVVVGGV LACYLLVTV AFIIFWV (SEQ ID NO. 6)

CD28 DNA 세포내 도메인

AGATCCAAAAGAAGCCGCTGCTCCATAGCGATTACATGAATATG
 ACTCCACGCCGCCCTGGCCCCACAAGGAAACTACCAGCCTTAC
 GCACCACCTAGAGATTCGCTGCCTATCGGAGC (SEQ ID NO. 7)

CD28 AA 세포내 도메인

[0313]

RSKRSRLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYPYAPPRDFAAYRS (SEQ ID NO. 8)

CD3 제타 DNA

AGGGTGAAGTTTTCCAGATCTGCAGATGCACCAGCGTATCAGCAG
GGCCAGAACCAACTGTATAACGAGCTCAACCTGGGACGCAGGGA
AGAGTATGACGTTTTGGACAAGCGCAGAGGACGGGACCCTGAGA
TGGGTGGCAAACCAAGACGAAAAAACCCCAAGGAGGGTCTCTAT
AATGAGCTGCAGAAGGATAAGATGGCTGAAGCCTATTCTGAAAT
AGGCATGAAAGGAGAGCGGAGAAGGGGAAAAGGGCACGACGGT
TTGTACCAGGGACTCAGCACTGCTACGAAGGATACTTATGACGCT
CTCCACATGCAAGCCCTGCCACCTAGG (SEQ ID NO. 9)

CD3 제타 AA

RVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEM
GGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKQHDGLY
QGLSTATKDTYDALHMQUALPPR (SEQ ID NO. 10)

CD3 제타 변이체 AA

RVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEM
GGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKQHDGLY
QGLSTATKDTYDALHMQUALPPR (SEQ ID NO. 146)

CD28 DNA

ATTGAGGTGATGTATCCACCGCCTTACCTGGATAACGAAAAGAGT
AACGGTACCATCATTACCGTCAAAGGTAAACACCTGTGTCCTTCT
CCCCTCTCCCCGGGCCATCAAAGCCC (SEQ ID NO. 11)

CD28 AA

IEVMYPPPYLDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPFPGPSKP (SEQ ID NO.
12)

CD8 DNA 세포외 & 막횡단 도메인

GCTGCAGCATTGAGCAACTCAATAATGTATTTTAGTCACTTTGTAC
CAGTGTTCTTGCCGGCTAAGCCTACTACCACACCCGCTCCACGGC
CACCTACCCCAGCTCCTACCATCGCTTACAGCCTCTGTCCCTGCG

[0314]

CCCAGAGGCTTGCCGACCGGCCGCAGGGGGCGCTGTTTCATACCAG
AGGACTGGATTTTCGCTGCGATATCTATATCTGGGCACCCCTGGC
CGGAACCTGCGGCGTACTCCTGCTGTCCCTGGTCATCACGCTCTAT
TGTAATCACAGGAAC (SEQ ID NO. 13)

CD8 AA 세포외 & 막횡단 도메인

AAALSNSIMYFSHFVPVFLPAKPTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEA
CRPAAGGAVHTRGLDFACDIYWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCNHRN
(SEQ ID NO. 14)

클론 24C1 HC DNA

CAGGTGCAGCTGCAGGAATCCGGACCGGGGCTGGTGAAGCCCAG
CGAGACTCTGAGTCTCACGTGTACAGTTTCTGGAGGTAGCATTAG
CTCCTACTATTGGTCATGGATAAGGCAGCCCCCGGAAGGGATT
GGAATGGATCGGCTATATTTACTACAGTGGGAGCACCAATTACAA
CCCCTACTGAAGTCTAGAGTTACAATCAGCGTTGACACCTCAA
GAATCAGTTTCAAGTTTCAAATTGTCTAGCGTCACAGCAGCTGATAC
AGCCGTCTATTATTGTGTTTCTCTGGTCTATTGCGGTGGGGATTGT
TACAGTGGCTTTGACTATTGGGGGCAGGGTACTCTGGTTACAGTT
TCTTCC (SEQ ID NO. 15)

클론 24C1 HC AA (CDR 은 밑줄표시됨)

QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGSISSYWVSWIRQPPGKGLEWI
GY
IYYSGSSTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCVSL
VYCGGDCYSGFDYWGQGLVTVSS (SEQ ID NO. 16)

클론 24C1 HC AA CDR1: GGSISY (SEQ ID NO. 17)

클론 24C1 HC AA CDR2: YYSGS (SEQ ID NO. 18)

클론 24C1 HC AA CDR3: LVYCGGDCYS GFDY (SEQ ID NO. 19)

클론 24C1 LC DNA

GACATCCAGTTGACACAGAGCCCGAGTTCCTTGTCGCTCCGTC
GGGGATAGAGTGCATTACCTGTCAGGCCTCTCAGGATATTAAT

[0315]

AACTTTCTGAATTGGTATCAGCAAAAGCCCGGAAAGGCACCCAAG
CTGTTGATTTACGACGCCAGTAACCTGGAGACAGGCGTGCCCTCC
CGGTTTAGTGGTAGCGGAAGCGGTACGGATTTTACCTTTACTATC
AGCTCTCTCCAACCCGAAGACATTGCAACCTACTATTGTCAACAA
TATGGAAACCTGCCTTTTACATTTGGCGGCGGCACCAAGGTGGAG
ATTAAGCGG (SEQ ID NO. 20)

클론 24C1 LC AA (CDR 은 밑줄표시됨)

DIQLTQSPSSLSASVGRVSFTCQASQDINNFLNWYQKPGKAPKLLI
YDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTFITISLQPEDIAITYYCQYGNLPFT
FGGGTKVEIKR (SEQ ID NO. 21)

클론 24C1 LC CDR1 AA: QASQDINNFLN (SEQ ID NO. 22)

클론 24C1 LC CDR2 AA: DASNLET (SEQ ID NO. 23)

클론 24C1 LC CDR3 AA: QYGNLPFT (SEQ ID NO. 24)

클론 24C1 CD28T CD3 제타 CAR DNA 중쇄 & 경쇄

ATGGCACTCCCCGTAAGTCTGCTGCTGCTGCCGTTGGCATTGCTCC
TGCACGCCGCACGCCCGCAGGTCCAAGTCAAGAAAGCGGACCC
GGACTGGTGAAGCCTTCTGAGACACTTAGTCTGACGTGCACGGTC
AGTGCGGCTCCATCTCCTCCTATTATTGGTCATGGATACGACAA
CCCCAGGTAAGGGCCTGGAATGGATTGGCTATATCTACTATTCA
GGAAGCACGAAGTACAATCCCAGCCTGAAGTCCCGAGTGACAATT
TCAGTAGATAACAGTAAAAACCAGTTCAGTCTTAAACTGTCAAGC
GTGACAGCTGCCGACCCGCTGTGTATTACTGCGTCTCACTGGTG
TATTGTGGAGGGGATTGTTATAGCGGGTTCGATTATTGGGGACAG
GGAACCCTGGTGACTGTATCTTCCGGCGGCGGCGGCTCAGGGGGT
GGCGGTAGTGGCGGTGGGGTTCGATATTCAACTGACACAATCC
CCCAGCTCACTCAGCGCCAGCGTGGGGGACAGGGTTAGCTTTACC
TGTCAGCCTCTCAGGATATAAATAACTTTCTGAACTGGTATCAA
CAGAAGCCTGGGAAGGCGCCAAACTCCTGATCTATGATGCGTCC
AACCTGGAAACTGGCGTGCCTTACGCTTTAGCGGCTCTGGCAGT
GGTACAGACTTCACTTTTACCATCTCTTCACTTACGCCGGAGGACA
TCGCCACATATTACTGTCAACAGTACGAAACTTGCCCTTTACTTT

[0316]

TGGAGGCGGCACCAAAGTTGAAATCAAAGGGCCGCTGCCCTGG
 ATAACGAAAAGAGCAATGGGACTATAATACATGTTAAAGGAAAA
 CACCTGTGTCCATCTCCCCTGTTCCCTGGACCGTCAAAGCCATTTT
 GGGTGCTCGTGGTTGTCGGTGGCGTTCTCGCCTGTTATAGCTTGCT
 GGTGACAGTAGCCTTCATTATCTTTTGGGTGAGATCCAAAAGAAG
 CCGCCTGCTCCATAGCGATTACATGAATATGACTCCACGCCGCC
 TGGCCCCACAAGGAAACTACCAGCCTTACGCACCACCTAGAGA
 TTTCGCTGCCTATCGGAGCAGGGTGAAGTTTTCCAGATCTGCAGA
 TGCACCAGCGTATCAGCAGGGCCAGAACCAACTGTATAACGAGCT
 CAACCTGGGACGCAGGGAAGAGTATGACGTTTTGGACAAGCGCA
 GAGGACGGGACCCTGAGATGGGTGGCAAACCAAGACGAAAAAAC
 CCCCAGGAGGGTCTCTATAATGAGCTGCAGAAGGATAAGATGGCT
 GAAGCCTATTCTGAAATAGGCATGAAAGGAGAGCGGAGAAGGGG
 AAAAGGGCACGACGGTTTGTACCAGGGACTCAGCACTGCTACGA
 AGGATACTTATGACGCTCTCCACATGCAAGCCCTGCCACCTAGGT
 AA (SEQ ID NO. 25)

클론 24C1 CD28T CD3 제타 CAR AA 중쇄 & 경쇄

(신호 펩티드는 볼드체표시됨)

MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVS
 GGSISSYYWSWIRPPGKLEWIGYIYYSGSTNYNPSLKSRTVISVDT
 SKNQFSLKLSVTAADTAVYYCVSLVYCGGDCYSQFDYWGQGLV
 TVSSGGGGSGGGSGGGGSDIQLTQSPSSLSASVGDVRSFTCQASQDI
 NNFLNWYQQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTFISS
 LQPEDIATYYCQYGNLPFTFGGGTKVEIKRAAALDNEKSNGTIIHV
 KGKHLCPSPLEPGSPKPFVVLVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSK
 RSRLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSA
 DAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKN
 PQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKQHDGLYQGLSTATK
 DTYDA LHMQUALPPR (SEQ ID NO. 26)

클론 24C1 CD28T CD3 제타 CAR DNA 중쇄 & 경쇄

CAGGTCCAACCTGCAAGAAAGCGGACCCGACTGGTGAAGCCTTCT
 GAGACACTTAGTCTGACGTGCACGGTCAGTGGCGGCTCCATCTCC

[0317]

TCCTATTATTGGTCATGGATACGACAACCCCCAGGTAAGGGCCTG
 GAATGGATTGGCTATATCTACTATTCAGGAAGCACGAACTACAAT
 CCCAGCCTGAAGTCCCAGGTGACAATTTTCAGTAGATACCAGTAAA
 AACCAGTTCAGTCTTAAACTGTCAAGCGTGACAGCTGCCGACACC
 GCTGTGTATTACTGCGTCTCACTGGTGTATTGTGGAGGGGATTGTT
 ATAGCGGGTTCGATTATTGGGGACAGGGAACCCTGGTGACTGTAT
 CTCCGCGCGGCGGCTCAGGGGGTGGCGGTAGTGGCGGTGGG
 GGTTCGGATATCAACTGACACAATCCCCAGCTCACTCAGCGCC
 AGCGTGGGGGACAGGGTTAGCTTTACCTGTCAAGCCTCTCAGGAT
 ATAAATAACTTTCTGAACTGGTATCAACAGAAGCCTGGGAAGGCG
 CCCAAACTCCTGATCTATGATGCGTCCAACCTGGAACTGGCGTG
 CCTCACGCTTAGCGGCTCTGGCAGTGGTACAGACTTCACTTTTA
 CCATCTCTCACTTCAGCCGGAGGACATCGCCACATATTACTGTCA
 ACAGTACGGAAACTTGCCCTTTACTTTTGGAGGCGGCACCAAAGT
 TAAAATCAAAAGGGCCGCTGCCCTGGATAACGAAAAGAGCAATG
 GGACTATAATACATGTTAAAGGAAAACACCTGTGTCCATCTCCCC
 TGTTCCCTGGACCGTCAAAGCCATTTTGGGTGCTCGTGGTTGTCCG
 TGGCGTTCTCGCCTGTTATAGCTTGCTGGTGACAGTAGCCTTCATT
 ATCTTTTGGGTGAGATCCAAAAGAAGCCGCTGCTCCATAGCGAT
 TACATGAATATGACTCCACGCCGCCCTGGCCCCACAAGGAAACAC
 TACCAGCCTTACGCACCACCTAGAGATTTGCTGCCTATCGGAGC
 AGGGTGAAGTTTTCCAGATCTGCAGATGCACCAGCGTATCAGCAG
 GGCCAGAACCAACTGTATAACGAGCTCAACCTGGGACGCAGGGA
 AGAGTATGACGTTTTGGACAAGCGCAGAGGACGGGACCCTGAGA
 TGGGTGGCAAACCAAGACGAAAAACCCCCAGGAGGGTCTCTAT
 AATGAGCTGCAGAAGGATAAGATGGCTGAAGCCTATTCTGAAAT
 AGGCATGAAAGGAGAGCGGAGAAGGGGAAAAGGGCACGACGGT
 TTGTACCAGGGACTCAGCACTGCTACGAAGGATACTTATGACGCT
 CTCCACATGCAAGCCCTGCCACCTAGG (SEQ ID NO. 27)

클론 24C1 CD28T CD3 제타 CAR AA 중쇄 & 경쇄

QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWIRQPPGKGLEWI
 GYIYYSGSTNYNPSLKS RVTVISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYC

[0318]

VSLVYCGGDCYSGFYWGQGLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQ
 LTQSPSSLSASVGDVRSFTQCASQDINNFLNWXQKPGKAPKLLIYD
 ASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDATYYCQYGNLPFTFG
 GGTKVEIKRAAALDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPFPGPSKPFWVLV
 VVGGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSLHSDYMNMTPRRPGPTRK
 HYQPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRRE
 EYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIG
 MKGERRRGKGGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMALPPR (SEQ ID NO.
 28)

클론 24C1 CD28 CD3 제타 CAR DNA 증쇄 & 정쇄

ATGGCACTCCCCGTAAGTCTGCTGCTGCCGTTGGCATTGCTCC
 TGCACGCCGCACGCCGCAGGTGCAGCTGCAGGAATCCGGACCG
 GGGCTGGTGAAGCCAGCAGACTCTGAGTCTCACGTGTACAGTT
 TCTGGAGGTAGCATTAGCTCCTACTATTGGTCATGGATAAGGCAG
 CCCCCGGGAAGGGATTGGAATGGATCGGCTATATTTACTACAGT
 GGGAGCACCAATTACAACCCCTCACTGAAGTCTAGAGTTACAATC
 AGCGTTGACACCTCAAAGAATCAGTTCAGTTTGAAATTGTCTAGC
 GTCACAGCAGCTGATACAGCCGTCTATTATTGTGTTTCTCTGGTCT
 ATTGCGGTGGGGATTGTTACAGTGGCTTTGACTATTGGGGGCAGG
 GACTCTGGTTACAGTTTCTCCGGGGGGGGAGGCTCTGGGGGCG
 GAGGCTCAGGTGGTGGAGGCAGCGACATCCAGTTGACACAGAGC
 CCGAGTTCCTTGCCGCCTCCGTCGGGGATAGAGTGTCAATTTACCT
 GTCAGGCCTCTCAGGATATTAATAACTTTCTGAATTGGTATCAGC
 AAAAGCCCGGAAAGGCACCCAAGCTGTTGATTTACGACGCCAGT
 AACCTGGAGACAGGCGTGCCCTCCCGGTTTAGTGGTAGCGGAAGC
 GGTACGGATTTTACCTTTACTATCAGCTCTCTCCAACCCGAAGACA
 TTGCAACCTACTATTGTCAACAATATGGAAACCTGCCTTTTACATT
 TGGCGGCGGCACCAAGGTGGAGATTAAGCGGGCGGCAGCTATTG
 AGGTGATGTATCCACCGCCTTACCTGGATAACGAAAAGAGTAACG
 GTACCATCATTACGTGAAAGGTAAACACCTGTGTCTTCTCCCCT
 CTCCCCGGGCCATCAAAGCCCTTCTGGGTTCTTGTGGTCTGGGA
 GCGGTGCTTGCTTGTATTCTCTGCTCGTTACCGTGGCGTTTATCA

[0319]

TTTTTTGGGTTAGATCCAAAAGAAGCCGCCTGCTCCATAGCGATT
 ACATGAATATGACTCCACGCCGCCCTGGCCCCACAAGGAAACACT
 ACCAGCCTTACGCACCACCTAGAGATTCGCTGCCTATCGGAGCA
 GGGTGAAGTTTTCCAGATCTGCAGATGCACCAGCGTATCAGCAGG
 GCCAGAACCAACTGTATAACGAGCTCAACCTGGGACGCAGGGAA
 GAGTATGACGTTTTGGACAAGCGCAGAGGACGGGACCCTGAGAT
 GGGTGGCAAACCAAGACGAAAAAACCCCAAGGAGGGTCTCTATA
 ATGAGCTGCAGAAGGATAAGATGGCTGAAGCCTATTCTGAAATA
 GGCATGAAAGGAGAGCGGAGAAGGGGAAAAGGGCACGACGGTT
 TGTACCAGGGACTCAGCACTGCTACGAAGGATACTTATGACGCTC
 TCCACATGCAAGCCCTGCCACCTAGGTAA (SEQ ID NO. 29)

클론 24C1 CD28 CD3 제타 CAR AA 중쇄 & 경쇄

(신호 펩티드는 볼드체표시됨)

MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVS
 GGSISSYYWSWIRQPPGKLEWIGYIYYSGSTNYNPSLKSRTISVDT
 SKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCVSLVYCGGDCYSQFDYWGQGLV
 TVSSGGGGSGGGSGGGGSDIQLTQSPSSLSASVGDRVSFTCQASQDI
 NNFLNWIYQQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTFISS
 LQPEDIATYYCQYGNLPFTFGGGTKVEIKRAAAIEVMYPPPYLDNE
 KSNGTIIHVKGKHLCPSPFPGPSKPFWVWLVVGGVLACYSLLVTVA
 FIIFWVRSKRSRLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYPYAPPRDFAAYRS
 RVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDRRGRDPEM
 GGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHGGLY
 QGLSTATKDTYDALHMQALPPR (SEQ ID NO. 30)

클론 24C1 CD28 CD3 제타 CAR DNA 중쇄 & 경쇄

CAGGTGCAGCTGCAGGAATCCGGACCGGGCTGGTGAAGCCCAG
 CGAGACTCTGAGTCTCACGTGTACAGTTTCTGGAGGTAGCATTAG
 CTCCTACTATTGGTCATGGATAAGGCAGCCCCCGGAAGGGATT
 GGAATGGATCGGCTATATTTACTACAGTGGGAGCACCAATTACAA
 CCCCTACTGAAGTCTAGAGTTACAATCAGCGTTGACACCTCAA
 GAATCAGTTCAGTTTAAAATTGTCTAGCGTCACAGCAGCTGATAC
 AGCCGTCTATTATTGTGTTTCTCTGGTCTATTGCGGTGGGGATTGT

[0320]

TACAGTGGCTTTGACTATTGGGGGCAGGGTACTCTGGTTACAGTT
 TCTTCCGGGGGGGAGGCTCTGGGGGCGGAGGCTCAGGTGGTGG
 AGGCAGCGACATCCAGTTGACACAGAGCCGAGTTCCTTGTCCGC
 CTCCGTCGGGGATAGAGTGTCAATTTACCTGTCAGGCCTCTCAGGA
 TATTAATAACTTTCTGAATTGGTATCAGCAAAAGCCCGGAAAGGC
 ACCCAAGCTGTTGATTTACGACGCCAGTAACCTGGAGACAGGCGT
 GCCCTCCCGGTTTAGTGGTAGCGGAAGCGGTACGGATTTTACCTT
 TACTATCAGCTCTCTCCAACCCGAAGACATTGCAACCTACTATTGT
 CAACAATATGGAAACCTGCCTTTTACATTTGGCGGCGGCACCAAG
 GTGGAGATTAAGCGGGCGGCAGCTATTGAGGTGATGTATCCACCG
 CCTTACCTGGATAACGAAAAGAGTAACGGTACCATCATTACGTG
 AAAGGTA AACACCTGTGTCTTCTCCCTCTTCCCCGGGCCATCAA
 AGCCCTTCTGGGTTCTTGTGGTCTGTTGGGAGGCGTGTCTGCTTGT
 TTCTCTGCTCGTTACCGTGGCGTTTATCATTTTTTGGGTTAGATCC
 AAAAGAAGCCGCCTGCTCCATAGCGATTACATGAATATGACTCCA
 CGCCGCCCTGGCCCCACAAGGAAACTACCAGCCTTACGCACCA
 CCTAGAGATTTTCGCTGCCTATCGGAGCAGGGTGAAGTTTTCCAGA
 TCTGCAGATGCACCAGCGTATCAGCAGGGCCAGAACCAACTGTAT
 AACGAGCTCAACCTGGGACGCAGGGAAGAGTATGACGTTTTGGA
 CAAGCGCAGAGGACGGGACCCTGAGATGGGTGGCAAACCAAGAC
 GAAAAAACCCCCAGGAGGGTCTCTATAATGAGCTGCAGAAGGAT
 AAGATGGCTGAAGCCTATTCTGAAATAGGCATGAAAGGAGAGCG
 GAGAAGGGGAAAAGGGCACGACGGTTTGTACCAGGGACTCAGCA
 CTGCTACGAAGGATACTTATGACGCTCTCCACATGCAAGCCCTGC
 CACCTAGG (SEQ ID NO. 31)

클론 24C1 CD28 CD3 제타 CAR AA 중쇄 & 경쇄

QVQLQESGPLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWIRQPPGKGLEWI
 GYIYYSGSTNYPNPKSRVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYC
 VSLVYCGGDCYSGFYWGQGLVTVSSGGGGSGGGSGGGSDIQ
 LTQSPSSLSASVGDVRFQASQDINNFLNWYQQKPGKAPKLLIYD
 ASNLETGVPSRFGSGSGTDFTFITISLQPEDATYYCQYGNLPFTFG
 GGTKVEIKRAAAIEVMYPPPYLDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPFP

[0321]

SKPFWVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRLLHSDYMNMT
 PRRPGPTRKHYPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLY
 NELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDK
 MAEAYSEIGMKGERRRGKGHDLGYQGLST
 ATKDITYDALHMQUALPPR (SEQ ID NO. 32)

클론 24C1 CD8 CD3 제타 CAR DNA 중쇄 & 경쇄

ATGGCACTCCCCGTAAGTCTGCTGCTGCTGCCGTTGGCATTGCTCC
 TGCACGCCGCACGCCGCAGGTGCAATTGCAAGAGTCCGGCCCCG
 GACTCGTTAAACCCAGTGAGACGCTTAGCCTGACCTGTACCGTCT
 CAGGGGGCAGCATCTCCTCTTATTACTGGAGCTGGATCAGGCAGC
 CTCCAGGAAAAGGCCTTGAATGGATTGGGTACATCTACTACTCTG
 GCTCAACAAATTATAATCCATCCCTGAAGTCCCGCGTACTATCT
 CTGTGGACACCAGCAAGAATCAGTTTTCACTGAAGTTGTCTAGTG
 TTACCGCGGCCGACACCGCGTATACTACTGTGTGTCTCTTGTGTA
 CTGTGGCGGCGACTGCTATTCCGGGTTGACTACTGGGGCCAAGG
 GACTCTGGTAACCGTGTCCCTCAGGCGGCGGGTCAGGAGGAG
 GCGGCAGTGGAGGTGGCGGCTCCGACATCCAGCTGACACAATCA
 CCATCTTCCCTTTCAGCTTCAGTCGGGGACAGAGTGTCCCTCACAT
 GCCAGGCCAGCCAGGATATCAATAACTTCCCTGAAGTGGTACCAAC
 AGAAACCCGGAAAGGCTCCAAAGCTCCTGATCTATGATGCTTCCA
 ACCTGGAGACCGCGTGCCCTCCAGGTTCAAGTGGTTCAGGATCAG
 GCACTGACTTTACGTTACCATATCCAGTCTTCAGCCCAGGACA
 TTGCAACCTATTACTGCCAACAATACGGGAACCTTCCCTTTACATT
 CGGAGGCGGCACCAAGGTGGAAATCAAAAGGGCTGCAGCATTGA
 GCAACTCAATAATGTATTTTAGTCACTTTGTACCAGTGTCTTGCC
 GGCTAAGCCTACTACCACACCCGCTCCACGGCCACCTACCCAGC
 TCCTACCATCGCTTCACAGCCTCTGTCCCTGCGCCCAGAGGCTTGC
 CGACCGGCCGAGGGGGCGCTGTTCCATACCAGAGGACTGGATTTC
 GCCTGCGATATCTATATCTGGGCACCCCTGGCCGGAACCTGCGGC
 GTACTCCTGCTGTCCCTGGTCATCACGCTCTATTGTAATCACAGGA
 ACAGATCCAAAAGAAGCCGCTGCTCCATAGCGATTACATGAATA
 TGACTCCACGCCGCCCTGGCCCCACAAGGAAACACTACCAGCCTT

[0322]

ACGCACCACCTAGAGATTTTCGCTGCCTATCGGAGCAGGGTGAAGT
 TTTCCAGATCTGCAGATGCACCAGCGTATCAGCAGGGCCAGAACC
 AACTGTATAACGAGCTCAACCTGGGACGCAGGGAAGAGTATGAC
 GTTTTGGACAAGCGCAGAGGACGGGACCCTGAGATGGGTGGCAA
 ACCAAGACGAAAAAACCCCCAGGAGGGTCTCTATAATGAGCTGC
 AGAAGGATAAGATGGCTGAAGCCTATTCTGAAATAGGCATGAAA
 GGAGAGCGGAGAAGGGGAAAAGGGCACGACGGTTTGTACCAGGG
 ACTCAGCACTGCTACGAAGGATACTTATGACGCTCTCCACATGCA
 AGCCCTGCCACCTAGGTAA (SEQ ID NO. 33)

클론 24C1 CD8 CD3 제타 CAR AA 중쇄 & 경쇄

(신호 펩티드는 볼드체표시됨)

MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVS
 GGSISSYYWSWIRQPPGKGLEWIGYIYYSGSTNYNPSLKSRTISVDT
 SKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCVSLVYCGGDCYSQFDYWGQGLV
 TVSSGGGGSGGGSGGGGSDIQLTQSPSSLSASVGDVRSFTCQASQDI
 NNFLNWFYQQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTFISS
 LQPEDIATYYCQYGNLPFTFGGGTKVEIKRAAALSNSIMYFSHFVPV
 FLPAKPTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFA
 CDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCNHRNRSKRSRLHSDYMNMT
 RRPGPTRKHYPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYN
 ELNLGRREEYDVLDRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKM
 AEAYSEIGMKGERRRGKGGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
 (SEQ ID NO. 34)

클론 24C1 CD8 CD3 제타 CAR DNA 중쇄 & 경쇄

CAGGTGCAATTGCAAGAGTCCGGCCCCGGACTCGTTAAACCCAGT
 GAGACGCTTAGCCTGACCTGTACCGTCTCAGGGGGCAGCATCTCC
 TCTTATTACTGGAGCTGGATCAGGCAGCCTCCAGGAAAAGGCCTT
 GAATGGATTGGGTACATCTACTACTCTGGCTCAACAAATTATAAT
 CCATCCCTGAAGTCCC GCGTACTATCTCTGTGGACACCAGCAAG
 AATCAGTTTTACTGAAGTTGTCTAGTGTTACCGCGCCGACACC
 GCCGTATACTACTGTGTGTCTCTTGTGTACTGTGGCGGCGACTGCT
 ATTCCGGGTTCTGACTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTAACCGTGT

[0323]

CCTCAGGCGGGCGGGGTCAGGAGGAGGCGGCAGTGGAGGTGGC
 GGCTCCGACATCCAGCTGACACAATCACCATCTTCCCTTTCAGCTT
 CAGTCGGGGACAGAGTGTCTTCACATGCCAGGCCAGCCAGGATA
 TCAATAACTTCTGAACTGGTACCAACAGAAACCCGGAAAGGCTC
 CAAAGCTCCTGATCTATGATGCTTCCAACCTGGAGACCGGCGTGC
 CCTCCAGGTTTCAGTGGTTCAGGATCAGGCACTGACTTTACGTTCA
 CCATATCCAGTCTTCAGCCCCAAGACATTGCAACCTATTACTGCC
 AACAATACGGGAACCTTCCCTTTACATTTCGGAGGCGGCACCAAGG
 TGGAAATCAAAAGGGCTGCAGCATTGAGCAACTCAATAATGTATT
 TTAGTCACTTTGTACCAGTGTCTTGCCGGCTAAGCCTACTACCAC
 ACCCGCTCCACGGCCACCTACCCCAGCTCCTACCATCGCTTCACA
 GCCTCTGTCCCTGCGCCCAGAGGCTTGCCGACCGGCCGAGGGGG
 CGCTGTTACATACCAGAGGACTGGATTTGCGCTGCGATATCTATATC
 TGGGCACCCCTGGCCGGAACCTGCGGCGTACTCCTGCTGTCCCTG
 GTCATCACGCTCTATTGTAATCACAGGAACAGATCCAAAAGAAGC
 CGCCTGCTCCATAGCGATTACATGAATATGACTCCACGCCGCCCT
 GGCCCCACAAGGAAACACTACCAGCCTTACGCACCACCTAGAGAT
 TTCGCTGCCTATCGGAGCAGGGTGAAGTTTTCCAGATCTGCAGAT
 GCACCAGCGTATCAGCAGGGCCAGAACCAACTGTATAACGAGCT
 CAACCTGGGACGCAGGGAAGAGTATGACGTTTTGGACAAGCGCA
 GAGGACGGGACCCTGAGATGGGTGGCAAACCAAGACGAAAAAAC
 CCCCAGGAGGGTCTCTATAATGAGCTGCAGAAGGATAAGATGGCT
 GAAGCCTATTCTGAAATAGGCATGAAAGGAGAGCGGAGAAGGGG
 AAAAGGGCACGACGGTTTGTACCAGGGACTCAGCACTGCTACGA
 AGGATACTTATGACGCTCTCCACATGCAAGCCCTGCCACCTAGG
 (SEQ ID NO. 35)

클론 24C1 CD8 CD3 제타 CAR AA 중쇄 & 경쇄

QVQLQESGPLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWIRQPPGKGLEWI
 GYIYYSGSTNYNPSLKSRTVISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYC
 VSLVYCGGDCYSGFYWGQGTLVTVSSGGGSGGGSGGGGSDIQ
 LTQSPSSLSASVGDVRFQASQDINNFLNWFYQQKPKAPKLLIYD
 ASNLETGVPSRFSGSGTDFTFITISLQPEDATYYCQYGNLPFTFG

[0324]

GGTKVEIKRAAALSNSIMYFSHFVPVFLPAKPTTTPAPRPPTPAPTIAS
 QPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYWAPLAGTCGVLLLSLVI
 TLYCNHRNRSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYPYAPPRDFAA
 YRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDP
 EMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHGDG
 LYQGLSTATK DTYDALHMQALPPR (SEQ ID NO. 36)

클론 24C1 CD28T CD3 제타 CAR DNA 중쇄 & 경쇄

ATGGCACTCCCCGTAACCTGCTCTGCTGCTGCCGTTGGCATTGCTCC
 TGCACGCCGCACGCCCGGATATCCAGCTCACGCAATCCCCCTCAA
 GCTTGAGTGCCTCCGTGGGCGACCGGGTGTCTTACATGTCAGG
 CAAGCCAAGACATAAATAATTTCCCTGAATTGGTACCAACAAAAAC
 CCGGCAAGGCTCCCAAACCTCCTGATTTATGATGCCTCCAATCTGG
 AGACCGGGTCCCTTCTAGATTCAGCGGAAGTGGCAGCGGCACA
 GACTTTACATTTACTATCTCTTCTCTGCAACCAGAGGACATCGCCA
 CATACTATTGCCAGCAATACGGCAATCTGCCCTTACCTTCGGAG
 GCGGAACCAAGGTAGAAATTAAGGGGCGGTGGAGGCTCCGGA
 GGGGGGGGCTCTGGCGGAGGGGCTCCCAAGTACAATTGCAGGA
 GTCAGGGCCTGGACTCGTGAAGCCTCAGAACTTTGTCACTGAC
 ATGTACAGTGTCCGGCGGAAGCATTTCAGTACTATTGGTCCTG
 GATTAGACAGCCACCCGCAAGGACTGGAATGGATTGGATATA
 TCTACTACTCTGGATCTACAACTATAATCCCAGCCTCAAATCCA
 GGGTCACTATTAGTGTGGATACATCAAAGAATCAGTTCTCCTTGA
 AGCTGAGCTCAGTCACTGCTGCCGACACCGCAGTGTACTATTGTG
 TGAGCCTGGTCTACTGCGGCGGAGATTGCTACAGCGGTTTCGATT
 ACTGGGGCCAGGGCACCTGGTTACCGTTAGTTCCGCGGCTGCTC
 TTGATAACGAGAAGTCCAACGGTACGATTATCCACGTTAAGGGTA
 AGCACCTTTGCCCTAGCCCGCTGTTCCCAGGCCCCAGTAAGCCCTT
 TTGGGTCCTCGTTGTGGTAGGTGGGGTACTCGCCTGCTACTCCCTG
 CTCGTCACTGTCGCATTCATCATCTTCTGGGTCAGATCCAAAAGA
 AGCCGCCTGCTCCATAGCGATTACATGAATATGACTCCACGCCGC
 CCTGGCCCCACAAGGAAACACTACCAGCCTTACGCACCACCTAGA
 GATTCGCTGCCTATCGGAGCAGGGTGAAGTTTTCCAGATCTGCA

[0325]

GATGCACCAGCGTATCAGCAGGGCCAGAACCAACTGTATAACGA
 GCTCAACCTGGGACGCAGGGAAGAGTATGACGTTTTGGACAAGC
 GCAGAGGACGGGACCCTGAGATGGGTGGCAAACCAAGACGAAAA
 AACCCCCAGGAGGGTCTCTATAATGAGCTGCAGAAGGATAAGAT
 GGCTGAAGCCTATTCTGAAATAGGCATGAAAGGAGAGCGGAGAA
 GGGGAAAAGGGCACGACGGTTTGTACCAGGGACTCAGCACTGCT
 ACGAAGGATACTTATGACGCTCTCCACATGCAAGCCCTGCCACCT
 AGGTAA (SEQ ID NO. 37)

클론 24C1 CD28T CD3 제타 CAR AA 중쇄 & 경쇄

(신호 펩티드는 볼드체표시됨)

MALPVTALLLPLALLLHAARPDQLTQSPSSLSASVGDRVSFTCQAS
 QDINNFLNWFYQKPKGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTF
 TISSLQPEDIATYYCQQYGNLPFTFGGGTKVEIKRGGGGSGGGGSGG
 GGSQVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWIRQPPGKGL
 EWIGYIYYSGSTNYPNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVY
 YCVSLVYCGGDCYSGFYWGQGLVTVSSAAALDNEKSNGTIIHVK
 GKHLCPSPFPGPSKPFVVLVVVGGVLACYLLVTVAFIIFWVRKRS
 RLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADA
 PAYQQGQNQLYNELNLRREEYDVLKRRGRDPEMGGKPRRKNPQ
 EGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDT
 YDA LHMQUALPPR (SEQ ID NO. 38)

클론 24C1 CD28T CD3 제타 CAR DNA 중쇄 & 경쇄

GATATCCAGCTCACGCAATCCCCCTCAAGCTTGAGTGCCTCCGTG
 GCGACCGGGTGTCTTACATGTCAGGCAAGCCAAGACATAAAT
 AATTCCTGAATTGGTACCAACAAAAACCCGGCAAGGCTCCCAAA
 CTCCTGATTTATGATGCCTCCAATCTGGAGACCGGGTCCCTTCTA
 GATTCAGCGGAAGTGGCAGCGGCACAGACTTTACATTTACTATCT
 CTTCTCTGCAACCAGAGGACATCGCCACATACTATTGCCAGCAAT
 ACGGCAATCTGCCCTTACCTTCGGAGGCGGAACCAAGGTAGAAA
 TAAAAGGGGCGGTGGAGGCTCCGGAGGGGGGGCTCTGGCGGA
 GGGGGCTCCCAAGTACAATTGCAGGAGTCAGGGCCTGGACTIONG
 AAGCCTCAGAACTTTGTCACACTGACATGTACAGTGTCCGGCGGA

[0326]

AGCATTTCAGTTACTATTGGTCCTGGATTAGACAGCCACCCGGC
 AAAGGACTGGAATGGATTGGATATATCTACTACTCTGGATCTACA
 AACTATAATCCCAGCCTCAAATCCAGGGTCACTATTAGTGTGGAT
 ACATCAAAGAATCAGTTCTCCTTGAAGCTGAGCTCAGTCACTGCT
 GCCGACACCCGAGTGTACTATTGTGTGAGCCTGGTCTACTGCGGC
 GGAGATTGCTACAGCGGTTTTGATTACTGGGGCCAGGGCACCCCTG
 GTTACCGTTAGTTCCGCGGCTGCTCTTGATAACGAGAAGTCCAAC
 GGTACGATTATCCACGTTAAGGGTAAGCACCTTGGCCCTAGCCCG
 CTGTTCCAGGCCCCAGTAAGCCCTTTTGGGTCTCGTTGTGGTAG
 GTGGGGTACTCGCCTGCTACTCCCTGCTCGTCACTGTGCGATTTCAT
 CATCTTCTGGGTGAGATCCAAAAGAAGCCGCTGCTCCATAGCGA
 TTACATGAATATGACTCCACGCCGCCCTGGCCCCACAAGGAAACA
 CTACCAGCCTTACGCACCACCTAGAGATTTGCTGCCTATCGGAG
 CAGGGTGAAGTTTTCCAGATCTGCAGATGCACCAGCGTATCAGCA
 GGGCCAGAACCAACTGTATAACGAGCTCAACCTGGGACGCAGGG
 AAGAGTATGACGTTTTGGACAAGCGCAGAGGACGGGACCCTGAG
 ATGGGTGGCAAACCAAGACGAAAAAACCCCCAGGAGGGTCTCTA
 TAATGAGCTGCAGAAGGATAAGATGGCTGAAGCCTATTCTGAAAT
 AGGCATGAAAGGAGAGCGGAGAAGGGGAAAAGGGCACGACGGT
 TTGTACCAGGGACTCAGCACTGCTACGAAGGATACTTATGACGCT
 CTCCACATGCAAGCCCTGCCACCTAGG (SEQ ID NO. 39)

클론 24C1 CD28T CD3 제타 CAR AA 중쇄 & 경쇄

DIQLTQSPSSLSASVGDVRSFTFCQASQDINNFLNWXQKPKGKPKLLI
 YDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFFTISSLQPEDATYYCQQYGNLPFT
 FGGGTKVEIKRGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQESGPGLVKPSSETLSLT
 CTVSGGSISSYYWSWIRQPPGKGLEWIGYIYSGSTNYPNPSLKSRTI
 SVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCVSLVYCGGDCYSGFDYWGQ
 GTLVTVSSAAALDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPFPGPSKPFVVLVV
 VGGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRLHSDYMNMTPRRPGPTRKH
 YQPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREE
 YDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGM

[0327]

KGERRRGKGHDLGYQLSTATKDTYDALHMQALPPR (SEQ ID NO. 40)

클론 24C1 CD28 CD3 제타 CAR DNA AA 증쇄 & 경쇄

ATGGCACTCCCCGTAAGTCTGCTGCTGCTGCCGTTGGCATTGCTCC
 TGCACGCCGCACGCCCGGATATCCAGCTGACCCAGTCTCCATCCT
 CTTTGAGTGCCTCCGTGGGTGACCGCGTCTCTTTCACCTTGCCAAGC
 CAGCCAAGACATCAACAACCTTCTGAATTGGTACCAGCAGAAACC
 AGGCAAAGCACCAAAGCTCCTCATCTACGACGCCTCCAACCTGGA
 AACCGGGGTGCCAGCAGGTTTAGCGGGAGCGGTTCTGGCACGG
 ATTTTACGTTACCATCTCCTCTCTGCAGCCCGAGGATATAGCTAC
 TTATTACTGTCAGCAGTACGGGAATCTGCCATTTACTTTTGGGGGT
 GGAATAAGGTGAAAATCAAAAGGGGCGGCGGGGAAGCGGGG
 GCGGGGGCTCAGGTGGCGGAGGGAGCCAGGTGCAACTCCAGGAA
 AGTGGCCCAGGATTGGTGAAGCCAGCGAGACCCTTCCCTTACT
 TGTACTGTTAGCGGAGGCAGCATAAGCAGCTACTATTGGTCCTGG
 ATCAGACAGCCACCAGGGAAAGGGCTTGAATGGATTGGCTACATT
 TACTATTCCGGGTCCACCAACTACAACCCATCCCTCAAGTCCCGC
 GTGACAATTTCCGTCGACACAAGCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAA
 CTTAGTAGCGTCACTGCTGCAGATACAGCAGTGTACTATTGTGTC
 AGCCTTGTCTACTGTGGCGGCGACTGCTACAGTGGCTTTGATTACT
 GGGGACAGGGCACGCTCGTGACAGTGTCCAGCGCTGCGGCTATCG
 AGGTAATGTATCCGCCACCGTATCTGGACAACGAGAAGTCTAATG
 GGACAATCATTACGTGAAGGGGAAGCACCTGTGTCCATCCCCC
 TGTTTCCGGGTCCCAGTAAACCTTCTGGGTGCTTGTGTGCGTTGG
 CGGGGTGCTGGCCTGCTATTCCCTGCTGGTGACCGTCGCGTTTATT
 ATTTTCTGGGTAGATCCAAAAGAAGCCGCTGCTCCATAGCGAT
 TACATGAATATGACTCCACGCCGCCCTGGCCCCACAAGGAAACAC
 TACCAGCCTTACGCACCACCTAGAGATTTGCTGCCTATCGGAGC
 AGGGTGAAGTTTTCCAGATCTGCAGATGCACCAGCGTATCAGCAG
 GGCCAGAACCAACTGTATAACGAGCTCAACCTGGGACGCAGGGA
 AGAGTATGACGTTTTGGACAAGCGCAGAGGACGGGACCCTGAGA
 TGGGTGGCAAACCAAGACGAAAAAACCCCAAGGAGGGTCTCTAT

[0328]

AATGAGCTGCAGAAGGATAAGATGGCTGAAGCCTATTCTGAAAT
 AGGCATGAAAGGAGAGCGGAGAAGGGGAAAAGGGCACGACGGT
 TTGTACCAGGGACTCAGCACTGCTACGAAGGATACTTATGACGCT
 CTCCACATGCAAGCCCTGCCACCTAGGTAA (SEQ ID NO. 41)

클론 24C1 CD28 CD3 제타 CAR AA 중쇄 & 경쇄

(신호 펩티드는 볼드체표시됨)

MALPVTALLLPLALLLHAARPDIQLTQSPSSLSASVGDRVSFTCQAS
 QDINNFLNWFYQKPKGAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTF
 TISSLQPEDIATYYCQYGNLPFTFGGGTKVEIKRGGGSGGGGSGG
 GGSQVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWIRQPPGKGL
 EWIGYIYYSGSTNYPNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVY
 YCVSLVYCGGDCYSGFDYWQGTLVTVSSAAAIEVMYPPPYLDNEK
 SNGTIIHVKGKHLCPSPFPGPSKPFVVLVVVGGVLACYSLLVTVAFI
 IFWVRSKRSRLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYPYAPPRDFAAYRSR
 VKFSRSADAPAYQQGNQLYNELNLGRREEYDVLDRRGRDPEMG
 GKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHGGLYQ
 GLSTATKDTYDALHMQUALPPR (SEQ ID NO. 42)

클론 24C1 CD28 CD3 제타 CAR DNA 중쇄 & 경쇄

GATATCCAGCTGACCCAGTCTCCATCCTCTTTGAGTGCCTCCGTGG
 GTGACCGCGTCTCTTTCACTTGCCAAGCCAGCCAAGACATCAACA
 ACTTTCTGAATTGGTACCAGCAGAAACCAGGCAAAGCACCAAAG
 CTCCTCATCTACGACGCTCCAACCTGGAAACCGGGGTGCCCAGC
 AGGTTTAGCGGGAGCGGTTCTGGCACGGATTTTACGTTACCATC
 TCCTCTCTGCAGCCGAGGATATAGCTACTTATTACTGTCAGCAGT
 ACGGGAATCTGCCATTTACTTTTGGGGGTGGAACAAAGGTGGAAA
 TCAAAAGGGGCGGGCGGGGAAGCGGGGCGGGGCTCAGGTGGC
 GGAGGGAGCCAGGTGCAACTCCAGGAAAGTGGCCCAGGATTGGT
 GAAGCCCAGCGAGACCCTTTCCCTTACTTGTACTGTTAGCGGAGG
 CAGCATAAGCAGCTACTATTGGTCCTGGATCAGACAGCCACCAGG
 GAAAGGGCTTGAATGGATTGGCTACATTTACTATTCCGGGTCCAC
 CAACTACAACCCATCCCTCAAGTCCCCTGACAATTTCCGTCGA
 CACAAGCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAACTTAGTAGCGTCACTGC

[0329]

TGCAGATACAGCAGTGTACTATTGTGTCAGCCTTGTCTACTGTGGC
 GGCGACTGCTACAGTGGCTTTGATTACTGGGGACAGGGCACGCTC
 GTGACAGTGTCCAGCGCTGCGGCTATCGAGGTAATGTATCCGCCA
 CCGTATCTGGACAACGAGAAGTCTAATGGGACAATCATTACGTG
 AAGGGGAAGCACCTGTGTCCATCCCCCTGTTCCGGGTCCCAGT
 AAACCCTTCTGGGTGCTTGTTGTCGTTGGCGGGGTGCTGGCCTGCT
 ATTCCCTGCTGGTGACCGTCGCGTTTATTATTTTCTGGGTTAGATC
 CAAAAGAAGCCGCTGCTCCATAGCGATTACATGAATATGACTCC
 ACGCCGCCCTGGCCCCACAAGGAAACACTACCAGCCTTACGCACC
 ACCTAGAGATTTGCTGCCTATCGGAGCAGGGTGAAGTTTTCCAG
 ATCTGCAGATGCACCAGCGTATCAGCAGGGCCAGAACCAACTGTA
 TAACGAGCTCAACCTGGGACGCAGGGAAGAGTATGACGTTTTGG
 ACAAGCGCAGAGGACGGGACCCTGAGATGGGTGGCAAACCAAGA
 CGAAAAAACCCCCAGGAGGGTCTCTATAATGAGCTGCAGAAGGA
 TAAGATGGCTGAAGCCTATTCTGAAATAGGCATGAAAGGAGAGC
 GGAGAAGGGGAAAAGGGCACGACGGTTTGTACCAGGGACTCAGC
 ACTGCTACGAAGGATACTTATGACGCTCTCCACATGCAAGCCCTG
 CCACCTAGG (SEQ ID NO. 43)

클론 24C1 CD28 CD3 제타 CAR AA 중쇄 & 경쇄

DIQLTQSPSSLSASVGDVRSFTCQASQDINNFLNWWYQQKPGKAPKLLI
 YDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYGNLPFT
 FGGGTKVEIKRGGGGSGGGGSGGGGQVQLQESGPGLVKPSSETLSLT
 CTVSGGSISSYYWSWIRQPPGKLEWIGYIYSGSTNYNPSLKSRTI
 SVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCVSLVYCGGDCYSQFDYWGQ
 GTLTVSSAAAIEVMYPPPYLDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPFPGPS
 KPFWVLLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSLHSDYMNMT
 RRPGPTRKHYPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYN
 ELNLGRREEYDVLKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKM
 AEAYSEIGMKGERRRGKGGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMALPPR
 (SEQ ID NO. 44)

클론 24C1 CD8 CD3 제타 CAR DNA 중쇄 & 경쇄

[0330]

ATGGCACTCCCCGTAACCTGCTCTGCTGCTGCCGTTGGCATTGCTCC
 TGCACGCCGCACGCCCGGACATTCAATTGACCCAGTCCCCTAGCA
 GTCTCTCAGCAAGTGTGGGAGATAGGGTGTCAATCACCTGTCAGG
 CTTACAGGACATCAACAACCTCCTCAATTGGTATCAGCAGAAGC
 CAGGGAAGGCACCAAAGCTGCTCATATATGACGCTTCAAACCTTG
 AAACCGGAGTACCTAGCCGCTTCAGCGGAAGCGGATCAGGGACT
 GACTTCACTTTTACCATCTCTTCACTGCAGCCCGAAGACATCGCCA
 CATACTACTGCCAGCAGTACGGAAACTTGCCTTTTACATTTGGGG
 GCGGCACCAAAGTGGAGATTAAGCGAGGGGGAGGCGGCTCAGGA
 GCGGGTGGCTCCGGAGGCGGGGGTTCCAGGTCCAGCTCCAGGA
 ATCCGGCCCAGGTCTGGTTAAGCCCAGTGAAACTTTGTCCCTCAC
 GTGTACTGTGAGCGGTGGTTCAATCTCCTCATACTATTGGTCTTGG
 ATACGGCAACCTCCTGGAAAGGGCCTCGAGTGGATCGGCTATATC
 TACTATAGTGGCTCCACTAATTACAACCCTTCCCTCAAGTCCAGA
 GTCACCATTTCCGTGGACACATCTAAGAACCAGTTCAGTCTGAAG
 TTGTCCAGCGTTACAGCCGCAGACACAGCCGTTTATTACTGTGTGT
 CTCTGTTTACTGCGGGGGAGACTGTTATAGCGGCTTCGATTACTG
 GGGCCAGGGCACCTTGGTCACAGTCTCTTCCGCGGCCGCCCTCTC
 TAACAGTATTATGTACTTTTCTCATTTTGTACCCGTGTTCCCTCCCG
 CTAAGCCAACTACTACCCCGCCCCACGGCCGCCTACCCCTGCAC
 CCACAATAGCCAGTCAGCCTTTGAGCCTGAGACCTGAGGCTTGTC
 GGCCGGCTGCTGGGGGTGCAGTGCACACACGAGGTCTTGATTTG
 CTTGCGACATATACATCTGGGCCCTCTGGCCGGGACCTGTGGGG
 TGCTGCTTCTGAGCTTGGTCATCACGCTCTATTGCAACCATCGCAA
 CAGATCCAAAAGAAGCCGCCTGCTCCATAGCGATTACATGAATAT
 GACTCCACGCCGCCCTGGCCCCACAAGGAAACTACCAGCCTTA
 CGCACCACCTAGAGATTTTCGCTGCCTATCGGAGCAGGGTGAAGTT
 TTCCAGATCTGCAGATGCACCAGCGTATCAGCAGGGCCAGAACCA
 ACTGTATAACGAGCTCAACCTGGGACGCAGGGAAGAGTATGACG
 TTTTGGACAAGCGCAGAGGACGGGACCCTGAGATGGGTGGCAA
 CCAAGACGAAAAACCCCAAGGAGGGTCTCTATAATGAGCTGCA
 GAAGGATAAGATGGCTGAAGCCTATTCTGAAATAGGCATGAAAG
 GAGAGCGGAGAAGGGGAAAAGGGCACGACGGTTTGTACCAGGGA

[0331]

CTCAGCACTGCTACGAAGGATACTTATGACGCTCTCCACATGCAA
GCCCTGCCACCTAGGTAA (SEQ ID NO. 45)

클론 24C1 CD8 CD3 제타 CAR AA 중쇄 & 경쇄

(신호 펩티드는 볼드체표시됨)

MALPVTALLLPLALLLHAARPDIQLTQSPSSLSASVGDRVSFTCQAS
QDINNFLNWyQQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTF
TISSLQPEDIATYYCQQYGNLPFTFGGGTKVEIKRGGGSGGGSGG
GGSQVQLQESGPELVKPSSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWIRQPPGKGL
EWIGYIYYSGSTNYPNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVY
YCVSLVYCGGDCYSGFDYWGQGLVTVSSAAALSNSIMYFSHFVPV
FLPAKPTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFA
CDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCNHRNRSKRSRLHSDYMNMTF
RRPGPTRKHYPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYN
ELNLRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKM
AEAYSEIGMKGERRRGKGGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQUALPPR
(SEQ ID NO. 46)

클론 24C1 CD8 CD3 제타 CAR DNA 중쇄 & 경쇄

GACATTCAATTGACCCAGTCCCCTAGCAGTCTCTCAGCAAGTGTG
GGAGATAGGGTGTCAATCACCTGTCAGGCTTCACAGGACATCAAC
AACTTCCTCAATTGGTATCAGCAGAAGCCAGGGAAGGCACCAAA
GCTGCTCATATATGACGCTTCAAACCTTCAAACCGGAGTACCTAG
CCGCTTCAGCGGAAGCGGATCAGGGACTGACTTCACTTTTACCAT
CTCTTCACTGCAGCCCAGACATCGCCACATACTACTGCCAGCA
GTACGGAAACTTGCCTTTTACATTTGGGGCGGCACCAAAGTGGA
GATTAAGCGAGGGGGAGGCGGCTCAGGAGGCGGTGGCTCCGGAG
GCGGGGGTCCCAGGTCCAGCTCCAGGAATCCGGCCCAGGTCTGG
TTAAGCCCAGTGAAACTTTGTCCCTCACGTGTACTGTGAGCGGTG
GTTCAATCTCCTCATACTATTGGTCTTGGATACGGCAACCTCCTGG
AAAGGGCCTCGAGTGGATCGGCTATATCTACTATAGTGGCTCCAC
TAATTACAACCCTTCCCTCAAGTCCAGAGTCACCATTTCCGTGGAC
ACATCTAAGAACCAGTTCAGTCTGAAGTTGTCCAGCGTTACAGCC
GCAGACACAGCCGTTTACTGTGTGTCTCTTGTTTACTGCGGGG

[0332]

GAGACTGTTATAGCGGCTTCGATTACTGGGGCCAGGGCACCTTGG
 TCACAGTCTCTCCGCGGGCCGCCCTCTCTAACAGTATTATGTA
 TTCTCATTTTGTACCCGIGTTCTTCCCGCTAAGCCAACTACTACC
 CCGGCCCCACGGCCGCCTACCCCTGCACCCACAATAGCCAGTCAG
 CCTTTGAGCCTGAGACCTGAGGCTTGTTCGGCCGGCTGCTGGGGGT
 GCAGTGCACACACGAGGTCTTGATTTTGCTTGCACATATACATC
 TGGGCCCCTCTGGCCGGGACCTGTGGGGTGCTGCTTCTGAGCTTG
 GTCATCACGCTCTATTGCAACCATCGCAACAGATCCAAAAGAAGC
 CGCCTGCTCCATAGCGATTACATGAATATGACTCCACGCCGCCCT
 GGCCCCACAAGGAAACACTACCAGCCTTACGCACCACCTAGAGAT
 TTCGCTGCCTATCGGAGCAGGGTGAAGTTTTCCAGATCTGCAGAT
 GCACCAGCGTATCAGCAGGGCCAGAACCAACTGTATAACGAGCT
 CAACCTGGGACGCAGGGAAGAGTATGACGTTTTGGACAAGCGCA
 GAGGACGGGACCCTGAGATGGGTGGCAAACCAAGACGAAAAAAC
 CCCCAGGAGGGTCTCTATAATGAGCTGCAGAAGGATAAGATGGCT
 GAAGCCTATTCTGAAATAGGCATGAAAGGAGAGCGGAGAAGGGG
 AAAAGGGCACGACGTTTGTACCAGGGACTCAGCACTGCTACGA
 AGGATACTTATGACGCTCTCCACATGCAAGCCCTGCCACCTAGG
 (SEQ ID NO. 47)

클론 24C1 CD8 CD3 제타 CAR AA 중쇄 & 경쇄

DIQLTQSPSSLSASVGDVRSFTCQASQDINNFLNWFYQQKPGKAPKLLI
 YDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFFTISSLQPEDATYYCQYGNLPFT
 FGGGTKVEIKRGGGSGGGGSGGGGQVQLQESGPGLVKPSSETLSLT
 CTVSGGSISSYYWSWIRQPPGKLEWIGYIYSGSTNYNPSLKSRTI
 SVDTSKNQFSLKLSVTADTAVYYCVSLVYCGGDCYSGFDYWGQGT
 LVTVSSAAALSNSIMYFSHFVPVFLPAKPTTTPAPRPPTPAPTIASQPLS
 LRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLY
 CNHRNRSKRSRLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYPYAPPRDFAAYRS
 RVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGEEYDVLDRRGRDPEMG
 GKPRRKNPQEGLYNELQDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGDGLYQ
 GLSTATK DTYDALHMQA LPPR (SEQ ID NO. 48)

클론 24C8 중쇄 (HC) DNA

[0333]

CAGGTACAGCTGCAGGAATCTGGGCCCGGACTTGTCAAGCCAAGT
CAGACACTTTCTCTTACATGTACCGTGAGCGGCGGAAGTATAAGC
AGTGGAGGCTTTTACTGGTCTTGGATACGGCAGCACCCAGGCAAA
GGCTTGAGTGGATTGGATACATTCATCATTAGGATCTACACAC
TATAATCCATCCCTTAAGTCCCGGGTACCATTAGCATTGATACGT
CTAAGAATCTGTTTCAGTCTCAGGCTGTCTCCGTCAGTGTGCCGA
CACAGCCGTGTAATACTGCGCCTCCTTGGTTTACTGCGGAGGCGA
CTGTTATAGCGGCTTTGATTATTGGGGGCAGGGGACCCTCGTAAC
CGTGAGCTCT (SEQ ID NO. 48)

클론 24C8 AA HC (CDR 은 밑줄표시됨)

QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGSISGGFYWSWIRQHPGKGL
EWIGYIHHSSTHYNPSLKSRLVTISIDTSKNLFLSLRLSSVTAADTAVYY
CASLVYCGGDCYSGFYWGQGLVTVSS (SEQ ID NO. 50)

클론 24C8 HC CDR1 AA: GGSISGGF (SEQ ID NO. 51)

클론 24C8 HC CDR2 AA: HHS (SEQ ID NO. 52)

클론 24C8 HC CDR3 AA: LVYCGGDCYS GFY (SEQ ID NO. 53)

클론 24C8 경쇄 (LC) DNA

GATATCCAGCTCACTCAAAGCCCCTCTAGTCTCTCTGCCTCAGTGG
GGGATCGGGTCAGTTTTACTTGTCAAGCTTCACAGGATATCAACA
ACTTCCTTAATTGGTATCAGCAGAAAGCCAGGAAAAGCACCCAAGC
TGCTCATCTATGATGCCTCAAATTTGGAGACGGGTGTTCCAGTC
GATTCTCTGGGTCAGGGTCCGGGACCGACTTTACGTTTACGATCTC
CTCTCTGCAGCCGAAGACATCGCCACATACTATTGTCAACAGTA
CGGCAACTTGCCTTTACATTTGGGGCGGGACTAAGGTTGAAAT
CAAGAGG (SEQ ID NO. 54)

클론 24C8 LC AA (CDR 은 밑줄표시됨)

DIQLTQSPSSLSASVGRVDFTCQASQDINNFLNWYQQKPGKAPKLLI
YDASNLETGVPSRFSVSGSGTDFTFTISSLPEDIATYYCQOYGNLPFT
FGGGTKVEIKR (SEQ ID NO. 55)

[0334]

클론 24C8 LC CDR1 AA: QASQDINNFLN (SEQ ID NO. 56)

클론 24C8 LC CDR2 AA: DASNLET (SEQ ID NO. 57)

클론 24C8 LC CDR3 AA: QQYGNLPFT (SEQ ID NO. 58)

클론 24C8 CD28T CD3 제타 CAR DNA 증쇄 & 정쇄

ATGGCACTCCCCGTAAGTCTGCTGCTGCTGCCGTTGGCATTGCTCC
TGCACGCCGCACGCCGCAGGTACAGCTGCAGGAATCTGGGCCCG
GACTTGCAAGCCAAGTCAGACACTTTCTCTTACATGTACCGTGA
GCGGCGGAAGTATAAGCAGTGGAGGCTTTTACTGGTCTTGGATAC
GGCAGCACCCAGGCAAAGGCTTGGAGTGGATTGGATACATTCATC
ATTCAGGATCTACACACTATAATCCATCCCTTAAGTCCCGGGTCA
CCATTAGCATTGATACGTCTAAGAATCTGTTTCAGTCTCAGGCTGTC
CTCCGTCACTGCTGCCGACACAGCCGTGTAATACTGCGCCTCCTTG
GTTTACTGCGGAGGCGACTGTTATAGCGGCTTTGATTATTGGGGG
CAGGGGACCCTCGTAACCGTGAGCTCTGGAGGGGGTGGGAGCGG
GGGAGGAGGTTTCAGGGGGGGGCGGCTCCGATATCCAGCTCACTC
AAAGCCCCTCTAGTCTCTCTGCCTCAGTGGGGGATCGGGTCAGTT
TACTTGTCAAGCTTCACAGGATATCAACAACCTCCTTAATTGGTA
TCAGCAGAAGCCAGGAAAAGCACCCAAGCTGCTCATCTATGATGC
CTCAAATTTGGAGACGGGTGTTCCAGTCGATTCTCTGGGTCAGG
GTCCGGGACCGACTTTACGTTTACGATCTCCTCTCTGCAGCCGAA
GACATCGCCACATACTATTGTCAACAGTACGGCAACTGCCTTTC
ACATTTGGGGGCGGGACTAAGGTTGAAATCAAGAGGGCCGCTGC
ACTGGACAATGAGAAGTCCAACGGCACCATCATCCACGTGAAGG
GCAAGCACCTGTGCCCTAGTCCTCTGTTCCAGGCCCATCCAAAC
CTTTTTGGGTTCTTGTGTGGTTCGGGGGGGTGCTGGCCTGCTATTC
TCTGCTGGTACGGTGGCCTTCATAATTTTCTGGGTTAGATCCAAA
AGAAGCCGCTGCTCCATAGCGATTACATGAATATGACTCCACGC
CGCCCTGGCCCCACAAGGAAACACTACCAGCCTTACGCACCACCT
AGAGATTTGCTGCCTATCGGAGCAGGGTGAAGTTTCCAGATCT
GCAGATGCACCAGCGTATCAGCAGGGCCAGAACCAACTGTATAA
CGAGCTCAACCTGGGACGCAGGGAAGAGTATGACGTTTTGGACA

[0335]

AGCGCAGAGGACGGGACCCTGAGATGGGTGGCAAACCAAGACGA
 AAAAACCCCAAGGAGGGTCTCTATAATGAGCTGCAGAAGGATAA
 GATGGCTGAAGCCTATTCTGAAATAGGCATGAAAGGAGAGCGGA
 GAAGGGGAAAAGGGCACGACGGTTTGTACCAGGGACTCAGCACT
 GCTACGAAGGATACTTATGACGCTCTCCACATGCAAGCCCTGCCA
 CCTAGGTAA (SEQ ID NO. 59)

클론 24C8 CD28T CD3 제타 CAR AA 중쇄 & 경쇄

(신호 펩티드는 볼드체표시됨)

MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVS
 GGSISSGGFYWSWIRQHPGKGLEWIGYIHHSSTHYNPSLKSRTISI
 DTSKNLFLSLRLSSVTAADTAVYYCASLVYCGGDCYSGFDYWQGTL
 VTVSSGGGGSGGGSGGGGSDIQLTQSPSSLSASVGDVRSFTCQASQ
 DINNFLNWFYQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPFRFSGSGSGTDFFTI
 SSLQPEDIATYYCQYGNLPFTFGGGTKVEIKRAAALDNEKSNGTIIH
 VKGKHLCPSPFPGPSKPFWVLLVVVGGVLACYLLVTVAFIIFWVRS
 KRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYPYAPPRDFAAYRSRVKFSRS
 ADAPAYQQGNQLYNELNLGRREEYDVLDRRGRDPEMGGKPRRK
 NPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGDGLYQGLSTAT
 KDTYDALHMQALPPR (SEQ ID NO. 60)

클론 24C8 CD28T CD3 제타 CAR DNA 중쇄 & 경쇄

CAGGTACAGCTGCAGGAATCTGGGCCCGGACTTGTCAAGCCAAGT
 CAGACACTTCTCTTACATGTACCGTGAGCGGCGGAAGTATAAGC
 AGTGGAGGCTTTTACTGGTCTTGGATACGGCAGCACCCAGGCAA
 GGCTTGGAGTGGATTGGATACATTCATCATTACAGGATCTACACAC
 TATAATCCATCCCTTAAGTCCCGGGTCACCATTAGCATTGATACGT
 CTAAGAATCTGTTACAGTCTCAGGCTGTCCTCCGTCAGTCTGCCGA
 CACAGCCGTGTACTACTGCGCCTCCTTGGTTTACTGCGGAGGCGA
 CTGTTATAGCGGCTTTGATTATTGGGGGCAGGGGACCCTCGTAAC
 CGTGAGCTCTGGAGGGGTGGGAGCGGGGGAGGAGGTTACAGGGG
 GGGGCGGCTCCGATATCCAGCTCACTCAAAGCCCCTCTAGTCTCT
 CTGCCTCAGTGGGGGATCGGGTCAGTTTTACTTGTCAAGCTTCAC
 AGGATATCAACAACCTTCTTAATTGGTATCAGCAGAAGCCAGGAA

[0336]

AAGCACCCAAGCTGCTCATCTATGATGCCTCAAATTTGGAGACGG
 GTGTTCCCAGTCGATTCTCTGGGTCAGGGTCCGGGACCGACTTTA
 CGTTTACGATCTCCTCTCTGCAGCCCGAAGACATCGCCACATACT
 ATTGTCAACAGTACGGCAACTTGCCTTTCACATTTGGGGGCGGGA
 CTAAGGTTGAAATCAAGAGGGGCCGCTGCACTGGACAATGAGAAG
 TCCAACGGCACCATCATCCACGTGAAGGGCAAGCACCTGTGCCCT
 AGTCCTCTGTTCCCAGGCCATCCAAACCTTTTTGGGTTCTTGTG
 TGGTCGGGGGGGTGCTGGCCTGCTATTCTCTGCTGGTCACGGTGG
 CCTTCATAATTTCTGGGTTAGATCCAAAAGAAGCCGCCTGCTCC
 ATAGCGATTACATGAATATGACTCCACGCCGCCCTGGCCCCACAA
 GGAAACTACCAGCCTTACGCACCACCTAGAGATTTGCTGCCT
 ATCGGAGCAGGGTGAAGTTTCCAGATCTGCAGATGCACCAGCGT
 ATCAGCAGGGCCAGAACCAACTGTATAACGAGCTCAACCTGGGA
 CGCAGGGAAGAGTATGACGTTTTGGACAAGCGCAGAGGACGGGA
 CCCTGAGATGGGTGGCAAACCAAGACGAAAAAACCCCAAGGAGG
 GTCTCTATAATGAGCTGCAGAAGGATAAGATGGCTGAAGCCTATT
 CTGAAATAGGCATGAAAGGAGAGCGGAGAAGGGGAAAAGGGCA
 CGACGGTTTGTACCAGGGACTCAGCACTGCTACGAAGGATACTTA
 TGACGCTCTCCACATGCAAGCCCTGCCACCTAGG (SEQ ID NO. 61)

클론 24C8 CD28T CD3 제타 CAR AA 중쇄 & 경쇄

QVQLQESGPLVKPSQTLSTCTVSGGSISSGGFYWSWIRQHPGKGL
 EWIGYIHHSGSTHYNPSLKSRTVISIDTSKNLFLSLRLSSVTAADTAVYY
 CASLVYCGGDCYSGFDYWQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGSDI
 QLTQSPSSLSASVGDVRSFTQCASQDINNFLNWFYQQKPGKAPKLLIY
 DASNLETGVPSRFSGSGSDFTFITISLQPEDATYYCQQYGNLPFTF
 GGGTKVEIKRAAALDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPFPGPSKPFVVL
 VVVGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTR
 KHYQPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGNQLYNELNLGRR
 EEYDVLDRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEI
 GMKGERRRGKGHGGLYQGLSTATKDTYDALHMALPPR (SEQ ID
 NO. 62)

클론 24C8 CD28 CD3 제타 CAR DNA 중쇄 & 경쇄

[0337]

ATGGCACTCCCCGTAACCTGCTCTGCTGCTGCCGTTGGCATTGCTCC
 TGCACGCCGCACGCCCGCAGGTGCAGCTGCAGGAAAGCGGTCCG
 GGACTTGTCAAGCCGTCCCAAACGCTGAGTCTGACGTGTACTGTC
 TCTGGTGGCTCTATTTCTCCGGGGGCTTTTATTGGTCTTGATCA
 GACAACACCCTGGCAAAGGGCTGGAGTGGATAGGGTATATTCAC
 CACTCTGGGTCCACTACTACAACCCATCATTGAAATCCAGAGTG
 ACTATCTCAATCGACACATCCAAGAACCTTTTCAGCCTGAGGTTG
 TCATCAGTTACCGCCGCTGACACCGCGGTGTATTATTGCGCCTCTC
 TCGTGTACTGCGGTGGCGATTGTTATAAGTGGCTTTGACTACTGGG
 GGCAGGGGACATTGGTTACCGTTTCAAGTGGAGGCGGTGGGTCTG
 GCGGGGGCGGTAGCGGAGGTGGGGGAGCGACATACAGCTTACG
 CAGAGCCCCTCCAGCCTTTCAGCCTCCGTGGGGGATAGGGTGTCC
 TTTACCTGCCAGGCTTCCCAGGACATAAAACAACCTTCCCTCAATTGGT
 ATCAGCAAAAGCCCGGAAAGCACCAAAGCTGCTCATCTACGAT
 GCCAGCAACCTGGAAACCGGAGTGCCGTCTCGCTTCTCTGGAAGT
 GGCAGTGGGACCGATTTCACTTTTACAATCTCAAGTTTGCAGCCA
 GAAGACATTGCAACATACTACTGTCAACAGTACGGCAATCTCCCC
 TTTACATTTGGGGGGGAACTAAAGTGGAGATTAAGCGCGCTGCA
 GCCATTGAAGTTATGTATCCGCCCCGTATCTGGATAACGAGAAA
 TCTAATGGTACCATAATACATGTGAAGGGGAAGCACCTCTGTCCA
 TCACCGCTGTTCCCCGGCCCTTCAAAACCTTTCTGGGTACTCGTTG
 TCGTGGGTGGAGTTCTGGCCTGCTATAAGTCTGCTGGTGACCGTGG
 CGTTTATCATCTTCTGGGTAAGATCCAAAAGAAGCCGCCTGCTCC
 ATAGCGATTACATGAATATGACTCCACGCCGCCCTGGCCCCACAA
 GGAAACACTACCAGCCTTACGCACCACCTAGAGATTTTCGCTGCCT
 ATCGGAGCAGGGTGAAGTTTCCAGATCTGCAGATGCACCAGCGT
 ATCAGCAGGGCCAGAACCAACTGTATAACGAGCTCAACCTGGGA
 CGCAGGGAAGAGTATGACGTTTTGGACAAGCGCAGAGGACGGGA
 CCCTGAGATGGGTGGCAAACCAAGACGAAAAAACCCCAAGGAGG
 GTCTCTATAATGAGCTGCAGAAGGATAAGATGGCTGAAGCCTATT
 CTGAAATAGGCATGAAAGGAGAGCGGAGAAGGGGAAAAGGGCA
 CGACGGTTTGTACCAGGGACTCAGCACTGCTACGAAGGATACTTA

[0338]

TGACGCTCTCCACATGCAAGCCCTGCCACCTAGGTAA (SEQ ID NO.
 63)

[0339]

클론 24C8 CD28 CD3 제타 CAR AA 중쇄 & 경쇄

(신호 펩티드는 볼드체표시됨)

MALPVTALLPLALLLHAARPQVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVS
GGSISSGGFYWSWIRQHPGKGLEWIGYIHHSGSTHYNPSLKSRTVSI
DTSKNLFSRLSSVTAADTAVYYCASLVYCGGDCYSGFDYWGQGL
VTVSSGGGGSGGGSGGGSDIQLTQSPSSLASVGDVRSFTCQASQ
DINNFLNWFYQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSPRFSGSGSGTDFFTI
SSLQPEDIATYYCQYGNLPFTFGGGTKVEIKRAAAIEVMYPPPYLD
NEKSNGTIIHVKGKHLCPSPFPGPSKPFVVLVVVGGVLACYSLLVT
VAFIIFWVRSKRSLRHSDYMNMTPRRPGPTRKHYPYAPPRDFAAY
RSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREYDVLDKRRGRDPE
MGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGDGL
YQGLSTATKDTYDALHMQALPPR (SEQ ID NO. 64)

클론 24C8 CD28 CD3 제타 CAR DNA 중쇄 & 경쇄

CAGGTGCAGCTGCAGGAAAGCGGTCCGGGACTTGTCAGCCGTCC
CAAACGCTGAGTCTGACGTGACTGTCTCTGGTGGCTCTATTCTT
CCGGGGGCTTTTATTGGTCTTGGATCAGACAACACCCTGGCAAAG
GGCTGGAGTGGATAGGGTATATTCACCACTCTGGGTCCACTCACT
ACAACCCATCATTGAAATCCAGAGTACTATCTCAATCGACACAT
CCAAGAACCTTTTCAGCCTGAGGTTGTCATCAGTTACCGCCGCTG
ACACCGCGGTGATTATTGCGCCTCTCTCGTGTACTGCGGTGGCG
ATTGTTATAGTGGCTTTGACTACTGGGGGCAGGGGACATTGGTTA
CCGTTTCAAGTGGAGGCGGTGGGTCTGGCGGGGGCGGTAGCGGA
GGTGGGGGAGCGACATACAGCTTACGCAGAGCCCTCCAGCCTT
TCAGCCTCCGTGGGGGATAGGGTGTCTTTACCTGCCAGGCTTCC
CAGGACATAAACTTCTCAATTGGTATCAGCAAAAGCCCGGG
AAAGCACCAAAGCTGCTCATCTACGATGCCAGCAACCTGGAAACC
GGAGTGCCGTCTCGCTTCTCTGGAAGTGGCAGTGGGACCGATTTC
ACTTTTACAATCTCAAGTTTGCAGCCAGAAGACATTGCAACATAC
TACTGTCAACAGTACGGCAATCTCCCCTTACATTTGGGGGGGA
ACTAAAGTGGAGATTAAGCGCGCTGCAGCCATTGAAGTTATGTAT
CCGCCCCCGTATCTGGATAACGAGAAATCTAATGGTACCATAATA

[0340]

CATGTGAAGGGGAAGCACCTCTGTCCATCACCGCTGTTCCCCGGC
 CCTTCAAACCTTTCTGGGTACTCGTTGTCGTGGGTGGAGTTCTGG
 CCTGCTATAGTCTGCTGGTGACCGTGGCGTTTATCATCTTCTGGGT
 AAGATCCAAAAGAAGCCGCCTGCTCCATAGCGATTACATGAATAT
 GACTCCACGCCGCCCTGGCCCCACAAGGAAACACTACCAGCCTTA
 CGCACCACCTAGAGATTTTCGCTGCCTATCGGAGCAGGGTGAAGTT
 TTCCAGATCTGCAGATGCACCAGCGTATCAGCAGGGCCAGAACCA
 ACTGTATAACGAGCTCAACCTGGGACGCAGGGAAGAGTATGACG
 TTTTGGACAAGCGCAGAGGACGGGACCCTGAGATGGGTGGCAA
 CCAAGACGAAAAACCCCCAGGAGGGTCTCTATAATGAGCTGCA
 GAAGGATAAGATGGCTGAAGCCTATTCTGAAATAGGCATGAAAG
 GAGAGCGGAGAAGGGGAAAAGGGCACGACGTTTGTACCAGGGA
 CTCAGCACTGCTACGAAGGATACTTATGACGCTCTCCACATGCAA
 GCCCTGCCACCTAGG (SEQ ID NO. 65)

클론 24C8 CD28 CD3 제타 CAR AA 중쇄 & 경쇄

QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSGGFYWSWIRQHPGKGL
 EWIGYIHHSSTHYNPSLKSRTISIDTSKNLFLSLRLSSVTAADTAVYY
 CASLVYCGGDCYSGFYWGQGLVTVSSGGGGSGGGGSGGGSDI
 QLTQSPSSLSASVGDVRSFTFCASQDINNFLNWFYQKPGKAPKLLIY
 DASNLETGVPSPRFSGSGTDFTFITISLQPEDIATYYCQYGNLPFTF
 GGGTKVEIKRAAAIEVMYPPPYLDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPFP
 PSKPFWVLVVVGGLVACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRLHSDYMN
 TPRRPGPTRKHYPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNL
 YNELNLGRREEYDVLDRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKD
 KMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMALP
 PR(SEQ ID NO. 66)

클론 24C8 CD8 CD3 제타 CAR DNA 중쇄 & 경쇄

ATGGCACTCCCCGTAAGTCTGCTGCTGCTGCCGTTGGCATTGCTCC
 TGCACGCCGCACGCCCGCAGGTGCAGTTGCAGGAAAGCGGGCCT
 GGCCTTGTGAAACCAAGCCAGACACTGAGCCTGACATGCACTGTG
 TCCGGCGGGTCCATATCTTCCGGGGGTTTTTATTGGTCCTGGATAC
 GCCAGCATCCCCGGGAAAGGACTTGAATGGATTGGATATATCCACC

[0341]

ATTCCGGAAGCACCCACTACAATCCAAGCCTTAAATCCCGGGTGA
 CAATCTCCATCGACACCTCAAAGAATCTTTTTCCCTGCGGTTGTC
 TTCAGTAACTGCCGCCGATACCGCTGTGTACTACTGTGCCAGCCTC
 GTCTATTGCGGCGGAGATTGTTATTCTGGGTTGATTATTGGGGTC
 AAGGCACACTGGTAACTGTCAGCAGCGGAGGGCGGCGGTTCCGGG
 GCGGGGGCAGTGGAGGGGGCGGATCTGACATTCAGCTTACGCA
 GTCCCATCTTCACTTAGCGCCAGCGTTGGCGATCGGGTCAGCTTC
 ACGTGTCAAGCAAGTCAGGATATCAACAACCTTCTTAACTGGTAC
 CAGCAGAAGCCAGGCAAGGCACCCAAGTTGCTGATTTACGATGCT
 TCTAACCTCGAGACGGGAGTGCCTAGCCGCTTCTCCGGGAGCGGC
 AGCGGCACAGACTTTACCTTTACGATTTCCAGTCTGCAGCCAGAG
 GATATAGCAACTTATTACTGTGTCAGCAGTATGGCAACCTCCCTTTA
 CCTTCGGTGGTGGCACAAAGGTCGAGATTAAGAGCCGCAGCG
 TTGTCCAACCTCATAATGTATTTTTCTCATTTTGTGCCCGTCTTCT
 GCCTGCCAAACCTACCACCACCCCGCCCCACGACCACCTACTCC
 AGCCCCACCATCGCCTCCAGCCCCCAGCCTGAGGCCAGAGGC
 TTGTCGCCCTGCTGCGGGGGCGCTGTCCATAACCAGAGGACTCGA
 CTTCGCCTGCGATATTTATATATGGGCCCCCTCGCCGGCACCTGC
 GGAGTCTTGCTCCTGAGCCTTGTGATCACGCTTTATTGTAACCATC
 GGAATAGATCCAAAAGAAGCCGCCTGCTCCATAGCGATTACATGA
 ATATGACTCCACGCCGCCCTGGCCCCACAAGGAAACTACCAGC
 CTTACGCACCACCTAGAGATTTGCTGCCTATCGGAGCAGGGTGA
 AGTTTTCCAGATCTGCAGATGCACCAGCGTATCAGCAGGGCCAGA
 ACCAACTGTATAACGAGCTCAACCTGGGACGCAGGGAAGAGTAT
 GACGTTTTGGACAAGCGCAGAGGACGGGACCCTGAGATGGGTGG
 CAAACCAAGACGAAAAACCCCAAGGAGGGTCTCTATAATGAGC
 TGCAGAAGGATAAGATGGCTGAAGCCTATTCTGAAATAGGCATG
 AAAGGAGAGCGGAGAAGGGGAAAAGGGCACGACGTTTTGTACCA
 GGGACTCAGCACTGCTACGAAGGATACTTATGACGCTCTCCACAT
 GCAAGCCCTGCCACCTAGGTAA (SEQ ID NO. 67)

클론 24C8 CD8 CD3 제타 CAR AA 중쇄 & 경쇄
(신호 펩티드는 볼드체표시됨)

[0342]

MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVS
GGSISSGGFYWSWIRQHPGKGLEWIGYIHHSSTHYNPSLKSRTISI
DTSKNLFSRLSSVTAADTAVYYCASLVYCGGDCYSGFDYWGQGL
VTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQLTQSPSSLSASVGDRVSFTCQASQ
DINNFLNWFYQKPKGKAPKLLIYDASNLETGVPRFSGSGSGTDFFTIS
SLQPEDIATYYCQYGNLPFTFGGGTKVEIKRAAALSNSIMYFSHFVPV
FLPAKPTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFA
CDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCNHRNRSKRSRLLHSDYMNMTF
RRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYN
ELNLGRREEYDVLDRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKM
AEAYSEIGMKGERRRGKGDGLYQGLSTATKDTYDALHMQUALPPR
 (SEQ ID NO. 68)

클론 24C8 CD8 CD3 제타 CAR DNA 증쇄 & 경쇄

CAGGTGCAGTTGCAGGAAAGCGGGCCTGGCCTTGTGAAACCAAG
 CCAGACACTGAGCCTGACATGCACTGTGTCCGGCGGGTCCATATC
 TTCCGGGGGTTTTTATTGGTCCTGGATACGCCAGCATCCCGGAA
 AGGACTTGAATGGATTGGATATATCCACCATTCCGGAAGCACCCA
 CTACAATCCAAGCCTTAAATCCCGGGTGACAATCTCCATCGACAC
 CTCAAAGAATCTTTTTCCCTGCGGTTGTCTTCAGTAACTGCCGCC
 GATACCGCTGTGTACTACTGTGCCAGCCTCGTCTATTGCGGCGGA
 GATTGTTATTCTGGGTTTCGATTATTGGGGTCAAGGCACACTGGTA
 ACTGTCAGCAGCGGAGGCGGCGGTTCCGGGGGCGGGGCGAGTGG
 AGGGGGCGGATCTGACATTCAGCTTACGCAGTCCCCATCTTCACT
 TAGCGCCAGCGTTGGCGATCGGGTCAGCTTACGTGTCAAGCAAG
 TCAGGATATCAACAACCTTTCTTAACTGGTACCAGCAGAAGCCAGG
 CAAGGCACCCAAGTTGCTGATTTACGATGCTTCTAACCTCGAGAC
 GGGAGTGCCTAGCCGCTTCTCCGGGAGCGGCAGCGGCACAGACTT
 TACCTTTACGATTTCCAGTCTGCAGCCAGAGGATATAGCAACTTA
 TTAAGTGTGAGGATGAGCAACCTCCCTTTTACCTTCGGTGGTGGC
 ACAAAGGTCGAGATTAAGAGCCGCAGCGTTGTCCAACCTCATA
 ATGTATTTTTCTCATTTTGTGCCCGTCTTTCTGCCTGCCAAACCTAC
 CACCACCCCGCCCCACGACCACCTACTCCAGCCCCACCATCGC

[0343]

CTCCCAGCCCCTCAGCCTGAGGCCAGAGGCTTGTCGCCCTGCTGC
 GGGGGGCGCTGTCCATAACCAGAGGACTCGACTTCGCCTGCGATAT
 TTATATATGGGCCCCCTCGCCGGCACCTGCGGAGTCTTGCTCTG
 AGCCTTGTGATCACGCTTATTGTAACCATCGGAATAGATCCAAA
 AGAAGCCGCCTGCTCCATAGCGATTACATGAATATGACTCCACGC
 CGCCCTGGCCCCACAAGGAAACACTACCAGCCTTACGCACCACCT
 AGAGATTCGCTGCCTATCGGAGCAGGGTGAAGTTTTCCAGATCT
 GCAGATGCACCAGCGTATCAGCAGGGCCAGAACCAACTGTATAA
 CGAGCTCAACCTGGGACGCAGGGAAGAGTATGACGTTTTGGACA
 AGCGCAGAGGACGGGACCCTGAGATGGGTGGCAAACCAAGACGA
 AAAAACCCCCAGGAGGGTCTCTATAATGAGCTGCAGAAGGATAA
 GATGGCTGAAGCCTATTCTGAAATAGGCATGAAAGGAGAGCGGA
 GAAGGGGAAAAGGGCACGACGGTTTGTACCAGGGACTCAGCACT
 GCTACGAAGGATACTTATGACGCTCTCCACATGCAAGCCCTGCCA
 CCTAGG (SEQ ID NO. 69)

클론 24C8 CD8 CD3 제타 CAR AA 중쇄 & 경쇄

QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSGGFYWSWIRQHPGKGL
 EWIGYIHHSSTHYNPSLKSRTVISIDTSKNLFLSLRLSSVTAADTAVYY
 CASLVYCGGDCYSYGFYWGQGLVTVSSGGGSGGGGSGGGGSDI
 QLTQSPSSLSASVGDVFTFCQASQDINNFLNWFYQKPKGKAPKLLIY
 DASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTFITISLQPEDATYYCQQYGNLPFTF
 GGGTKVEIKRAAALSNSIMYFSHFVPVFLPAKPTTTPAPRPPTPAPTIA
 SQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSL
 VITLYCNHRNRSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYPYAPPRDF
 AAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLKRRG
 RDPENGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKG
 HDGLYQGLSTA TKDTYDALHM QALPPR (SEQ ID NO. 70)

클론 20C5.1 HC DNA

CAGGTCCAACCTGGTGCAGTCCGGAGCCGAAGTCAAGAAACCAGG
 TGCCTCCGTAAAGTGAGTTGCAAAGTCTCTGGATACACTCTGAC
 CGAGCTCTCTATGCACTGGGTCCGGCAGGCCCCCGCAAGGGATT
 GGAATGGATGGGCGGGTTCGATCCTGAGGACGGAGAGACTATCT

[0344]

ACGCTCAAAAATTCCAGGGACGAGTGACTGTGACCGAAGACACT
AGTACCGACACTGCCTACATGGAACCTTCTCTCTGCGATCAGAA
GATACCGCAGTGTACTIONTGTGCTACTGAATCTAGGGGCATTGGA
TGGCCCTACTTTCGATTACTGGGGTCAGGGAACCTCTGGTGACTGTC
TCCAGC (SEQ ID NO. 71)

클론 20C5.1 AA HC (CDR 은 밑줄표시됨)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSGYTLTELSMHWVRQAPGKGL
EWMGGFDDPEDGEETIYAQKFQGRVTVEDTSTDAYMELSSLRSED
AVYYCATESRGIGWPFYDYWGQGLVTVSS (SEQ ID NO. 72)

클론 20C5.1 HC AA CDR1: GYTLTEL (SEQ ID NO. 73)

클론 20C5.1 HC AA CDR2: DPEDGE (SEQ ID NO. 74)

클론 20C5.1 HC AA CDR3: ESRGIGWPFYDY (SEQ ID NO. 75)

클론 20C5.1 LC DNA

GATATTCAGATGACTCAATCTCCTTCTTCTCTGTCCGCTTCCGTGG
GCGATAGAGTGACCATTACTTGTAGGGCGTCCCAGTCAATCTCCA
GTTATTTGAATTGGTATCAGCAGAAGCCCGGGAAAGCACCTAAGC
TGTTGATCAGCGGGCTTCTAGCCTGAAGAGTGGGGTACCTTAC
GGTTCAGCGGAAGCGGAAGCGGAACCGATTCACCCTGACTATCA
GCAGCCTGCCACCTGAGGACTTTGCACTTACTACTGCCAACAGT
CATAAGCACTCCGATCACTTTCGGCCAGGGCACCCGGCTCGAAA
TCAAGCGC (SEQ ID NO. 76)

클론 20C5.1 AA LC (CDR 은 밑줄표시됨)

DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLI
SGASSLKSGVPSRFSGSGSDFTLTISSLPPEDFATYYCQQSYSTPITF
GQGTRLEIKR (SEQ ID NO. 77)

클론 20C5.1 AA LC CDR1: RASQSISSYLN (SEQ ID NO. 78)

클론 20C5.1 AA LC CDR2: GASSLKS (SEQ ID NO. 79)

[0345]

클론 20C5.1 AA LC CDR3: QSYSTPIT (SEQ ID NO. 80)

클론 20C5.1 CD28T CD3 제타 CAR DNA 중쇄 & 경쇄

ATGGCACTCCCCGTAAGTCTGCTGCTGCTGCCGTTGGCATTGCTCC
 TGCACGCCGCACGCCCGCAGGTCCAAGTGGTGCAGTCCGGAGCCG
 AAGTCAAGAAACCAGGTGCCTCCGTTAAAGTGAGTTGCAAAGTCT
 CTGGATACTCTGACCGAGCTCTCTATGCACTGGGTCCGGCAGG
 CCCCCGGCAAGGGATTGGAATGGATGGGCGGGTTCGATCCTGAG
 GACGGAGAGACTATCTACGCTCAAAAATTCCAGGGACGAGTGAC
 TGTGACCGAAGACACTAGTACCGACACTGCCTACATGGAAC TTTC
 CTCTCTGCGATCAGAAGATAACCGCAGTGTACTACTGTGCTACTGA
 ATCTAGGGGCATTGGATGGCCCTACTTCGATTACTGGGGTCAGGG
 AACTCTGGTGACTGTCTCCAGCGGTGGAGGTGGCAGCGGTGGTGG
 CGGAAGCGGGGGGGCGGCTCTGATATTCAGATGACTCAATCTCC
 TTCTTCTCTGTCCGCTTCCGTGGGCGATAGAGTGACCATTACTTGT
 AGGGCGTCCCAGTCAATCTCCAGTTATTTGAATTGGTATCAGCAG
 AAGCCCCGGAAAGCACCTAAGCTGTTGATCAGCGGGGCTTCTAGC
 CTGAAGAGTGGGGTACCTTCACGGTTCAGCGGAAGCGGAAGCGG
 AACCGATTTACCCCTGACTATCAGCAGCCTGCCACCTGAGGACTT
 TGCAACTTACTACTGCCAACAGTCATACAGCACTCCGATCACTTTC
 GGCCAGGGCACCCGGCTCGAAATCAAGCGCGCTGCTGCTTTGGAC
 AATGAGAAGTCAAACGGCACCATCATAACATGTTAAAGGTAAACA
 TCTGTGTCCCTCCCCGCTGTTCCCCGGCCCTTCCAAACCGTTCTGG
 GTTCTGGTGGTGGTTCGGAGGCGTACTCGCTTGCTATAGTCTGCTG
 GTAAGTGTGCGCTTCATCATCTTTTGGGTGAGATCCAAAAGAAGC
 CGCCTGCTCCATAGCGATTACATGAATATGACTCCACGCCGCCCT
 GGCCCCACAAGGAAACACTACCAGCCTTACGCACCACCTAGAGAT
 TTCGCTGCCTATCGGAGCAGGGTGAAGTTTCCAGATCTGCAGAT
 GCACCAGCGTATCAGCAGGGCCAGAACCAACTGTATAACGAGCT
 CAACCTGGGACGCAGGGAAGAGTATGACGTTTTGGACAAGCGCA
 GAGGACGGGACCCTGAGATGGGTGGCAAACCAAGACGAAAAAAC
 CCCCAGGAGGGTCTCTATAATGAGCTGCAGAAGGATAAGATGGCT
 GAAGCCTATTCTGAAATAGGCATGAAAGGAGAGCGGAGAAGGGG

[0346]

AAAAGGGCACGACGGTTTGTACCAGGGACTCAGCACTGCTACGA
AGGATACTTATGACGCTCTCCACATGCAAGCCCTGCCACCTAGGT
AA (SEQ ID NO. 81)

클론 20C5.1 CD28T CD3 제타 CAR AA 중쇄 & 경쇄

(신호 펩티드는 볼드체표시됨)

MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKV
SGYTLTELSMHWVRQAPGKGLEWMGGFDPEDGETIYAQKFQGRVT
VTEDTSTDTAYMELSSLRSEDNAVYYCATESRGIGWPYFDYWGQGT
LVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRAS
QSISSYLNWYQQKPKAPKLLISGASSLKSQVPSRFSGSGSGTDFTLTI
SSLPPEDFATYYCQSYSTPITFGQGRLEIKRAAALDNEKSNGTIIHV
KKGKHLCPSPFLPQPSKPFWVLVVVGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSK
RSRLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSA
DAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKN
PQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHGDLYQGLSTATK
DTYDALHMQALPPR (SEQ ID NO. 82)

클론 20C5.1 CD28T CD3 제타 CAR DNA 중쇄 & 경쇄

CAGGTCCAACCTGGTGCAGTCCGGAGCCGAAGTCAAGAAACCAGG
TGCCTCCGTTAAAGTGAGTTGCAAAGTCTCTGGATACACTCTGAC
CGAGCTCTCTATGCACTGGGTCCGGCAGGCCCCCGCAAGGGATT
GGAATGGATGGGCGGGTTCGATCCTGAGGACGGAGAGACTATCT
ACGCTCAAAAATTCCAGGACGAGTACTGTGACCGAAGACT
AGTACCGACTGCCTACATGGAACCTTCCTCTCTGCGATCAGAA
GATACCGCAGTGTACTACTGTGCTACTGAATCTAGGGGCATTGGA
TGGCCCTACTTCGATTACTGGGGTCAGGGAACCTCTGGTACTGTC
TCCAGCGGTGGAGGTGGCAGCGGTGGTGGCGGAAGCGGGGGGGG
CGGCTCTGATATTCAGATGACTCAATCTCCTTCTTCTCTGTCCGCT
TCCGTGGGCGATAGAGTGACCATTACTTGTAGGGCGTCCCAGTCA
ATCTCCAGTTATTTGAATTGGTATCAGCAGAAGCCCGGAAAGCA
CCTAAGCTGTTGATCAGCGGGGCTTCTAGCCTGAAGAGTGGGGTA
CCTTACGGTTCAGCGGAAGCGGAAGCGGAACCGATTCACCCCTG
ACTATCAGCAGCCTGCCACCTGAGGACTTTGCAACTTACTACTGC

[0347]

CAACAGTCATACAGCACTCCGATCACTTTCGGCCAGGGCACCCGG
 CTCGAAATCAAGCGCGCTGCTGCTTTGGACAATGAGAAGTCAAAC
 GGCACCATCATAATGTTAAAGGTAAACATCTGTGTCCCTCCCCG
 CTGTTCCCCGGCCCTTCAAACCGTTCTGGGTTCTGGTGGTGGTCG
 GAGGCGTACTCGCTTGCTATAGTCTGCTGGTAACTGTGCCTTCAT
 CATCTTTTGGGTGAGATCCAAAAGAAGCCGCCTGCTCCATAGCGA
 TTACATGAATATGACTCCACGCCGCCCTGGCCCCACAAGGAAACA
 CTACCAGCCTTACGCACCACCTAGAGATTCGCTGCCTATCGGAG
 CAGGGTGAAGTTTTCCAGATCTGCAGATGCACCAGCGTATCAGCA
 GGGCCAGAACCAACTGTATAACGAGCTCAACCTGGGACGCAGGG
 AAGAGTATGACGTTTTGGACAAGCGCAGAGGACGGGACCCTGAG
 ATGGGTGGCAAACCAAGACGAAAAACCCCCAGGAGGGTCTCTA
 TAATGAGCTGCAGAAGGATAAGATGGCTGAAGCCTATTCTGAAAT
 AGGCATGAAAGGAGAGCGGAGAAGGGGAAAAGGGCACGACGGT
 TTGTACCAGGGACTCAGCACTGCTACGAAGGATACTTATGACGCT
 CTCCACATGCAAGCCCTGCCACCTAGG (SEQ ID NO. 83)

클론 20C5.1 CD28T CD3 제타 CAR AA 중쇄 & 경쇄

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSGYTLTELSMHWVRQAPGKGL
 EWMGGFDPEDGETIYAQKFQGRVTVTEDTSTDYAYMELSSLRSEDY
 AVYYCATESRGIGWPFYDYWGQGLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
 DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSISSYLNWYQQKPKAPKLLI
 SGASSLKSGVPSRFSGSGSDFTLTISSLPPEDFATYYCQQSYSTPITF
 GQGTRLEIKRAAALDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPFPGPSKPFWVLV
 VVGGVLACYLLVTVAFIIFWVRSKRSRLHSDYMNMTPRRPGPTRK
 HYQPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLRRE
 EYDVLDRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIG
 MKGERRRGKGDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR (SEQ ID NO.
 84)

클론 20C5.1 CD28 CD3 제타 CAR DNA 중쇄 & 경쇄

ATGGCACTCCCCGTAAGTCTGCTGCTGCTGCCGTTGGCATTGCTCC
 TGCACGCCGCACGCCCGCAGGTGCAGCTTGTGCAGAGCGGGGCC
 GAGGTGAAGAAGCCCCGGGGCCAGCGTCAAAGTGCCTGTAAGGT

[0348]

CAGCGGTTACACCCTCACCGAGCTGAGCATGCACTGGGTACGGCA
 GGCTCCCGCAAAGGTCTTGAGTGGATGGGTGGATTTGATCCAGA
 AGATGGAGAGACTATCTACGCCAGAAAGTTCCAGGGCCGGGTCA
 CCGTAACAGAAGACACCTCAACTGACACCGCTTACATGGAGCTGA
 GTTCACTGCGGTCCGAGGACACGGCCGTGTATTATTGTGCCACCG
 AGAGCCGCGGAATCGGATGGCCTTACTTCGACTACTGGGGACAGG
 GTACACTTGTACAGTATCATCCGGGGGTGGCGGCTCTGGTGGGG
 GCGGCTCCGGAGGGGGTGGATCAGATATCCAAATGACTCAAAGT
 CCAAGTTCCCTGTCTGCCTCAGTCGGAGATAGAGTCACCATAACC
 TGCAGGGCAAAGTCAGTCCATCTCCTCCTATCTGAACTGGTACCAA
 CAGAAACCTGGAAAGGCGCCTAAGCTCCTGATCTCCGGAGCCTCA
 TCTTTGAAATCCGGTGTCCCATCTCGCTCAGTGGCTCTGGAAGCG
 GTACAGATTTTACTTTGACCATTAGCAGCCTCCACCGGAAGACT
 TTGCTACATATTACTGCCAGCAGTCTTACTCAACCCCAATCACCTT
 CGGGCAAGGCACCAGACTCGAAATAAAAAGAGCAGCTGCTATCG
 AGGTTATGTACCCACCGCCGTAAGTGGATAACGAAAAAAGCAATG
 GGACCATCATTCATGTGAAGGTAAGCACCTTTGCCCTAGCCCAC
 TGTTTCCTGGCCCGAGTAAACCCTTTTGGGTACTTGTGGTCGTCGG
 CGGCGTGTGGCCTGCTACTCACTCCTGGTTACCGTCGCATTCATC
 ATCTTTTGGGTGAGATCCAAAAGAAGCCGCCTGCTCCATAGCGAT
 TACATGAATATGACTCCACGCCGCCCTGGCCCCACAAGGAAACAC
 TACCAGCCTTACGCACCACCTAGAGATTTTCGCTGCCTATCGGAGC
 AGGGTGAAGTTTTCCAGATCTGCAGATGCACCAGCGTATCAGCAG
 GGCCAGAACCAACTGTATAACGAGCTAACCTGGGACGCAGGGA
 AGAGTATGACGTTTTTGACAAGCGCAGAGGACGGGACCCTGAGA
 TGGGTGGCAAACCAAGACGAAAAAACCCCAAGGAGGGTCTCTAT
 AATGAGCTGCAGAAGGATAAGATGGCTGAAGCCTATTCTGAAAT
 AGGCATGAAAGGAGAGCGGAGAAGGGGAAAAGGGCACGACGGT
 TTGTACCAGGGACTCAGCACTGCTACGAAGGATACTTATGACGCT
 CTCCACATGCAAGCCCTGCCACCTAGGTAA (SEQ ID NO. 85)

클론 20C5.1 CD28 CD3 제타 CAR AA 중쇄 & 경쇄

(신호 펩티드는 볼드체표시됨)

[0349]

**MALPVTALLLPLALLLHAARPQVLVQSGAEVKKPGASVKVSKV
 SGYTLTELSMHWVRQAPGKGLEWMGGFDPEDGETIYAQKFQGRVT
 VTEDTSTDTAYMELSSLRSEDNAVYYCATESRGIGWPYFDYWGQGT
 LVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLASVGDRTITCRAS
 QSISSYLNWYQQKPKGAPKLLISGASSLKSGVPSRFSGSGSGTDFLLTI
 SSLPPEDFATYYCQSYSTPITFGQGRLEIKRAAAIEVMYPPPYLDNE
 KNGTIIHVKGKHLCPSPLEPGPSKPFWVWLVVGGVLACYSLLVTV
 FIIFWVRSKRSRLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYPYAPPRDFAAYRS
 RVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDRRGRDPEM
 GGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGGHDGLY
 QGLST ATKDTYDALHMQALPPR (SEQ ID NO. 86)**

클론 20C5.1 CD28 CD3 제타 CAR DNA 중쇄 & 경쇄

CAGGTGCAGCTTGTGCAGAGCGGGGCCGAGGTGAAGAAGCCCCG
 GGCCAGCGTCAAAGTGCCTGTAAGGTCAGCGGTTACACCCTCAC
 CGAGCTGAGCATGCACTGGGTACGGCAGGCTCCCGCAAAGGTCT
 TGAGTGGATGGGTGGATTTGATCCAGAAGATGGAGAGACTATCTA
 CGCCAGAAGTTCAGGGCCGGGTCACCGTAACAGAAGACACCT
 CAACTGACACCGCTTACATGGAGCTGAGTTCACTGCGGTCCGAGG
 ACACGGCCGTGTATTATTGTGCCACCGAGAGCCGCGGAATCGGAT
 GGCCTTACTTCGACTACTGGGGACAGGGTACACTTGTTACAGTAT
 CATCCGGGGGTGGCGGCTCTGGTGGGGGCGGCTCCGGAGGGGGT
 GGATCAGATATCCAAATGACTCAAAGTCCAAGTTCCTGTCTGCC
 TCAGTCGGAGATAGAGTCACCATAACCTGCAGGGCAAGTCAGTCC
 ATCTCCTCCTATCTGAACTGGTACCAACAGAAACCTGGAAAGGCG
 CCTAAGCTCCTGATCTCCGGAGCCTCATCTTTGAAATCCGGTGTCC
 CATCTCGCTTCAGTGGCTCTGGAAGCGGTACAGATTTTACTTTGAC
 CATTAGCAGCCTCCCACCGGAAGACTTTGCTACATATTACTGCCA
 GCAGTCTTACTCAACCCCAATCACCTTCGGGCAAGGCACCAGACT
 CGAAATAAAAAGAGCAGCTGCTATCGAGGTTATGTACCCACCGCC
 GTACTIONGATAACGAAAAAAGCAATGGGACCATCATTATGTGAA
 GGGTAAGCACCTTTGCCCTAGCCACTGTTTCCTGGCCCGAGTAA
 ACCCTTTGGGTACTTGTGGTCTGTCGGCGGCGTGCTGGCCTGCTAC

[0350]

TCACTCCTGGTTACCGTCGCATTCATCATCTTTTGGGTGAGATCCA
 AAAGAAGCCGCCTGCTCCATAGCGATTACATGAATATGACTCCAC
 GCCGCCCTGGCCCCACAAGGAAACTACCAGCCTTACGCACCAC
 CTAGAGATTTTCGCTGCCTATCGGAGCAGGGTGAAGTTTTCCAGAT
 CTGCAGATGCACCAGCGTATCAGCAGGGCCAGAACCAACTGTATA
 ACGAGCTCAACCTGGGACGCAGGGAAGAGTATGACGTTTTGGAC
 AAGCGCAGAGGACGGGACCCTGAGATGGGTGGCAAACCAAGACG
 AAAAAACCCCAGGAGGGTCTCTATAATGAGCTGCAGAAGGATA
 AGATGGCTGAAGCCTATTCTGAAATAGGCATGAAAGGAGAGCGG
 AGAAGGGGAAAAGGGCACGACGGTTTGTACCAGGGACTCAGCAC
 TGCTACGAAGGATACTTATGACGCTCTCCACATGCAAGCCCTGCC
 ACCTAGG (SEQ ID NO. 87)

클론 20C5.1 CD28 CD3 제타 CAR AA 중쇄 & 경쇄

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSGYTLTELSMHWVRQAPGKGL
 EWMGGFDPEDGETIYAQKFQGRVTVEDTSTDTAYMELSSLRSED
 AVYYCATESRGIGWPFYDYWGQGLVTVSSGGGSGGGGSGGGGS
 DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSISSYLNWYQQKPKAPKLLI
 SGASSLKSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLPPEDFATYYCQQSYSTPITF
 GQGTRLEIKRAAAIEVMYPPPYLDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPFP
 PSKPFWVLVVVGGLVACYSLLVTVAFIIFWVRKRSRLLHSDYMN
 TPRRPGPTRKHYPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQL
 YNELNLGRREEYDVLDRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKD
 KMAEAYSEIGMKGERRRGKGDGLYQGLSTATKDTYDALHM
 QALPPR (SEQ ID NO. 88)

클론 20C5.1 CD8 CD3 제타 CAR DNA 중쇄 & 경쇄

ATGGCACTCCCCGTAACCTGCTCTGCTGCTGCCGTTGGCATTGCTCC
 TGCACGCCGCACGCCCGCAGGTGCAGTTGGTGCAAAGCGGCGCA
 GAAGTTAAGAAACCTGGGGCGTCAGTTAAGGTGTCTTGCAAAGTA
 TCTGGCTATACCCTCACTGAGCTGTCCATGCATTGGGTAAGGCAG
 GCTCCTGGAAAGGGGCTCGAATGGATGGGAGGATTTGACCCTGA
 AGACGGAGAGACCATCTACGCCAGAAATCCAGGGTAGAGTAA
 CAGTGACTGAGGACACTAGCACTGACACAGCGTACATGGAGCTG

[0351]

AGTTCTCTGAGAAGTGAGGACACAGCCGTTTACTACTGCGCTACC
 GAGTCCAGAGGTATTGGCTGGCCATACTTCGACTATTGGGGTCAG
 GGCACCCTGGTTACAGTGAGTTCAGGAGGCGGGGGCTCTGGGGG
 GGGCGGTTCCGGAGGGGGGGGCTCAGATATAACAGATGACGCAGA
 GTCCATCAAGTCTCTCAGCCAGCGTGGGAGATCGCGTGACTATTA
 CTGCGCGCCAGCCAGAGTATTAGCTCCTATCTGAATTGGTACC
 AGCAAAGCCCGGAAGGCCCTAAGCTTCTGATTTCTGGCGCCT
 CCTCTTTGAAGTCAGGTGTGCCAAGCAGATTTAGCGGGTCTGGAA
 GTGGCACTGACTTTACTTACTATCTCCAGCCTGCCCCAGAGG
 ATTTTGGCACATATTACTGTGTCAGCAAAGCTACTCTACTCCAATCAC
 TTTGCGCCAGGGCACAAGATTGGAGATTAAGAGGGCTGCCGCACT
 TTCAAATCCATCATGTATTTAGCCATTTTGTGCCTGTTTTCTTC
 CGGCCAAACCTACAACCACTCCCGCCCCACGCCACCTACTCCCG
 CCCCTACCATTGCCTCCAGCCTCTGTCTCTTAGACCTGAGGCTTG
 TAGACCTGCTGCCGGCGGAGCCGTGCACACTCGCGGTCTGGACTT
 CGCCTGCGACATCTATATCTGGGCCCTCTGGCCGGCACCTGCGG
 CGTTCCTTCTCTCACTCGTAATCACACTCTATTGCAATCACAGG
 AACAGATCCAAAAGAAGCCGCCTGCTCCATAGCGATTACATGAAT
 ATGACTCCACGCCGCCCTGGCCCCACAAGGAAACTACCAGCCT
 TACGCACCACCTAGAGATTTGCTGCCTATCGGAGCAGGGTGAAG
 TTTTCCAGATCTGCAGATGCACCAGCGTATCAGCAGGGCCAGAAC
 CAACTGTATAACGAGCTCAACCTGGGACGCAGGGAAGAGTATGA
 CGTTTTGGACAAGCGCAGAGGACGGGACCCTGAGATGGGTGGCA
 AACCAAGACGAAAAACCCCCAGGAGGGTCTCTATAATGAGCTG
 CAGAAGGATAAGATGGCTGAAGCCTATTCTGAAATAGGCATGAA
 AGGAGAGCGGAGAAGGGGAAAAGGGCACGACGGTTTGTACCAGG
 GACTCAGCACTGCTACGAAGGATACTTATGACGCTCTCCACATGC
 AAGCCCTGCCACCTAGGTAA (SEQ ID NO. 89)

클론 20C5.1 CD8 CD3 제타 CAR AA 중쇄 & 경쇄

(신호 펩티드는 볼드체표시됨)

MALPVTALLLPLALLLHAARPQVLVQSGAEVKKPGASVKVSKV
 SGYTLTELSMHWVRQAPGKGLEWMGGFDPEDGETIYAQKFQGRVT

[0352]

VTEDTSTD TAYMELSSLRSEDTAVYYCATESRGIGWPYFDYWQGT
 LVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRAS
 QSISSYLNWYQKPGKAPKLLISGASSLKSGVPSRFSGSGSGTDFTLTI
 SSLPPEDFATYYCQSYSTPITFGQGTRLEIKRAAALSNSIMYFSHFVP
 VFLPAKPTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDF
 ACDIYWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCNHRNRSKRSRLHSDYMNMT
 PRRPGPTRKHYPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLY
 NELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDK
 MAEAYSEIGMKGERRRGKGDGLYQGLSTATKDTYDALHMQUALPP
 R (SEQ ID NO. 90)

클론 20C5.1 CD8 CD3 제타 CAR DNA 중쇄 & 경쇄

CAGGTGCAGTTGGTGCAAAGCGGCGCAGAAGTTAAGAAACCTGG
 GGCCTCAGTTAAGGTGTCTTGCAAAGTATCTGGCTATACCCTCAC
 TGAGCTGTCCATGCATTGGGTAAGGCAGGCTCCTGGAAAGGGGCT
 CGAATGGATGGGAGGATTTGACCCTGAAGACGGAGAGACCATCT
 ACGCCCAGAAATTCCAGGTTAGAGTAACAGTACTGAGGACACT
 AGCACTGACACAGCGTACATGGAGCTGAGTTCTCTGAGAAGTGAG
 GACACAGCCGTTTACTACTGCGCTACCGAGTCCAGAGGTATTGGC
 TGGCCATACTTCGACTATTGGGGTCAGGGCACCTGGTTACAGTG
 AGTTCAGGAGGCGGGGGCTCTGGGGGGGCGGTTCCGGAGGGGG
 GGGCTCAGATATACAGATGACGCAGAGTCCATCAAGTCTCTCAGC
 CAGCGTGGGAGATCGCGTACTATTACTTGCCGCGCCAGCCAGAG
 TATTAGCTCCTATCTGAATTGGTACCAGCAAAGCCCGGGAAGGC
 CCCTAAGCTTCTGATTTCTGGCGCCTCCTCTTTGAAGTCAGGTGTG
 CCAAGCAGATTTAGCGGGTCTGGAAGTGGCACTGACTTTACTT
 ACTATCTCCAGCCTGCCCCAGAGGATTTGCCACATATTACTGTC
 AGCAAAGCTACTCTACTCCAATCACTTTCGGCCAGGGCACAAGAT
 TGGAGATTAAGAGGGCTGCCGCACTTTCAAATTCCATCATGTATT
 TCAGCCATTTTGTGCCTGTTTTCTCCGGCCAAACCTACAACCAC
 TCCC GCCCCACGCCACCTACTCCCGCCCTACCATTGCCTCCCAG
 CCTCTGTCTCTTAGACCTGAGGCTTGTAGACCTGCTGCCGGCGGA
 GCCGTGCACACTCGCGGTCTGGACTTCGCCTGCGACATCTATATCT

[0353]

GGGCCCTCTGGCCGGCACCTGCGGCGTTCTCCTTCTCTCACTCGT
 AATCACACTCTATTGCAATCACAGGAACAGATCCAAAAGAAGCC
 GCCTGCTCCATAGCGATTACATGAATATGACTCCACGCCGCCCTG
 GCCCCACAAGGAAACACTACCAGCCTTACGCACCACCTAGAGATT
 TCGCTGCCTATCGGAGCAGGGTGAAGTTTTCCAGATCTGCAGATG
 CACCAGCGTATCAGCAGGGCCAGAACCAACTGTATAACGAGCTC
 AACCTGGGACGCAGGGAAGAGTATGACGTTTTGGACAAGCGCAG
 AGGACGGGACCCTGAGATGGGTGGCAAACCAAGACGAAAAAACC
 CCCAGGAGGGTCTCTATAATGAGCTGCAGAAGGATAAGATGGCT
 GAAGCCTATTCTGAAATAGGCATGAAAGGAGAGCGGAGAAGGGG
 AAAAGGGCACGACGGTTTGTACCAGGGACTCAGCACTGCTACGA
 AGGATACTTATGACGCTCTCCACATGCAAGCCCTGCCACCTAGG
 (SEQ ID NO. 91)

클론 20C5.1 CD8 CD3 제타 CAR AA 중쇄 & 경쇄

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSGYTLTELSMHWVRQAPGKGL
 EWMGGFDPEDGETIYAQKFQGRVTVTEDTSTDTAYMELSSLRSED
 AVYYCATESRGIGWPYFDYWQGTLVTVSSGGGSGGGGSGGGGS
 DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQSISSYLNWYQKPKAPKLLI
 SGASSLKSQVPSRFSGSGSGTDFLTITSLPPEDFATYYCQQSYSTPITF
 GQGRLEIKRAAALSNSIMYFSHFVPVFLPAKPTTTPAPRPPTPAPTIA
 SQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSL
 VITLYCNHRNRSKRSRLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYPYAPPRDF
 AAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLRREEYDVLDRRG
 RDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGK
 HDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR (SEQ ID NO. 92)

클론 20C5.2 HC DNA

CAGGTCCAGTTGGTCGAAAGTGGCGGTGGTGTAGTGCAGCCGGGC
 CGCAGTTTGAGGCTTCTGTGCGGCTTCAGGCTTACTTTTTCCA
 GCTATGGAATGCACTGGGTGCGGCAGGCCCCGGCAAAGGACTT
 GAGTGGGTGGCCGTCATTTCTTATGACGGATCAGATAAGTACTAC
 GTGGACAGCGTCAAGGGCAGATCACCATCTCTAGGGACAACAGT
 AAAAATAGACTCTACCTCCAGATGAATAGCCTCAGAGCTGAAGAC

[0354]

ACGGCCGTCTACTATTGTGCTCGGGAGCGGTATAGTGGCAGAGAC
TACTGGGGGCAGGGCACACTCGTTACAGTGAGTAGC (SEQ ID NO.
93)

클론 20C5.2 AA HC (CDR 은 밑줄표시됨)

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLE
WVAVISYDGSDKYYVDSVKGRFTISRDNKNRLYLQMNSLRAEDTA
VYYCARERYSGRDYWGQGLVTVSS (SEQ ID NO. 94)

클론 20C5.2 HC AA CDR1: GFTFSSY (SEQ ID NO. 95)

클론 20C5.2 HC AA CDR2: SYDGS (SEQ ID NO. 96)

클론 20C5.2 HC AA CDR3: ERYSGRDY (SEQ ID NO. 97)

클론 20C5.2 LC DNA

GAGATTGTTATGACCCAGAGTCCTGCGACCCTCTCAGTCAGCCCC
GGGGAGCGCAACTTGTCTTGCAGAGCTAGTCAGTCCGTGTCC
TCTCTTGTGACATGGTACCAGCAAAAGCCCGGCAGGCTCCGCGC
CTTTTGATCTTTGGGGCTTCAACAAGAGCCACTGGGATTCCCGCA
CGATTCTCTGGCTCCGGGAGCGGTACTGGTTTCACCCTGACGATT
AGCAGTCTCCAGAGCGAGGACTTCGCCGTATACTACTGCCAGCAG
TACGATACGTGGCCATTCACTTTTGGACCAGGGACTAAAGTGGAT
TTTAAGCGC (SEQ ID NO. 98)

클론 20C5.2 AA LC (CDR 은 밑줄표시됨)

EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSLLTWYQQKPGQAPRLLI
FGASTRATGIPARFSGSGSGTGFTLTISSLSQSEDFAVYYCQQYDTWPF
TFGPGTKVDFKR (SEQ ID NO. 99)

클론 20C5.2 AA LC CDR1: RASQSVSSLLT (SEQ ID NO. 100)

클론 20C5.2 AA LC CDR2: GASTRAT (SEQ ID NO. 101)

클론 20C5.2 AA LC CDR3: QQYDTWPF (SEQ ID NO. 102)

[0355]

클론 20C5.2 CD28T CD3 제타 CAR DNA 증쇄 & 정쇄

ATGGCACTCCCCGTAAGTCTGCTCTGCTGCTGCCGTTGGCATTGCTCC
 TGCACGCCGCACGCCCCGAGGTCCAGTTGGTCGAAAGTGGCGGTG
 GTGTAGTGCAGCCGGGCCGAGTTTGAGGCTTTCCTGTGCGGCTT
 CAGGCTTTACTTTTTCCAGCTATGGAATGCACTGGGTGCGGCAGG
 CCCCCGGCAAAGGACTTGAGTGGGTGGCCGTCATTTCTTATGACG
 GATCAGATAAGTACTACGTGGACAGCGTCAAGGGCAGATTCACC
 ATCTCTAGGGACAACAGTAAAAATAGACTCTACCTCCAGATGAAT
 AGCCTCAGAGCTGAAGACACGGCCGTCTACTATTGTGCTCGGGAG
 CGGTATAGTGGCAGAGACTACTGGGGGCAGGGCACACTCGTTAC
 AGTGAGTAGCGGCGGAGGAGGGAGTGGGGGCGGTGGCTCCGGTG
 GAGGAGTTCTGAGATTGTTATGACCCAGAGTCCTGCGACCCTCT
 CAGTCAGCCCCGGGAGCGCGCAACTTTGTCTTGACAGAGCTAGTC
 AGTCCGTGTCTCTCTCTGACATGGTACCAGCAAAAAGCCCGGGC
 AGGCTCCGCGCCTTTTGATCTTTGGGGCTTCAACAAGAGCCACTG
 GGATTCCCGCACGATTCTCTGGCTCCGGGAGCGGTACTGGTTTCA
 CCCTGACGATTAGCAGTCTCCAGAGCGAGGACTTCGCCGTATACT
 ACTGCCAGCAGTACGATACGTGGCCATTCATTTTGGACCAGGGA
 CTAAGTGGATTTTAAGCGCGCCGCCGCTCTCGATAACGAAAAGT
 CAAATGGCACCATAATCCACGTCAAAGGCAAGCACCTGTGCCCTT
 CCCCCTCTTCCCCGGACCCAGTAAACCATTTTGGGTGCTGGTTGT
 TGTGGGGGGCGTGTGGCCTGCTATAGCCTTTTGGTCACTGTAGC
 CTTCATTATTTTTTGGGTCAGATCCAAAAGAAGCCGCTGCTCCAT
 AGCGATTACATGAATATGACTCCACGCCGCCCTGGCCCCACAAGG
 AAACACTACCAGCCTTACGCACCACCTAGAGATTCGCTGCCTAT
 CGGAGCAGGGTGAAGTTTTCCAGATCTGCAGATGCACCAGCGTAT
 CAGCAGGGCCAGAACCAACTGTATAACGAGCTCAACCTGGGACG
 CAGGGAAGAGTATGACGTTTTGGACAAGCGCAGAGGACGGGACC
 CTGAGATGGGTGGCAAACCAAGACGAAAAAACCCCAAGGAGGGT
 CTCTATAATGAGCTGCAGAAGGATAAGATGGCTGAAGCCTATTCT
 GAAATAGGCATGAAAGGAGAGCGGAGAAGGGGAAAAGGGCACG
 ACGGTTTGTACCAGGGACTCAGCACTGCTACGAAGGATACTTATG

[0356]

ACGCTCTCCACATGCAAGCCCTGCCACCTAGGTAA (SEQ ID NO. 103)

클론 20C5.2 CD28T CD3 제타 CAR AA 중쇄 & 경쇄

(신호 펩티드는 볼드체표시됨)

MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAA
SGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGS DKYYVDSVKGRFTI
SRDNSKNRLYLQMNSLRAEDTAVYYCARERYSGRDYWGQGLVTV
SSGGGSGGGGSGGGGSEIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSS
LLTWYQQKPGQAPRLLIFGASTRATGIPARFSGSGSGTGTFTLTISSLQ
EDFAVYYCQQYDTWPFITFGPGTKVDFKRAAALDNEKSNGTIIHVKG
KHLCPSPFLPGPSKPFWLVVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSR
LLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAP
AYQQGNQLYNELNLGRREEYDVLDRRGRDPEMGGKPRRKNPQE
GLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGDGLYQGLSTATK
DTYDALHMQALPPR (SEQ ID NO. 104)

클론 20C5.2 CD28T CD3 제타 CAR DNA 중쇄 & 경쇄

CAGGTCCAGTTGGTCGAAAGTGGCGGTGGTGTAGTGCAGCCGGGC
CGCAGTTTGAGGCTTTCCTGTGCGGCTTCAGGCTTACTTTTTCCA
GCTATGGAATGCACTGGGTGCGGCAGGCCCGCAAAGGACTT
GAGTGGGTGGCCGTCATTTCTTATGACGGATCAGATAAGTACTAC
GTGGACAGCGTCAAGGGCAGATTCACCATCTCTAGGGACAACAGT
AAAAATAGACTCTACCTCCAGATGAATAGCCTCAGAGCTGAAGAC
ACGGCCGTCTACTATTGTGCTCGGGAGCGGTATAGTGGCAGAGAC
TACTGGGGGCAGGGCACACTCGTTACAGTGAGTAGCGGCGGAGG
AGGGAGTGGGGGCGGTGGCTCCGGTGGAGGAGGTTCTGAGATTG
TTATGACCCAGAGTCTCGACCTCTCAGTCAGCCCCGGGGAGC
GCGCAACTTTGTCTTGAGAGCTAGTCAGTCCGTGTCCTCTCTTCT
GACATGGTACCAGCAAAGCCCGGGCAGGCTCCGCGCCTTTTGAT
CTTTGGGGCTTCAACAAGAGCCACTGGGATTCCCGCACGATTCTC
TGGCTCCGGGAGCGGTACTGGTTTACCCTGACGATTAGCAGTCT
CCAGAGCGAGGACTTCGCCGTATACTACTGCCAGCAGTACGATAC
GTGGCCATTCATTTTGGACCAGGGACTAAAGTGGATTTTAAGCG

[0357]

CGCCGCCGCTCTCGATAACGAAAAGTCAAATGGCACCATAATCCA
 CGTCAAAGGCAAGCACCTGTGCCCTTCCCCGCTCTCCCCGGACC
 CAGTAAACCATTTTGGGTGCTGGTTGTTGTGGGGGGCGTGCTGGC
 CTGCTATAGCCTTTTGGTCACTGTAGCCTTCATTATTTTTGGGTC
 AGATCCAAAAGAAGCCGCCTGCTCCATAGCGATTACATGAATATG
 ACTCCACGCCGCCCTGGCCCCACAAGGAAACTACCAGCCTTAC
 GCACCACCTAGAGATTTCGCTGCCTATCGGAGCAGGGTGAAGTTT
 TCCAGATCTGCAGATGCACCAGCGTATCAGCAGGGCCAGAACCA
 ACTGTATAACGAGCTCAACCTGGGACGCAGGGAAGAGTATGACG
 TTTTGGACAAGCGCAGAGGACGGGACCCTGAGATGGGTGGCAA
 CCAAGACGAAAAACCCCCAGGAGGGTCTCTATAATGAGCTGCA
 GAAGGATAAGATGGCTGAAGCCTATTCTGAAATAGGCATGAAAG
 GAGAGCGGAGAAGGGGAAAAGGGCACGACGGTTTGTACCAGGGA
 CTCAGCACTGCTACGAAGGATACTTATGACGCTCTCCACATGCAA
 GCCCTGCCACCTAGG (SEQ ID NO. 105)

클론 20C5.2 CD28T CD3 제타 CAR AA 중쇄 & 경쇄

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLE
 WVAVISYDGS DKYYVDSVKGRFTISRDN SKNRLYLQMNSLRAEDTA
 VYYCARERYSGRDYWGQGLVTVSSGGGSGGGGSGGGGSEIVMT
 QSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSLLTWYQQKPGQAPRLLIFGAST
 RATGIPARFSGSGGTGFTLTISLQSEDFAVYYCQQYDTWPFTFGPG
 TKVDFKRAAALDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPFPGPSKPFVVLVVV
 GGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRLHSDYMNMTPRRPGPTRKH
 YQPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEY
 DVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQDKMAEAYSEIGMK
 GERRRGKGDGLYQGLSTATKDTYDALHMQUALPPR (SEQ ID NO.
 106)

클론 20C5.2 CD28 CD3 제타 CAR DNA 중쇄 & 경쇄

ATGGCACTCCCCGTAAGTCTGCTGCTGCTGCCGTTGGCATTGCTCC
 TGCACGCCGCACGCCGCAGGTGCAGCTCGTGGAGTCTGGCGGCG
 GCGTGGTCCAGCCCGCCGGTCCCTGCGCCTGTCCTGCGCCGCA
 GCGGGTTTACTTTTTCTCTACGGCATGCACTGGGTGCGCCAGGC

[0358]

TCCCGGCAAGGGCCTCGAGTGGGTCGCCGTGATCTCATAACGATGG
 GTCAGACAAATACTATGTCGATTCTGTAAAGGGCGGTTACCAT
 TTCAAGAGATAACTCTAAGAATAGGCTGTATTTGCAGATGAACAG
 CCTGAGGGCTGAAGATACCGCAGTGTACTATTGCGCTAGGGAGCG
 GTATAGTGGCCGCGATTACTGGGGACAGGGTACACTGGTGACCGT
 GAGCTCTGGGGGTGGCGGAAGCGGGGTGGCGGAAGCGGCGGAG
 GGGGTAGTGAAAATTGTGATGACCCAGTCTCCGGCTACACTTTCAG
 TCTCCCCTGGGGAGAGAGCTACACTGTCATGCAGAGCGTCCCAGT
 CCGTCTCTTCTCTCCTTACCTGGTATCAGCAGAAGCCCCGCCAGGC
 TCCTCGACTGCTGATCTTCGGTGCCTCCACAAGGGCGACCGGGAT
 TCCAGCCCCTTCTCAGGTTCTGGGAGCGGAACTGGTTTCACTTTG
 ACAATCAGTTCACTGCAGTCAGAGGATTCGCCGTGTACTACTGC
 CAGCAATACGACACATGGCCATTCACTTTCGGACCCGGTACCAAA
 GTCGATTTCAAGAGAGCCGCGGCCATCGAGGTTATGTACCCACCA
 CCATATCTGGACAATGAAAAAGCAATGGAACCATTATCCATGTG
 AAGGGTAAACACCTCTGCCCTAGCCACTTTTCCCTGGCCCATCA
 AAGCCCTTCTGGGTCTTGGTGGTCTGGGGGGTGTGCTGGCCTGT
 TACAGCCTTCTGGTGACGGTTGCTTTCATTATCTTCTGGGTTAGAT
 CCAAAGAAGCCGCCTGCTCCATAGCGATTACATGAATATGACTC
 CACGCCGCCCTGGCCCCACAAGGAAACTACCAGCCTTACGCAC
 CACCTAGAGATTTGCTGCCTATCGGAGCAGGGTGAAGTTTTCCA
 GATCTGCAGATGCACCAGCGTATCAGCAGGGCCAGAACCAACTGT
 ATAACGAGCTCAACCTGGGACGCAGGGAAGAGTATGACGTTTTG
 GACAAGCGCAGAGGACGGGACCCTGAGATGGGTGGCAAACCAAG
 ACGAAAAAACCCAGGAGGGTCTCTATAATGAGCTGCAGAAGG
 ATAAGATGGCTGAAGCCTATTCTGAAATAGGCATGAAAGGAGAG
 CGGAGAAGGGGAAAAGGGCACGACGGTTTGTACCAGGGACTCAG
 CACTGCTACGAAGGATACTTATGACGCTCTCCACATGCAAGCCCT
 GCCACCTAGGTAA (SEQ ID NO. 107)

클론 20C5.2 CD28 CD3 제타 CAR AA 중쇄 & 경쇄

(신호 펩티드는 볼드체표시됨)

[0359]

MALPVTALLLPLALLLHAARPQVLVESGGGVVQPGRSLRLSCAA
 SGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSDKYYVDSVKGRFTI
 SRDNSKNRLLYLQMNSLRAEDTAVYYCARERYSGRDYWGQGLVTV
 SSGGGGSGGGGSGGGGSEIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSS
 LLTWYQKPGQAPRLLIFGASTRATGIPARFSGSGSGTGFTLTISLQS
 EDFAVYYCQYDTPFTFGPGTKVDFKRAAAIEVMYPPPYLDNEKS
 NGTIIHVKGKHLCPSPFPGPSKPFWLVVVGGVLACYSLLVTVAFII
 FWVRSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYPYAPPRDFAAYRSRV
 KFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGG
 KPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQG
 LSTATKDTYDALHMQUALPPR (SEQ ID NO. 108)

[0360]

클론 20C5.2 CD28 CD3 제타 CAR DNA 증쇄 & 경쇄

CAGGTGCAGCTCGTGGAGTCTGGCGGCGGCGTGGTCCAGCCCGGC
 CGGTCCCTGCGCCTGTCTGCGCCGCCAGCGGGTTACTTTTTCT
 CCTACGGCATGCACTGGGTGCGCCAGGCTCCCGCAAGGGCCTCG
 AGTGGGTCGCCGTGATCTCATAAGATGGGTGAGACAAATACTATG
 TCGATTCTGTAAAGGGCGGTTTACCATTTCAAGAGATAACTCTA
 AGAATAGGCTGTATTTGCAGATGAACAGCCTGAGGGCTGAAGAT
 ACCGCAGTGTACTATTGCGCTAGGGAGCGGTATAGTGGCCGCGAT
 TACTGGGGACAGGGTACACTGGTGACCGTGAGCTCTGGGGGTGGC
 GGAAGCGGGGGTGGCGGAAGCGGCGGAGGGGGTAGTAAAATTGT
 GATGACCCAGTCTCCGGCTACACTTTTCACTCTCCCTGGGGAGAG
 AGCTACACTGTCATGCAGAGCGTCCAGTCCGTCTTCTCTCTCTT
 ACCTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCCAGGCTCCTCGACTGCTGATC
 TTCGGTGCCTCCACAAGGGCGACCGGGATTCCAGCCCGCTTCTCA
 GGTCTGGGAGCGGAACTGGTTTCACTTTGACAATCAGTTCAGT
 CAGTCAGAGGATTTGCGCGTGTACTACTGCCAGCAATACGACACA
 TGGCCATTCACTTTGCGACCCGGTACCAAAGTCGATTTCAGAGA
 GCCGCGGCCATCGAGGTTATGTACCCACCACCATATCTGGACAAT
 GAAAAAAGCAATGGAACCATTATCCATGTGAAGGGTAAACACCT
 CTGCCCTAGCCCACTTTTCCCTGGCCCATCAAAGCCCTTCTGGGTC
 TTGGTGGTCTGTTTTGGGGGTGTGCTGGCCTGTTACAGCCTTCTGGTG
 ACGGTTGCTTTCATTATCTTCTGGGTTAGATCCAAAAGAAGCCGC
 CTGCTCCATAGCGATTACATGAATATGACTCCACGCCGCCCTGGC
 CCCACAAGGAAACACTACCAGCCTTACGCACCACCTAGAGATTC
 GCTGCCTATCGGAGCAGGGTGAAGTTTTCCAGATCTGCAGATGCA
 CCAGCGTATCAGCAGGGCCAGAACCAACTGTATAACGAGCTCAA
 CCTGGGACGCAGGGAAGAGTATGACGTTTTGGACAAGCGCAGAG
 GACGGGACCCTGAGATGGGTGGCAAACCAAGACGAAAAACCCC
 CAGGAGGGTCTCTATAATGAGCTGCAGAAGGATAAGATGGCTGA
 AGCCTATTCTGAAATAGGCATGAAAGGAGAGCGGAGAAGGGGAA
 AAGGGCACGACGGTTTGTACCAGGGACTCAGCACTGCTACGAAG

[0361]

GATACTTATGACGCTCTCCACATGCAAGCCCTGCCACCTAGG
 (SEQ ID NO. 109)

클론 20C5.2 CD28 CD3 제타 CAR AA 중쇄 & 경쇄

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLE
 WVAVISYDGSDKYYVDSVKGRFTISRDN SKNRLYLQMNSLRAEDTA
 VYYCARERYSGRDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVMT
 QSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSLLTWYQQKPGQAPRLLIFGAST
 RATGIPARFSGSGGTGFTLTISLQSEDFAVYYCQYDTPFTFGPG
 TKVDFKRAAAIEVMYPPPYLDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPFPGPSK
 PFWVLVVVGGVLACYLLVTVAFIIFWVRSKRSRLHSDYMNMTPR
 RGPTRKHYPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNE
 LNLGRREEYDVLDRRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMA
 EAYSEIGMKGERRRGKGDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
 (SEQ ID NO. 110)

클론 20C5.2 CD8 CD3 제타 CAR DNA 중쇄 & 경쇄

ATGGCACTCCCCGTAAGTCTGCTGCTGCCGTTGGCATTGCTCC
 TGCACGCCGCACGCCGCAGGTGCAGTTGGTTGAATCAGGAGGG
 GGTGTGGTGCAACCCGGTCGGTCACTGCGCCTCAGTTGTGCTGCT
 TCCGGGTTTACTTTCAGCTCATATGGGATGCACTGGGTACGGCAG
 GCTCCAGGTAAGGCTTGGAATGGGTGGCGGTGATCAGCTATGAC
 GGCTCTGACAAATATTATGTGGACTCCGTGAAAGGCAGATTCACC
 ATCAGTCGAGACAACCTCAAAGAATAGACTCTACTTGCAGATGAAT
 AGCCTCCGGGCCGAAGATACTGCAGTCTATTATTGCGCCCGGGAG
 CGCTACAGTGGAAGAGACTATTGGGGGCAAGGAACCTTTGTCACA
 GTCTCATCTGGCGGCGGCGGCAGCGGTGGGGGCGGATCTGGCGG
 GGGCGGCAGCGAAATCGTTATGACTCAGAGTCCTGCCACACTGAG
 CGTTAGCCCTGGTGAGAGCAACACTTAGCTGCAGAGCTAGTCA
 GAGTGTTTCCAGTCTTTTGACATGGTACCAACAGAAGCCCGGTCA
 AGCTCCACGACTGCTCATCTTCGGTGCATCCACCCGCGCAACCGG
 GATACCCGCCCGGTTTTCCGGTTCTGGAAGTGGCACAGGATTCAC
 GCTCACCATTCTTCTCTGCAGTCTGAAGACTTTGCCGTGTATTAC
 TGCCAGCAGTACGATACCTGGCCCTTTACCTTTGGCCCAGGTACT

[0362]

AAAGTGGATTTTAAACGAGCTGCTGCACTTTCCAATAGTATTATG
 TACTTTTCACATTTTGTGCCCGTGTTCCTGCCTGCGAAGCCTACGA
 CAACCCAGCCCCTAGGCCGCCACACCGCCCCAACTATTGCCT
 CCCAGCCATTGTCTCTGAGACCCGAAGCTTGCAGACCTGCTGCTG
 GAGGCGCCGTTACACCCGAGGATTGGATTTTCGCATGTGACATTT
 ACATCTGGGCCCTTTGGCCGGAACCTGCGGTGTGCTGCTGCTGT
 CACTCGTGATTACACTTTACTGCAACCACCGAAACAGATCCAAAA
 GAAGCCGCCTGCTCCATAGCGATTACATGAATATGACTCCACGCC
 GCCCTGGCCCCACAAGGAAACACTACCAGCCTTACGCACCACCTA
 GAGATTTTCGCTGCCTATCGGAGCAGGGTGAAGTTTTCCAGATCTG
 CAGATGCACCAGCGTATCAGCAGGGCCAGAACCAACTGTATAAC
 GAGCTCAACCTGGGACGCAGGGAAAGATGACGTTTTGGACAA
 GCGCAGAGGACGGGACCCTGAGATGGGTGGCAAACCAAGACGAA
 AAAACCCCCAGGAGGGTCTCTATAATGAGCTGCAGAAGGATAAG
 ATGGCTGAAGCCTATTCTGAAATAGGCATGAAAGGAGAGCGGAG
 AAGGGGAAAAGGGCACGACGTTTGTACCAGGGACTCAGCACTG
 CTACGAAGGATACTTATGACGCTCTCCACATGCAAGCCCTGCCAC
 CTAGGTAA (SEQ ID NO. 111)

클론 20C5.2 CD8 CD3 제타 CAR AA 중쇄 & 경쇄

(신호 펩티드는 볼드체표시됨)

MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAA
 SGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSVKYYVDSVKGRFTI
 SRDNSKNRLYLQMNSLRAEDTAVYYCARERYSGRDYWGGLVTVS
 SGGGGSGGGGSGGGGSEIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSS
 LLTWYQQKPGQAPRLLIFGASTRATGIPARFSGSGGTGFTLTISSLQS
 EDFAVYYCQQYDTWPFYFGPGTKVDFKRAAALSNSIMYFSHFVPVFL
 PAKPTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFAC
 DIYIWAFLAGTCGVLLSLVITLYCNHRNRSKRSRLHSDYMNMTPR
 RPPGTRKHYPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNE
 LNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQDKMA

[0363]

EAYSEIGMKGERRRGKGHDLGYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
 (SEQ ID NO. 112)

클론 20C5.2 CD8 CD3 제타 CAR DNA 증쇄 & 정쇄

CAGGTGCAGTTGGTTGAATCAGGAGGGGGTGTGGTGCAACCCGGT
 CGGTCACTGCGCCTCAGTTGTGCTGCTTCCGGGTTTACTTTCAGCT
 CATATGGGATGCACTGGGTACGGCAGGCTCCAGGTAAAGGCTTGG
 AATGGGTGGCGGTGATCAGCTATGACGGCTCTGACAAATATTATG
 TGGACTCCGTGAAAGGCAGATTCACCATCAGTCGAGACAACTCAA
 AGAATAGACTCTACTTGCAGATGAATAGCCTCCGGGCCGAAGATA
 CTGCAGTCTATTATTGCGCCCGGAGCGCTACAGTGGAAGAGACT
 ATTGGGGGCAAGGAACTCTTGTACAGTCTCATCTGGCGGCGGCG
 GCAGCGGTGGGGGCGGATCTGGCGGGGGCGGCAGCGAAAATCGTT
 ATGACTCAGAGTCTGCCACACTGAGCGTTAGCCCTGGTGAGAGA
 GCAAACTTAGCTGCAGAGCTAGTCAGAGTGTTTCCAGTCTTTTG
 ACATGGTACCAACAGAAGCCCGGTCAAGCTCCACGACTGCTCATC
 TTCGGTGCATCCACCCGCGCAACCGGGATACCCGCCCGTTTTCC
 GGTCTGGAAGTGGCACAGGATTCACGCTCACCATTTCTTCTCTGC
 AGTCTGAAGACTTTGCCGTGTATTACTGCCAGCAGTACGATACCT
 GGCCCTTTACCTTTGGCCAGGTAATAAGTGGATTTTAAACGAG
 CTGCTGCACTTTCCAATAGTATTATGTACTTTTACATTTTGTGCC
 CGTGTTCTGCCTGCGAAGCCTACGACAACCCAGCCCTAGGCC
 GCCACACCGGCCCAACTATTGCCTCCCAGCCATTGTCTCTGAG
 ACCCGAAGCTTGCAGACCTGCTGCTGGAGGCGCCGTTACACCCG
 AGGATTGGATTCGCATGTGACATTTACATCTGGGCCCTTTGGCC
 GGAACCTGCGGTGTGCTGCTGCTGCTCACTCGTGATTACACTTTACT
 GCAACCACCGAAACAGATCCAAAAGAAGCCGCCTGCTCCATAGC
 GATTACATGAATATGACTCCACGCCGCCCTGGCCCCACAAGGAAA
 CACTACCAGCCTTACGCACCACCTAGAGATTTGCTGCCTATCGG
 AGCAGGGTGAAGTTTTCCAGATCTGCAGATGCACCAGCGTATCAG
 CAGGGCCAGAACCAACTGTATAACGAGCTAACCTGGGACGCAG
 GGAAGAGTATGACGTTTTGGACAAGCGCAGAGGACGGGACCCTG
 AGATGGGTGGCAAACCAAGACGAAAAAACCCCCAGGAGGGTCTC

[0364]

TATAATGAGCTGCAGAAGGATAAGATGGCTGAAGCCTATTCTGAA
 ATAGGCATGAAAAGGAGAGCGGAGAAGGGGAAAAGGGCACGACG
 GTTTGTACCAGGGACTCAGCACTGCTACGAAGGATACTTATGACG
 CTCTCCACATGCAAGCCCTGCCACCTAGG (SEQ ID NO. 113)

클론 20C5.2 CD8 CD3 제타 CAR AA 중쇄 & 경쇄

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLE
 WVAVISYDGSVKYYVDSVKGRFTISRDNLSKNRLYLQMNSLRAEDTA
 VYYCARERYSGRDYWGQGLVTVSSGGGSGGGGSGGGGSEIVMT
 QSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSLLTWYQQKPGQAPRLLIFGAST
 RATGIPARFSGSGGTGFTLTISLQSEDFAVYYCQQYDTPFTFGPG
 TKVDFKRAAALSNSIMYFSHFVPVFLPAKPTTTPAPRPPTPAPTIASQP
 LSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYWAPLAGTCGVLLLSLVITL
 YCNHRNRSKRSRLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYPYAPPRDFAAYR
 SRVKFSRSADAPAYQQQNQLYNELNLGRREEYDVLDRRRGRDPE
 MGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGK GHDGL
 YQGLSTATKDTYDALHMQUALPPR (SEQ ID NO. 114)

클론 20C5.2 CD28T CD3 제타 CAR DNA 중쇄 & 경쇄

ATGGCACTCCCCGTAAGTCTGCTGCTGCCGTTGGCATTGCTCC
 TGCACGCCGCACGCCCGGAGATTGTGATGACCCAGTCCCCTGCTA
 CCCTGTCCTCAGTCCGGGCGAGAGAGCCACCTTGTCATGCCGGG
 CCAGCCAGTCCGTCAGCAGTCTCCTGACTTGGTATCAGCAAAAAC
 CAGGGCAGGCACCGCGCTTTTGATTTTTGGTGCAAGCACACGCG
 CCACTGGCATTCCAGCTAGGTTTTCTGGAAGTGGATCTGGGACAG
 GCTTCACTCTGACAATCAGTAGCCTGCAGAGTGAGGACTTTGCTG
 TTTACTACTGTCAACAGTACGACACCTGGCCATTACATTCGGGC
 CCGGCACCAAGGTCGACTTCAAGAGGGGCGGTGGAGGTTCAAGT
 GGTGGCGGGTCAGGCGCGGTGGGTCTCAGGTTCAACTGGTGGA
 ATCAGGTGGCGGCGTTGTCCAACCGGGGCGATCACTTCGACTTTC
 CTGTGCTGCCTCAGGCTTTACTTTTTTCATCTATGGGATGCACTGG
 GTTCGGCAGGCTCCCGAAAAGGACTCGAGTGGGTTGCAGTGATC
 TCTTACGATGGCTCAGACAAGTATTATGTGGACTCAGTCAAGGGG
 AGATTCACAATAAGCCGAGACAACCTCAAAAACCGGCTTTATCTC

[0365]

CAGATGAACAGCCTTAGAGCGGAAGATACCGCGGTATACTACTGT
 GCCCGCGAGAGGTATTCCGGCAGAGACTACTGGGGACAGGGCAC
 ACTGGTCACCGTGAGTTCTGCCGCAGCGCTCGATAACGAAAAGAG
 CAACGGAACCATTATCCACGTTAAGGGCAAGCACCTGTGCCCCAG
 TCCCTCTTCCCAGGACCATCTAAACCCTTCTGGGTTCTGGTAGTA
 GTTGAGGGGTCCTTGCATGTTACTCCCTTTTGGTCACCGTCGCCT
 TCATTATTTTCTGGGTGAGATCCAAAAGAAGCCGCCTGCTCCATA
 GCGATTACATGAATATGACTCCACGCCGCCCTGGCCCCACAAGGA
 AACACTACCAGCCTTACGCACCCACCTAGAGATTCGCTGCCTATC
 GGAGCAGGGTGAAGTTTTCCAGATCTGCAGATGCACCAGCGTATC
 AGCAGGGCCAGAACCAACTGTATAACGAGCTCAACCTGGGACGC
 AGGGAAGAGTATGACGTTTTGGACAAGCGCAGAGGACGGGACCC
 TGAGATGGGTGGCAAACCAAGACGAAAAAACCCCAAGGAGGGTC
 TCTATAATGAGCTGCAGAAGGATAAGATGGCTGAAGCCTATTCTG
 AAATAGGCATGAAAGGAGAGCGGAGAAGGGGAAAAGGGCACGA
 CGTTTTGTACCAGGGACTCAGCACTGCTACGAAGGATACTTATGA
 CGCTCTCCACATGCAAGCCCTGCCACCTAGGTAA (SEQ ID NO. 115)

클론 20C5.2 CD28T CD3 제타 CAR AA 중쇄 & 경쇄

(신호 펩티드는 볼드체표시됨)

MALPVTALLLPLALLLHAARPEIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRA
 SQSVSSLLTWYQQKPGQAPRLIFGASTRATGIPARFSGSGSGTGFTL
 TISSLQSEDFAVYYCQYDTWPFTFGPGTKVDFKRGGGGSGGGGSG
 GGGSQVLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPG
 KGLEWVAVISYDGSVKYYVDSVKGRFTISRDNLSKRNLYLQMNSLRA
 EDTAVYYCARERYSGRDYWGQGLVTVSSAAALDNEKSNGTIIHVK
 GKHLCPSPFPKSPFVWLVVVGGLVACYSLLVTVAFIIFWVRKRS
 RLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADA
 PAYQQQNQLYNELNLGRREEYDVLKRRGRDPEMGGKPRRKNPQ
 EGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDT
 YDALHMQALPPR (SEQ ID NO. 116)

클론 20C5.2 CD28T CD3 제타 CAR DNA 중쇄 & 경쇄

[0366]

GAGATTGTGATGACCCAGTCCCCTGCTACCCTGTCCGTCAGTCCG
GGCGAGAGAGCCACCTTGTCATGCCGGCCAGCCAGTCCGTCAGC
AGTCTCCTGACTTGGTATCAGCAAAAACCAGGGCAGGCACCGCGG
CTTTTGATTTTTGGTGCAAGCACACGCGCCACTGGCATTCCAGCTA
GGTTTTCTGGAAGTGGATCTGGGACAGGCTTCACTCTGACAATCA
GTAGCCTGCAGAGTGAGGACTTTGCTGTTTACTACTGTCAACAGT
ACGACACCTGGCCATTACATTCGGGCCCCGGCACCAAGGTCGACT
TCAAGAGGGGCGGTGGAGGTTCAAGTGGTGGCGGGTCAGGCGGC
GGTGGGTCTCAGGTTCAACTGGTGAATCAGGTGGCGGCGTTGTC
CAACCGGGGCGATCACTTCGACTTTCCTGTGCTGCCTCAGGCTTTA
CTTTTTCATCCTATGGGATGCACTGGGTTCCGGCAGGCTCCCGGAA
AAGGACTCGAGTGGGTTGCAGTGATCTTTACGATGGCTCAGACA
AGTATTATGTGGACTCAGTCAAGGGGAGATTACAATAAGCCGAG
ACAACCTCAAAAACCGGCTTTATCTCCAGATGAACAGCCTTAGAG
CGGAAGATAACCGCGGTATACTACTGTGCCCGCGAGAGGTATCCG
GCAGAGACTACTGGGGACAGGGCACACTGGTCACCGTGAGTTCTG
CCGCAGCGCTCGATAACGAAAAGAGCAACGGAACCATTATCCAC
GTTAAGGGCAAGCACCTGTGCCCCAGTCCCCTCTTCCCAGGACCA
TCTAAACCCTTCTGGGTTCTGGTAGTAGTTGGAGGGGTCCTTGCAT
GTTACTCCCTTTTGGTCACCGTCGCCTTCATTATTTTCTGGGTGAG
ATCCAAAAGAAGCCGCTGCTCCATAGCGATTACATGAATATGAC
TCCACGCCGCCCTGGCCCCACAAGGAAACACTACCAGCCTTACGC
ACCACCTAGAGATTTTCGCTGCCTATCGGAGCAGGGTGAAGTTTTC
CAGATCTGCAGATGCACCAGCGTATCAGCAGGGCCAGAACCAAC
TGTATAACGAGCTCAACCTGGGACGCAGGGAAGAGTATGACGTTT
TGGACAAGCGCAGAGGACGGGACCCTGAGATGGGTGGCAAACCA
AGACGAAAAAACCCCCAGGAGGGTCTCTATAATGAGCTGCAGAA
GGATAAGATGGCTGAAGCCTATTCTGAAATAGGCATGAAAGGAG
AGCGGAGAAGGGGAAAAGGGCACGACGGTTTGTACCAGGGACTC
AGCACTGCTACGAAGGATACTTATGACGCTCTCCACATGCAAGCC
CTGCCACCTAGG (SEQ ID NO. 117)

클론 20C5.2 CD28T CD3 제타 CAR AA 증쇄 & 경쇄

[0367]

EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSLLTWYQQKPGQAPRLLI
 FGASTRATGIPARFSGSGSGTGFTLTISLQSEDFAVYYCQQYDTWPF
 TFGPGTKVDFKRGGGSGGGGSGGGGSQVQLVESGGGVVQPGRSLR
 LSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGS DKYYVDSV
 KGRFTISRDN SKNRLYLQMNSLRAEDTAVYYCARERYSGRDYWGQ
 GTLVTVSSAAALDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSP LFPGPSKPFVVLVV
 VGGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRL LHS DYMNMTPRRPGPTRKH
 YQPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREE
 YDVLDKRRGRDP EMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGM
 KGERRRGK GHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR (SEQ ID NO.
 118)

클론 20C5.2 CD28 CD3 제타 CAR DNA 중쇄 & 경쇄

ATGGCACTCCCCGTA ACTGCTCTGCTGCTGCCGTTGGCATTGCTCC
 TGCACGCCGCACGCCCGGAGATCGTCATGACACAGAGTCCAGCTA
 CCCTGAGCGTGTCCCCTGGAGAGAGAGCCACCCTGTCCTGTAGGG
 CTAGTCAGAGTGTGTCCAGCCTCCTCACCTGGTATCAACAGAAGC
 CTGGTCAAGCTCCCCGGCTGCTTATCTTCGGGGCCAGCACGCGAG
 CCACAGGCATCCCGCCAGATTCTCTGGCTCTGGCAGTGGCACCG
 GGTTCACTCTCACGATCTCATCCCTGCAGTCAGAGGATTTGCTGT
 GTATTACTGTCAGCAGTACGATAACATGGCCCTTACCTTCGGCCC
 GGGCACAAAAGTAGATTTCAAGCGCGGCGGGGGGTAGTGGGG
 GCGGGGGATCAGGAGGAGGGGGCTCCCAAGTACAGCTGGTTGAG
 AGCGGGCGGGGGTGGTTCAGCCCGGGCGCAGCCTCAGGCTGAG
 TTGCGCAGCATCAGGATTCACATTCAGTTCTTATGGAATGCATTG
 GGTCAGACAGGCTCCCGGAAGGGCCTTGAATGGGTGGCAGTCA
 TTAGCTACGACGGAAGCGATAAGTACTATGTGGACTCAGTTAAAG
 GGAGATTTACTATCAGCCGCGACAATTCCAAAAACAGATTGTATT
 TGCAGATGAACTCCCTCAGGGCGGAGGACACTGCTGTATATTACT
 GCGCACGAGAGAGATACTCCGGCCGAGACTATTGGGGCCAAGGA
 ACATTGGTAACTGTGAGCTCCGCCGAGCTATTGAGGTCATGTAC
 CCCCCACCTTATCTGATAATGAGAAGAGTAATGGGACTATAATT
 CACGTAAGGGCAAACACCTGTGCCCTTCCCCGCTGTTTCCAGGT

[0368]

CCAAGTAAGCCGTTCTGGGTCCTGGTTGTGGTGGGAGGGGTGCTG
GCCTGCTATTCTCTGTTGGTTACCGTGGCCTTTATCATTTTCTGGGT
GAGATCCAAAAGAAGCCGCTGCTCCATAGCGATTACATGAATAT
GACTCCACGCCGCCCTGGCCCCACAAGGAAACTACCAGCCTTA
CGCACCACCTAGAGATTTTCGCTGCCTATCGGAGCAGGGTGAAGTT
TTCCAGATCTGCAGATGCACCAGCGTATCAGCAGGGCCAGAACCA
ACTGTATAACGAGCTCAACCTGGGACGCAGGGAAGAGTATGACG
TTTTGGACAAGCGCAGAGGACGGGACCCTGAGATGGGTGGCAAA
CCAAGACGAAAAACCCCCAGGAGGGTCTCTATAATGAGCTGCA
GAAGGATAAGATGGCTGAAGCCTATTCTGAAATAGGCATGAAAG
GAGAGCGGAGAAGGGGAAAAGGGCACGACGGTTTGTACCAGGGA
CTCAGCACTGCTACGAAGGATACTTATGACGCTCTCCACATGCAA
GCCCTGCCACCTAGGTAA (SEQ ID NO. 119)

클론 20C5.2 CD28 CD3 제타 CAR AA 중쇄 & 경쇄

(신호 펩티드는 볼드체표시됨)

MALPVTALLLPLALLLHAARPEIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRA
SQSVSLLTWYQKPGQAPRLIFGASTRATGIPARFSGSGSGTGFTL
TISSLQSEDAVYYCQQYDTPFTFGPGTKVDFKRGSGSGGGSG
GGGSQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPG
KGLEWVAVISYDGSVKYVDSVKGRFTISRDNKSKNRLYLQMNSLRA
EDTAVYYCARERYSGRDYWGQGLVTVSSAAAIEVMYPPPYLDNEK
SNGTIIHVKGKHLCPSPFPKPFVWLVVVGGLACYSLLVTVAFI
IFWVRSKRSLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYPYAPPRDFAAYRSR
VKFSRSADAPAYQQQNQLYNELNLRREEYDVLDKRRGRDPEMG
GKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGGHDGLYQ
GLSTATKD TYDALHMQALPPR (SEQ ID NO. 120)

클론 20C5.2 CD28 CD3 제타 CAR DNA 중쇄 & 경쇄

GAGATCGTCATGACACAGAGTCCAGCTACCCTGAGCGTGTCCCCT
GGAGAGAGAGCCACCCTGTCTGTAGGGCTAGTCAGAGTGTGTCC
AGCCTCCTCACCTGGTATCAACAGAAGCCTGGTCAAGCTCCCCGG
CTGCTTATCTTCGGGGCCAGCACGCGAGCCACAGGCATCCCGGCC
AGATTCTCTGGCTCTGGCAGTGGCACCGGGTCACTCTCACGATCT

[0369]

CATCCCTGCAGTCAGAGGATTTGCTGTGTATTACTGTCAGCAGT
 ACGATACATGGCCCTTCACCTTCGGCCCCGGGCACAAAAGTAGATT
 TCAAGCGCGGGCGGGGGGTAGTGGGGGGCGGGGATCAGGAGGA
 GGGGGCTCCCAAGTACAGCTGGTTGAGAGCGGCGGGGGTGGT
 TCAGCCCCGGGCGCAGCCTCAGGCTGAGTTGCGCAGCATCAGGATT
 CACATTCAGTTCTTATGGAATGCATTGGGTGAGACAGGCTCCCGG
 GAAGGGCCTTGAATGGGTGGCAGTCATTAGCTACGACGGAAGCG
 ATAAGTACTATGTGGACTCAGTTAAAGGGAGATTTACTATCAGCC
 GCGACAATTCCAAAAACAGATTGTATTTGCAGATGAACTCCCTCA
 GGGCGGAGGACACTGCTGTATATTACTGCGCACGAGAGAGATACT
 CCGGCCGAGACTATTGGGGCCAAGGAACATTGGTAACTGTGAGCT
 CCGCCGAGCTATTGAGGTCATGTACCCCCACCTTATCTCGATA
 ATGAGAAGAGTAATGGGACTATAATTCACGTAAAGGGCAAACAC
 CTGTGCCCTTCCCCGCTGTTTCCAGGTCCAAGTAAGCCGTTCTGGG
 TCCTGGTTGTGGTGGGAGGGGTGCTGGCCTGCTATICTCTGTTGGT
 TACCGTGGCCTTTATCATTCTGCGGTGAGATCCAAAAGAAGCCG
 CCTGCTCCATAGCGATTACATGAATATGACTCCACGCCGCCCTGG
 CCCACAAGGAAACACTACCAGCCTTACGCACCACCTAGAGATTT
 CGCTGCCTATCGGAGCAGGGTGAAGTTTCCAGATCTGCAGATGC
 ACCAGCGTATCAGCAGGGCCAGAACCAACTGTATAACGAGCTCA
 ACCTGGGACGCAGGGAAGAGTATGACGTTTTGGACAAGCGCAGA
 GGACGGGACCCTGAGATGGGTGGCAAACCAAGACGAAAAAACC
 CCAGGAGGGTCTCTATAATGAGCTGCAGAAGGATAAGATGGCTG
 AAGCCTATTCTGAAATAGGCATGAAAGGAGAGCGGAGAAGGGGA
 AAAGGGCACGACGGTTTGTACCAGGGACTCAGCACTGCTACGAA
 GGATACTTATGACGCTCTCCACATGCAAGCCCTGCCACCTAGG
 (SEQ ID NO. 121)

클론 20C5.2 CD28 CD3 제타 CAR AA 중쇄 & 경쇄

EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSLLTWYQQKPGQAPRLLI
 FGASTRATGIPARFSGSGSGTGFSLTISLQSEDFAVYYCQYDTPF
 TFGPGTKVDFKRGSGSGSGSGSGSQVLVESGGGVVQPGRSLR
 LSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGS DKYYVDSV

[0370]

KGRFTISRDN SKNRLYLQMN SLRAEDTAVYYCARERYSGRDYWGQ
 GTLVTVSSAAAIEVMYPPPYLDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSP LFPGPS
 KPFWVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRLLHSDYMN MTP
 RRPGPTRKH YQPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYN
 ELNLGRREEYDVL DKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKM
 AEAYSEIGMKGERRRGK GHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
 (SEQ ID NO. 122)

클론 20C5.2 CD8 CD3 제타 CAR DNA 중쇄 & 경쇄

ATGGCACTCCCCGTA ACTGCTCTGCTGCTGCCGTTGGCATTGCTCC
 TGCACGCCGCACGCCCGAAATAGTGATGACTCAGTCCCCGGCCA
 CCCTCAGCGTGTCCCCGGGGAGCGAGCGACCCTGTCATGCAGGG
 CTTCCAGAGTGT CAGCTCCCTGCTCACTTGGTATCAGCAAAAAGC
 CGGGGCAGGCTCCCCGCTCCTCATCTTCGGGGCATCAACTAGGG
 CCACCGGCATT CCTGCAAGATTTTCCGGGTCTGGCAGCGGCACCG
 GCTTACCCTTACCATTAGCTCTCTGCAGTCTGAGGACTTCGCCGT
 TTA CTATTGTCAGCAGTATGATACTTGGCCCTTACCTTCGGTCCC
 GGA ACTAAGGTGGACTTCAAGCGCGGGGGGGGTGGATCTGGAGG
 TGGTGGCTCCGGGGGCGGTGGAAGCCAGGTCCAGTTGGTTGAGA
 GCGGCGGCGGAGTGGTGCAGCCCGGGAGGTCCTTGC GGCTGAGC
 TGTGCAGCCTCCGGT TTTACTTTTTCTAGCTATGGAATGCATTGGG
 TAAGACAGGCTCCCGAAAAGGCCTCGAGTGGGTGGCGGTCATT
 AGCTATGATGGATCTGATAAATACTATGTGGACTCAGTTAAGGGG
 CGCTTACAATCTCAAGAGACAATAGCAAAAATAGACTGTACCTG
 CAGATGAATAGTCTGCGCGCCGAGGACACTGCCGTGTACTACTGC
 GCCCGCAGAGATA CAGCGGACGGGATTACTGGGGCCAGGGTAC
 CCTCGTAACGGTGTCTCCGCTGCCGCCCTTAGCAACAGCATTAT
 G TACTTTTCTCATTTTCGTGCCAGTCTTTCTCCCAGCAAAGCCCACC
 ACTACCCCGGCCCCAGGCCGCCTACTCCTGCCCCACTATCGCG
 TCTCAGCCTCTCTCCTTGC GGCCCGAGGCCTGCCGGCCAGCCGA
 GGGGGCGCCGTACATACTCGGGGTTTGGATTTGCTTGCGACATA
 TATATTTGGGCCCCCTCGCCGGCACATGTGGAGTGCTGCTCCTG
 AGTCTCGTTATAACCCTCTATTGCAACCATAGAAACAGATCCAAA

[0371]

AGAAGCCGCCTGCTCCATAGCGATTACATGAATATGACTCCACGC
 CGCCCTGGCCCCACAAGGAAACACTACCAGCCTTACGCACCACCT
 AGAGATTTTCGCTGCCTATCGGAGCAGGGTGAAGTTTTCCAGATCT
 GCAGATGCACCAGCGTATCAGCAGGGCCAGAACCAACTGTATAA
 CGAGCTCAACCTGGGACGCAGGGAAGAGTATGACGTTTTGGACA
 AGCGCAGAGGACGGGACCCTGAGATGGGTGGCAAACCAAGACGA
 AAAAACCCCCAGGAGGGTCTCTATAATGAGCTGCAGAAGGATAA
 GATGGCTGAAGCCTATTCTGAAATAGGCATGAAAGGAGAGCGGA
 GAAGGGGAAAAGGGCACGACGGTTTGTACCAGGGACTCAGCACT
 GCTACGAAGGATACTTATGACGCTCTCCACATGCAAGCCCTGCCA
 CCTAGGTAA (SEQ ID NO. 123)

클론 20C5.2 CD8 CD3 제타 CAR AA 중쇄 & 경쇄

(신호 펩티드는 볼드체표시됨)

MALPVTALLLPLALLLHAARPEIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRA
 SQSVSSLLTWYQQKPGQAPRLLIFGASTRATGIPARFSGSGSGTGFTL
 TISSLQSEDFAVYYCQQYDTWPFTFGPGTKVDFKRGGGGSGGGSG
 GGGSQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPG
 KGLEWVAVISYDGSKYYVDSVKGRFTISRDNLSKRNLYLQMNSLRA
 EDTAVYYCARERYSGRDYWGQGLVTVSSAAALSNSIMYFSHFVPV
 FLPAKPTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFA
 CDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCNHRNRSKRSRLLHSDYMNMT
 RRPGPTRKHYPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYN
 ELNLRREEYDVLDRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKM
 AEAYSEIGMKGERRRGKGDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
 (SEQ ID NO. 124)

클론 20C5.2 CD8 CD3 제타 CAR DNA 중쇄 & 경쇄

GAAATAGTGATGACTCAGTCCCCGGCCACCCTCAGCGTGTCCCC
 GGGGAGCGAGCGACCCTGTCATGCAGGGCTTCCCAGAGTGTGAGC
 TCCCTGCTCACTTGGTATCAGCAAAGCCGGGGCAGGCTCCCCGC
 CTCCTCATCTTCGGGGCATCAACTAGGGCCACCGGCATTCCTGCA
 AGATTTTCCGGGTCTGGCAGCGGCACCGGCTTACCCTTACCATT
 AGCTCTCTGCAGTCTGAGGACTTCGCCGTTTACTATTGTCAGCAGT

[0372]

ATGATACTTGGCCCTTTACCTTCGGTCCCGGAACTAAGGTGGACTT
 CAAGCGCGGGGGGGTGGATCTGGAGGTGGTGGCTCCGGGGGCG
 GTGGAAGCCAGGTCCAGTTGGTTGAGAGCGGCGGGAGTGGTG
 CAGCCCCGGAGGTCCCTTGC GGCTGAGCTGTGCAGCCTCCGGTTTT
 ACTTTTTCTAGCTATGGAATGCATTGGGTAAGACAGGCTCCCGGA
 AAAGGCCTCGAGTGGGTGGCGGTCATTAGCTATGATGGATCTGAT
 AAATACTATGTGGACTCAGTTAAGGGGCGCTTACAATCTCAAGA
 GACAATAGCAAAAATAGACTGTACCTGCAGATGAATAGTCTGCGC
 GCCGAGGACACTGCCGTGTA TACTACTGCGCCCGGAGAGATAACAGC
 GGACGGGATTACTGGGGCCAGGGTACCCTCGTAACGGTGTCTCTCC
 GCTGCCGCCCTTAGCAACAGCATTATGTACTTTTTCTCATTTCGTGC
 CAGTCTTCTCCAGCAAAGCCACCACTACCCCGGCCCCAGGC
 CGCCTACTCTGCCCCACTATCGCGTCTCAGCCTCTCTCCTTGC
 GCCCCGAGGCCTGCCGGCCAGCCGAGGGGGCGCCGTACATACTC
 GGGGTTTGGATTTTCGCTTGCACATATATATTTGGGCCCCCTCGC
 CGGCACATGTGGAGTGCTGCTCCTGAGTCTCGTTATAACCCTCTAT
 TGCAACCATAGAAACAGATCCAAAAGAAGCCGCCTGCTCCATAG
 CGATTACATGAATATGACTCCACGCCGCCCTGGCCCCACAAGGAA
 AACTACCAGCCTTACGCACCACCTAGAGATTCGCTGCCTATCG
 GAGCAGGGTGAAGTTTTCCAGATCTGCAGATGCACCAGCGTATCA
 GCAGGGCCAGAACCAACTGTATAACGAGCTCAACCTGGGACGCA
 GGAAGAGTATGACGTTTTGGACAAGCGCAGAGGACGGGACCCT
 GAGATGGGTGGCAAACCAAGACGAAAAAACCCCAAGGAGGGTCT
 CTATAATGAGCTGCAGAAGGATAAGATGGCTGAAGCCTATTCTGA
 AATAGGCATGAAAGGAGAGCGGAGAAGGGGAAAAGGGCACGAC
 GGTGTGACCAGGGACTCAGCACTGCTACGAAGGATACTTATGAC
 GCTCTCCACATGCAAGCCCTGCCACCTAGG (SEQ ID NO. 125)

클론 20C5.2 CD8 CD3 제타 CAR AA 중쇄 & 경쇄

EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSLLTWYQQKPGQAPRLLI
 FGASTRATGIPARFSGSGSGTGFSLTISLQSEDFAVYYCQQYDTWPF
 TFGPGTKVDFKRGGGSGGGSGGGGSQVQLVESGGGVVQPGRSLR
 LSCAASGFTFSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGS DKYYVDSV

[0373]

KGRFTISRDN SKNRLYLQMNSLRAEDTAVYYCARERYSGRDYWGQ
GTLVTVSSAAALSNSIMYFSHFVPVFLPAKPTTTPAPRPPTPAPTIASQ
PLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYWAPLAGTCGVLLLSLVIT
LYCNHRNRSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYPYAPPRDFAAY
RSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPE
MGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGDGL
YQGLSTATKDTYDALHMQALPPR (SEQ ID NO. 126)

CAR 신호 펩티드 DNA

ATGGCACTCCCCGTAAGTCTGCTGCTGCTGCCGTTGGCATTGCTCC
TGCACGCCGCACGCCG (SEQ ID NO. 127)

CAR 신호 펩티드: MALPVTALLLPLALLLHAARP (SEQ ID NO. 128)

[0374]

scFv G4S 링커 DNA

GGCGGTGGAGGCTCCGGAGGGGGGGGCTCTGGCGGAGGGGGCTC
C (SEQ ID NO. 129)

scFv G4s 링커: GGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO. 130)

추가 G4S 링커: GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO. 145)

scFv 휘트로우 링커 DNA

GGGTCTACATCCGCTCCGGAAGCCCGAAGTGGCGAAGGTAG
TACAAAGGGG (SEQ ID NO. 131)

scFv 휘트로우 링커: GSTSGSGKPGSGEGSTKG (SEQ ID NO. 132)

CD28 AA 세포외 도메인

MLRLLLALNLFPSIQVTGNKILVKQSPMLVAYDNAVNLSCKYSYNLF
SREFRASHKGLDSAVEVCVVYGNYSQQLQVYSKTFNCDGKLGNE
SVTFYLQNLVYVNTDIYFCKIEVMYPPPYLDNEKSNGTIIHVKGKHL
C
PSPLFPGPSKP (SEQ ID NO. 133)

GX₂X₃X₄X₅X₆X₇X₈X₉ (SEQ ID NO: 134)

X₁X₂X₃X₄X₅X₆ (SEQ ID NO: 135)

X₁X₂X₃X₄X₅X₆X₇X₈X₉X₁₀X₁₁X₁₂DY (SEQ ID NO: 136)

X₁ASQX₅X₆X₇X₈X₉LX₁₁ (SEQ ID NO: 137)

X₁ASX₄X₅X₆X₇ (SEQ ID NO: 138)

QQX₃X₄X₅X₆PX₈T (SEQ ID NO: 139)

CLL-1 AA (일명 CLEC12A)

MSEEVTYADLQFQNSSEMEKIPEIGKFGEKAPPAPSHVWRPAALFLT
LLCLLLIIGLVLASMFHVTLKIEMKKNLQNISEELQRNLSLQMS
NMNISKIRNLSSTLQTIATKLCRELYSKEQEHKCKPCPRRWIHKD
SCYFLSDDVQTWQESKMACAAQNASLLKINNKNALEFIKSQRSYD

[0375]

YWLGLSPEEDSTRGMRVDNIINSSAWVIRNAPDLNNMYCGYINRLY
 VQYYHCTYKRMICEKMANPVQLGSTYFREA (SEQ ID NO. 140)

4-1BB 핵산 서열 (세포내 도메인)

AAGCGCGGCAGGAAGAAGCTCCTCTACATTTTAAAGCAGCCTTTT
 ATGAGGCCCGTACAGACAACACAGGAGGAAGATGGCTGTAGCTG
 CAGATTTCCCAGAGGAGGAGGAAGGTGGGTGCGAGCTG (SEQ ID
 NO. 141)

4-1BB AA (세포내 도메인)

KRGRKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEEGGCEL (SEQ ID
 NO. 142)

OX40 AA

RRDQRLPPDAHKPPGGGSFRTPIQEEQADAHSTLAKI (SEQ ID NO.
 143)

리더 서열 AA

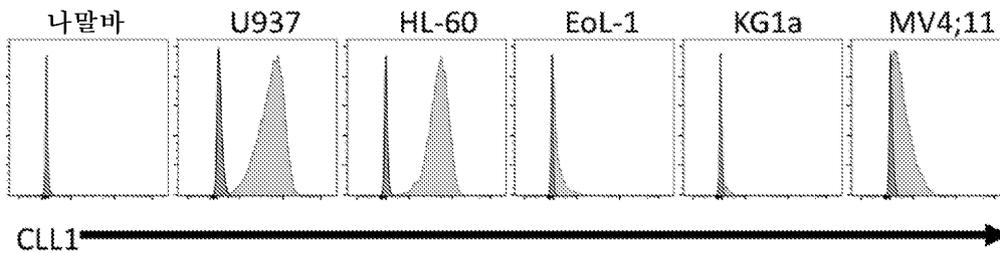
MALPVTALLLPLALLLHAARP (SEQ ID NO: 144)

[0376]

도면

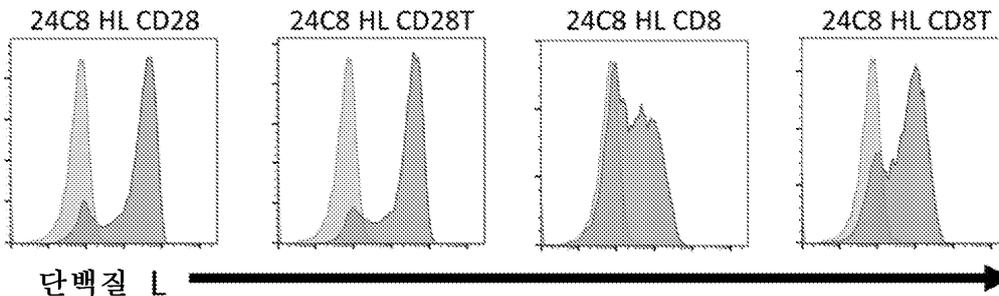
도면1

상이한 암 세포주에서의 CLL1 발현

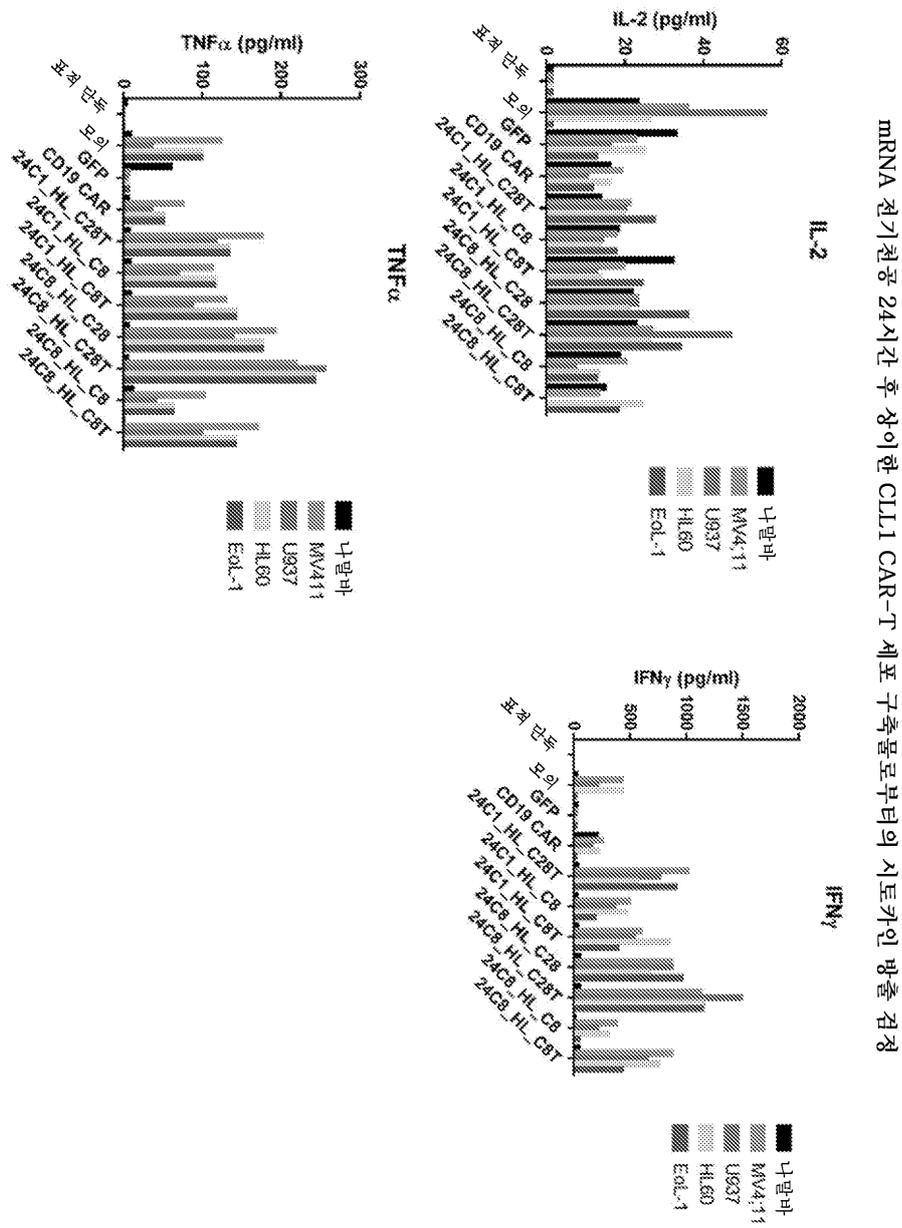


도면2

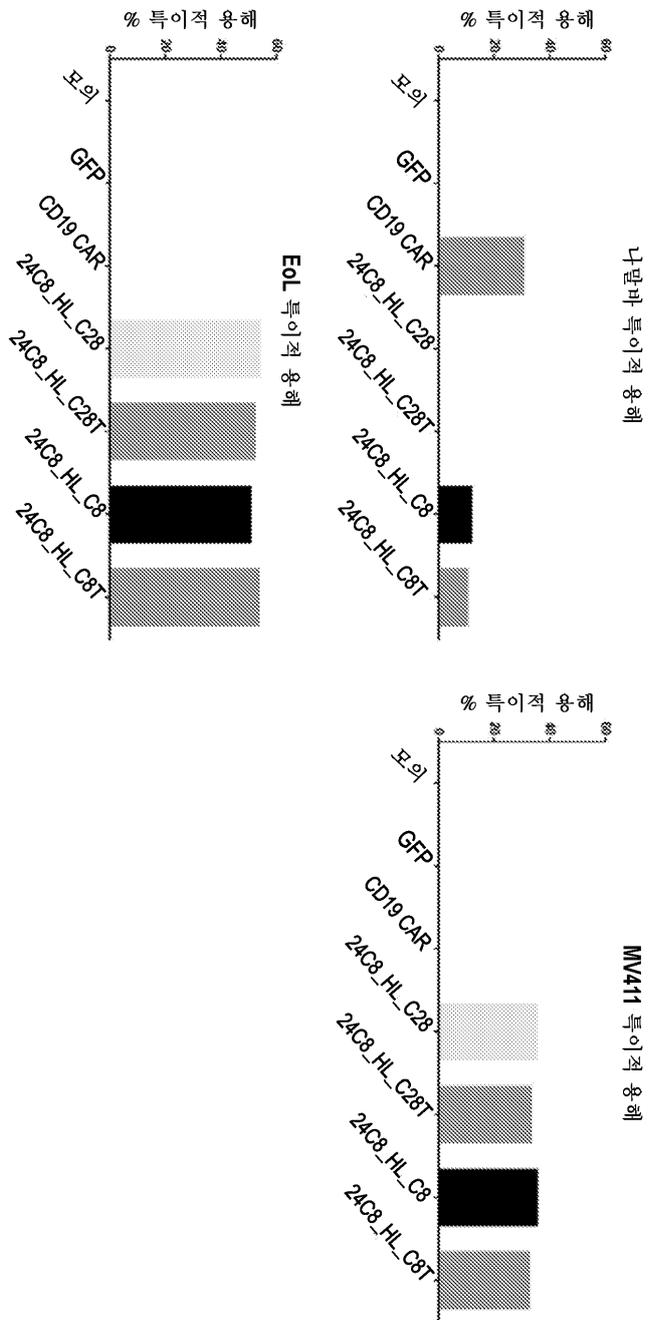
mRNA 전기천공 6시간 후 단백질 L에 의해 결정된 CLL1 CAR 발현



도면3

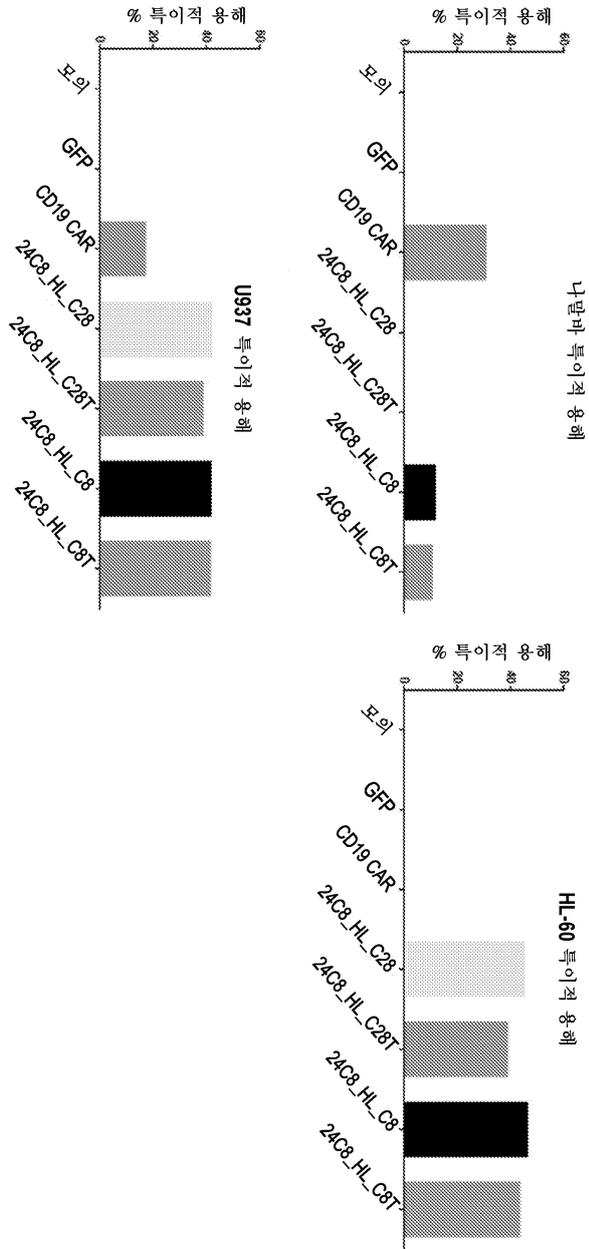


도면4



mRNA 전기천공 24시간 후 상이한 CLL1 CAR-T 세포 구축물의 세포용해 활성

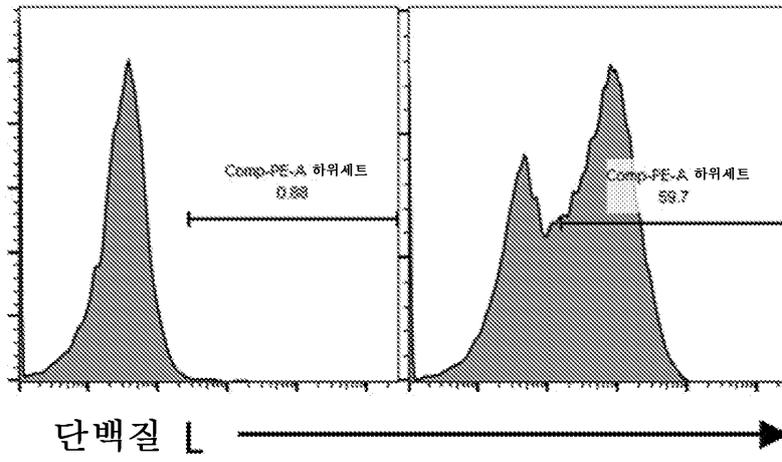
도면5



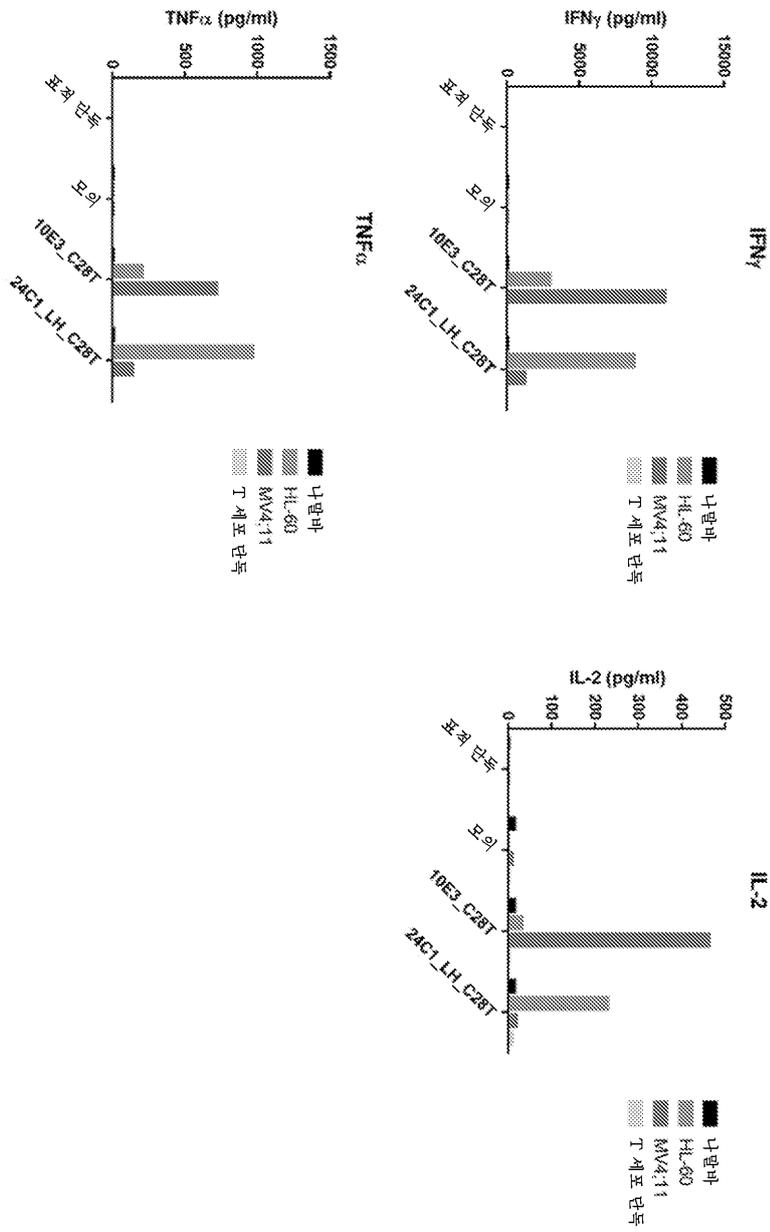
mRNA 전기원공 24시간 후 상이한 CLL1 CAR-T 세포 구축물의 세포용해 활성

도면6

형질도입 후 제12일에 단백질 L에 의해 결정된 CLL1 발현

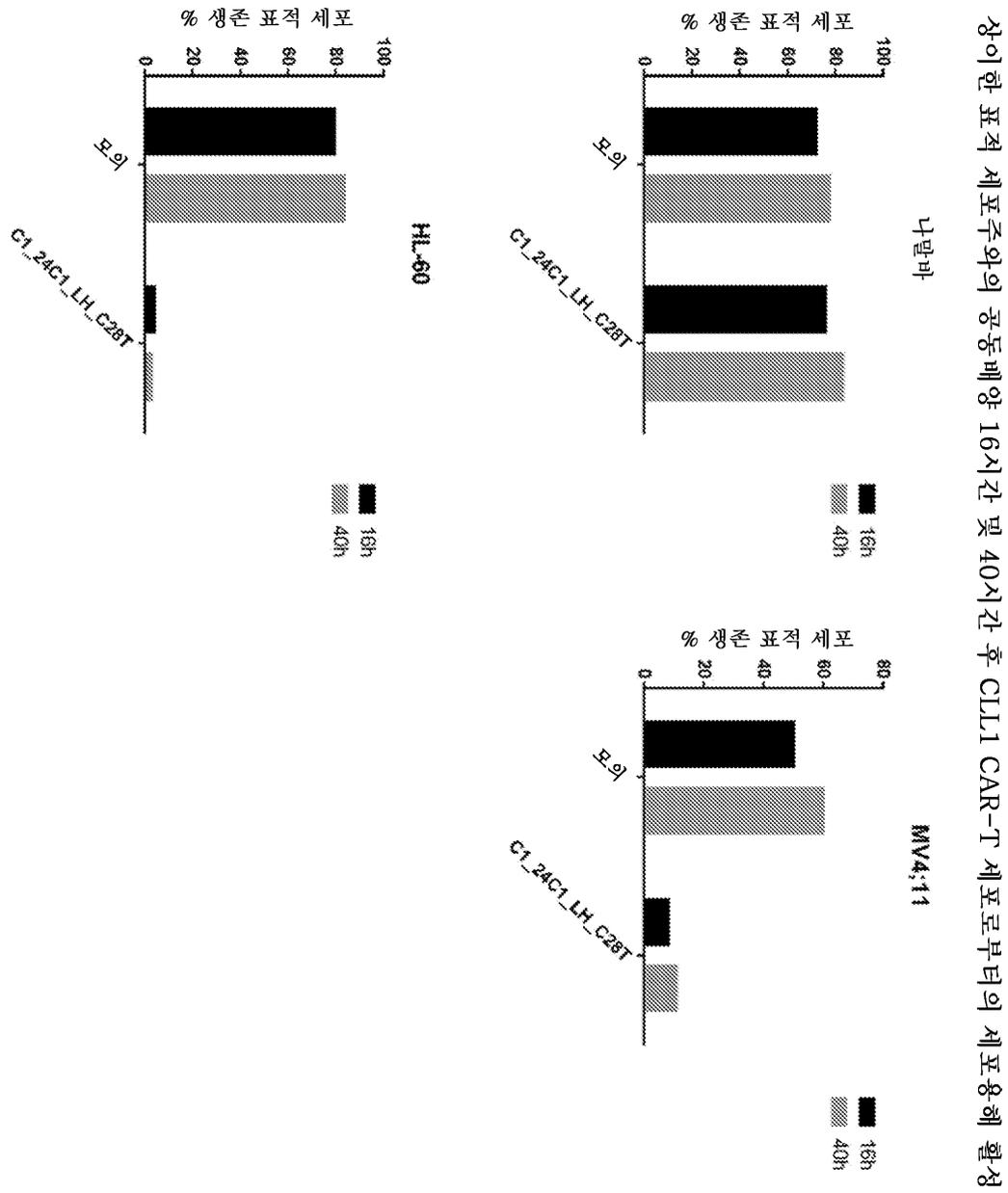


도면7



상이한 표적 세포주와의 공동배양 16시간 후 CLL1 CAR-T 세포로부터의 시토키인 방출 검정

도면8



도면9a

항-CLL-1 결함 분자

```

24C1 VH      FR1      CDR1      FR2      CDR2
24C8 VH      FR1      CDR1      FR2      CDR2
20C5.1 VH    FR1      CDR1      FR2      CDR2
20C5.2 VH    FR1      CDR1      FR2      CDR2

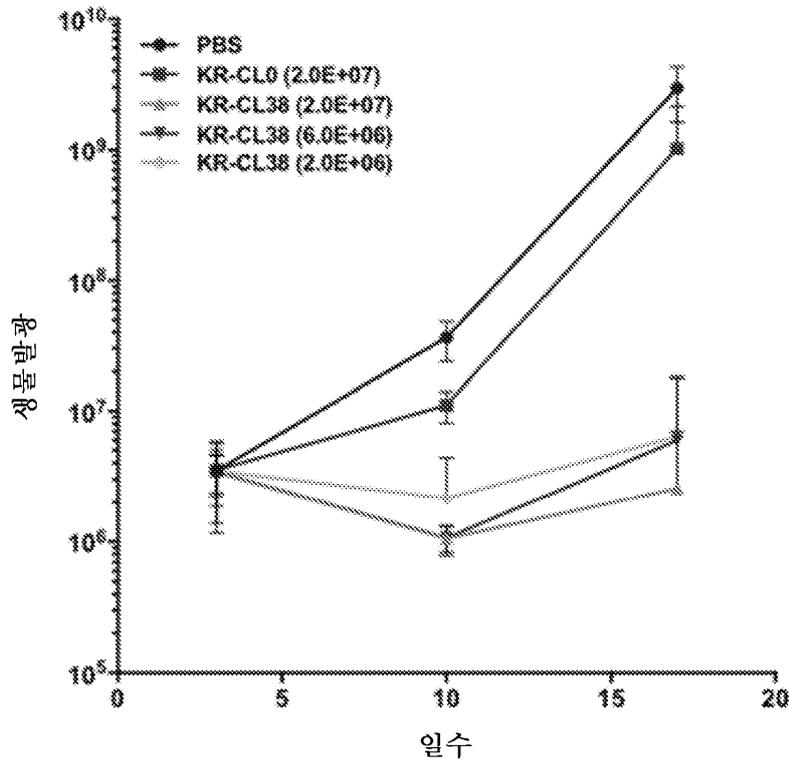
                FR3      CDR3      FR4
NINPSLKSRVTTISVPTISMQPSLIKLSVYTAAPLPAVYYCVSLVYCGSDCYSGTDYWGQGTLL
HNPRLKSRVTTISLPTSKNLFSLRLSSVTAADPAVYYCASLVYCGSDCYSGTDYWGQGTLL
IYAQKFGQRAVTEEDNSTDTETAYMELSSLSRSLRPAVYYCATESRAIG--MRYFDYWGQGTLL
YVDSVNGKRFTHSRMSKNMLYIQMNSLRADPAVYYCARERYSG-----RDYWGQGTLL
*...:*.***:*.*: :.:.***: : *****
FR4
VTVSS
VTVSS
VTVSS
VTVSS
VTVSS
VTVSS
*****

```

도면9b

	SEQ ID NO:			
	VH	CDR1	CDR2	CDR3
24C1 VH	16	17	18	19
24C8 VH	50	51	52	53
20C5.1 VH	72	73	74	75
20C5.2 VH	94	95	96	97

도면10



서열목록

SEQUENCE LISTING

<110> KITE PHARMA, INC.

<120> CHIMERIC RECEPTORS AND METHODS OF USE THEREOF

<130> K-1029.02US

<140> 15/476,699

<141> 2017-03-31

<150> 62/317,068

<151> 2016-04-01

<160> 147

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 294

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1

cttgataatg aaaagtcaaa cggaacaatc attcacgtga agggcaagca cctctgtccg

60

tcacccttgt tccttggtcc atccaagcca ttctgggtgt tggtcgtagt gggtaggagtc 120
 ctgccttgtt actctctgct cgtcaccgtg gcttttataa tcttctgggt tagatccaaa 180

agaagccgcc tgctccatag cgattacatg aatatgactc cacgccgcc tggccccaca 240
 aggaaacact accagcctta cgcaccacct agagatttcg ctgcctatcg gaggc 294

<210> 2

<211> 98

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 2

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 Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu

50 55 60

Leu His Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr

65 70 75 80

Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr

85 90 95

Arg Ser

<210> 3

<211> 90

<212>

DNA

<213> Homo sapiens

<400> 3

cttgataatg aaaagtcaaa cggaacaatc attcacgtga agggcaagca cctctgtccg 60

tcacccttgt tccttggtcc atccaagcca 90

<210> 4

<211> 30

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 8

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> 9

<211> 336

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 9

agggtgaagt ttccagatc tgcagatgca ccagcgtatc agcagggcca gaaccaactg 60

tataacgagc tcaacctggg acgcagggaa gattatgacg ttttggacaa gcgcagagga 120

cgggaccctg agatgggtgg caaaccaaga cgaaaaaacc cccaggaggg tctctataat 180

gagctgcaga aggataagat ggctgaagcc tattctgaaa taggcatgaa aggagagcgg 240

agaaggggaa aagggcacga cggtttgtac cagggactca gcactgctac gaaggatact 300

tatgacgctc tccacatgca agccctgccca cctagg 336

<210> 10

<211> 112

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 10

Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly

1 5 10 15

Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr

20 25 30

Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys

35 40 45

Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys

50 55 60
 Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg
 65 70 75 80
 Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala
 85 90 95
 Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg

 100 105 110
 <210> 11
 <211> 117
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 11
 attgaggtga tgtatccacc gccttacctg gataacgaaa agagtaacgg taccatcatt 60
 cacgtgaaag gtaaacaacct gtgtccttct cccctcttcc cggggccatc aaagccc 117

<210> 12
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 12
 Ile Glu Val Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Leu Asp Asn Glu Lys Ser Asn
 1 5 10 15
 Gly Thr Ile Ile His Val Lys Gly Lys His Leu Cys Pro Ser Pro Leu

 20 25 30
 Phe Pro Gly Pro Ser Lys Pro
 35
 <210> 13
 <211> 288
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 13
 gctgcagcat tgagcaactc aataatgtat tttagtcact ttgtaccagt gttcttgccg 60
 gctaagccta ctaccacacc cgctccacgg ccacctaccc cagctcctac catcgttca 120
 cagcctctgt ccttgcgccc agaggcttgc cgaccggccg cagggggcgc tgttcatacc 180

agaggactgg atttcgctg cgatatctat atctgggcac ccctggccgg aacctgcggc 240
 gtactcctgc tgcacctggt catcacgctc tattgtaac acaggaac 288

<210> 14

<211> 96

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 14

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

50 55 60
 Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly
 65 70 75 80
 Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Asn His Arg Asn
 85 90 95

<210> 15

<211> 366

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 15

caggtgcagc tgcaggaatc cggaccgggg ctggtgaagc ccagcgagac tctgagtctc 60
 acgtgtacag ttctggagg tagcattagc tctactatt ggtcatggat aaggcagccc 120
 cccgggaagg gattggaatg gatcgctat atttactaca gtgggagcac caattacaac 180
 ccctcaactga agtctagagt tacaatcagc gttgacacct caaagaatca gttcagtttg 240
 aaattgtcta gcgtcacagc agctgataca gccgtctatt attgtgttc tctggictat 300
 tgcggtgggg attgttacag tggctttgac tattgggggc aggttactct ggttacagtt 360

tcttcc

366

<210> 16

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 16

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Tyr

 20 25 30

Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

 35 40 45

Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys

 50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu

65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val

 85 90 95

Ser Leu Val Tyr Cys Gly Gly Asp Cys Tyr Ser Gly Phe Asp Tyr Trp

 100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

 115 120

<210> 17

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 17

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Tyr

1 5
 <210> 18
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide

<400> 18
 Tyr Tyr Ser Gly Ser

1 5
 <210> 19
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide

<400> 19
 Leu Val Tyr Cys Gly Gly Asp Cys Tyr Ser Gly Phe Asp Tyr

1 5 10
 <210> 20
 <211> 324
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide

<400> 20
 gacatccagt tgacacagag cccgagttcc ttgtccgct ccgtcgggga tagagtgtca 60
 ttacctgtc aggctctca ggatattaat aactttctga attggtatca gcaaaagccc 120
 ggaaaggcac ccaagctgtt gatttacgac gccagtaacc tggagacagg cgtgcctcc 180

 cggtttagtg gtagcggaag cggtacggat ttaccttta ctatcagctc tctccaacce 240
 gaagacattg caacctacta ttgtcaacaa tatggaaacc tgccttttac atttgcggcg 300
 ggcaccaagg tggagattaa gcgg 324

<210> 21

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 21

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

Asp Arg Val Ser Phe Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile Asn Asn Phe
 20 25 30

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

Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

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

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Asn Leu Pro Phe
 85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 100 105

<210> 22

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 22

Gln Ala Ser Gln Asp Ile Asn Asn Phe Leu Asn
 1 5 10

<210> 23

<211> 7

<212> PRT

<213>

Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 23

Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr

1 5

<210> 24

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 24

Gln Gln Tyr Gly Asn Leu Pro Phe Thr

1 5

<210> 25

<211> 1440

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 25

```

atggcactcc cegtaactgc tctgctgctg ccgttggcat tgctcctgca cgccgcacgc      60
ccgcaggctcc aactgcaaga aagcggacc ccgactggtga agccttctga gacacttagt      120
ctgacgtgca cggtcagtgg cggtccatc tctcctatt attggtcatg gatacgacaa      180
ccccaggta agggcctgga atggattggc tatatctact attcaggaag cacgaactac      240
aatcccagcc tgaagtccg agtgacaatt tcagtagata ccagtaaaaa ccagttcagt      300
cttaaactgt caagcgtgac agctgccgac accgctgtgt attactgctg ctcactggtg      360
tattgtggag gggattgta tagcgggttc gattattggg gacaggaac cctggtgact      420

gtatcttccg gggcggcgg ctcaggggtt ggcggtagt gcggtggggg ttccgatatt      480
caactgacac aatccccag ctaactcagc gccagcgtgg gggacagggt tagctttacc      540
tgtcaagcct ctcaggatat aaataacttt ctgaactggt atcaacagaa gcctgggaag      600
gcgcccaaac tctgatcta tgatgcgtcc aacctgaaa ctggcgtgcc ttcacgcttt      660
    
```

agcggctctg gcagtggtac agacttcact ttaccatct cttcacttca gccggaggac 720
 atcgccacat attactgtca acagtacgga aacttgccct ttacttttgg aggcggcacc 780
 aaagttgaaa tcaaaagggc cgctgccctg gataacgaaa agagcaatgg gactataata 840

catgttaaag gaaaacacct gtgtccatct ccctgttcc ctggaccgtc aaagccattt 900
 tgggtgctcg tggttgtcgg tggcgttctc gcctgttata gcttgctggt gacagtagcc 960
 ttcattatct ttgggtgag atccaaaaga agccgcctgc tccatagcga ttacatgaat 1020
 atgactccac gccgcctgg cccacaagg aaactactacc agccttacgc accacctaga 1080
 gatttcgctg cctatcggag caggtgaag tttccagat ctgcagatgc accagcgtat 1140
 cagcagggcc agaaccaact gtataacgag ctcaacctgg gacgcagga agagtatgac 1200
 gttttggaca agcgcagagg acgggaccct gagatgggtg gcaaaccaag acgaaaaaac 1260

ccccaggagg gtctctataa tgagctgcag aaggataaga tggetgaagc ctattctgaa 1320
 ataggcatga aaggagacg gagaagggga aaagggcacg acggtttgta ccagggactc 1380
 agcactgcta cgaaggatac ttatgacgct ctccacatgc aagcctgcc acctaggtaa 1440

<210> 26

<211> 479

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 26

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ser Ile Ser Ser Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys

50 55 60

Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr

65 70 75 80

Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys

85 90 95
 Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala
 100 105 110
 Val Tyr Tyr Cys Val Ser Leu Val Tyr Cys Gly Gly Asp Cys Tyr Ser
 115 120 125
 Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly
 130 135 140

 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile
 145 150 155 160
 Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg
 165 170 175
 Val Ser Phe Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile Asn Asn Phe Leu Asn
 180 185 190
 Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Asp
 195 200 205

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

 Glu Lys Ser Asn Gly Thr Ile Ile His Val Lys Gly Lys His Leu Cys
 275 280 285
 Pro Ser Pro Leu Phe Pro Gly Pro Ser Lys Pro Phe Trp Val Leu Val
 290 295 300
 Val Val Gly Gly Val Leu Ala Cys Tyr Ser Leu Leu Val Thr Val Ala
 305 310 315 320
 Phe Ile Ile Phe Trp Val Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu His Ser
 325 330 335

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

Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro
 405 410 415
 Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp
 420 425 430
 Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg
 435 440 445
 Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr
 450 455 460

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

<210> 27

<211> 1374

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 27

caggtccaac tgcaagaaag cggaccggga ctggtgaagc cttctgagac acttagtctg 60
 acgtgcacgg tcaaggcgg tcctcatctc tcctattatt ggtcatggat acgacaacce 120
 ccaggtaagg gctggaatg gattggctat atctactatt caggaagcac gaactacaat 180

 cccagcctga agtcccagat gacaatttca gtagatacca gtaaaacca gttcagtctt 240
 aaactgtcaa gcgtgacagc tgccgacacc gctgtgtatt actgcgtctc actggtgtat 300
 tgtggagggg attgttatag cgggttcgat tattggggac agggaaccct ggtgactgta 360
 tcttccggcg gcggcggctc agggggtggc ggtagtggcg gtgggggttc cgatattcaa 420

ctgacacaat cccccagctc actcagcgcc agcgtggggg acagggttag ctttacctgt 480
 caagcctctc aggatataaa taactttctg aactggtatc aacagaagcc tgggaaggcg 540
 cccaaactcc tgatctatga tgcgtccaac ctggaaactg gcgtgccttc acgctttagc 600

ggctctggca gtggtacaga cttcactttt accatctctt cacttcagcc ggaggacatc 660
 gccacatatt actgtcaaca gtacggaaac ttgcccttta cttttggagg cggcaccaaa 720
 gttgaaatca aaagggccgc tgccttgat aacgaaaaga gcaatgggac tataatacat 780
 gttaaaggaa aacacctgtg tccatctccc ctgttccttg gaccgtcaaa gccattttgg 840
 gtgctcgtgg ttgtcgggtg cgttctcgcc tgttatagct tgctggtgac agtagccttc 900
 attatctttt gggtagatc caaaagaagc cgctgctcc atagcgatta catgaatatg 960
 actccacgcc gcctggccc cacaagaaa cactaccagc cttacgcacc acctagagat 1020

ttcgctgcct atcggagcag ggtgaagttt tccagatctg cagatgcacc agcgtatcag 1080
 cagggccaga accaactgta taacgagctc aacctgggac gcaggaaga gtatgacgtt 1140
 ttggacaagc gcagaggacg ggaccctgag atgggtggca aaccaagacg aaaaaacccc 1200
 caggagggtc tctataatga gctgcagaag gataagatgg ctgaagccta ttctgaaata 1260
 ggcatgaaag gagagcggag aaggggaaaa gggcacgacg gtttgtacca gggactcagc 1320
 actgctacga aggatactta tgacgtctc cacatgcaag ccctgccacc tagg 1374

<210> 28

<211> 458

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 28

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
 1 5 10 15
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys

50

55

60

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

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

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

 435 440 445
 Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg

 450 455

<210> 29

<211> 1467

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 29

atggcactcc ccgtaactgc tctgctgctg ccgttggcat tgctcctgca cgccgcacgc 60
 ccgcaggtgc agctgcagga atccggaccg gggctggtga agcccagcga gactctgagt 120
 ctcacgtgta cagtttctgg aggtagcatt agctcctact attggtcatg gataaggcag 180

 cccccggga agggattgga atggatcggc tatatttact acagtgggag caccaattac 240
 aaccctcac tgaagtctag agttacaatc agcgttgaca cctcaaagaa tcagttcagt 300
 ttgaaattgt ctagcgtcac agcagctgat acagccgtct attattgtgt ttctctggtc 360

tattgcggtg gggattgta cagtggcttt gactattggg ggcagggtac tctggttaca 420
 gtttcttccg gggggggagg ctctgggggc ggaggctcag gtggtggagg cagcgacatc 480
 cagttgacac agagccccgag ttccttgtcc gcctccgtcg gggatagagt gtcatttacc 540
 tgtcaggcct ctcaggatat taataacttt ctgaattggt atcagcaaaa gcccgaaag 600

gcaccaage tgttgattta cgacccagc aacctggaga caggcgtgcc ctcccgttt 660
 agtggtagcg gaagcggtag ggattttacc ttactatca gctctctcca acccgaagac 720
 attgcaacct actattgtca acaatatgga aacctgcctt ttacatttgg gggcggcacc 780
 aaggtggaga ttaagcgggc ggcagctatt gaggtgatgt atccaccgcc ttacctggat 840
 aacgaaaaga gtaacggtag catcattcac gtgaaaggta aacacctgtg tccttctccc 900
 ctcttccccg ggccatcaaa gcccttctgg gttcttgtgg tcgtgggagg cgtgcttgct 960
 tgttattctc tgctcgttac cgtggcgctt atcatttttt gggtagatc caaaagaagc 1020

cgctgctcc atagcgatta catgaatatg actccacgcc gccctggccc cacaaggaaa 1080
 cactaccage cttacgcacc acctagagat ttcgctgcct atcggagcag ggtgaagttt 1140
 tccagatctg cagatgcacc agcgtatcag cagggccaga accaactgta taacgagctc 1200
 aacctgggac gcaggaaga gtatgacgtt ttggacaagc gcagaggacg ggacctgag 1260
 atgggtggca aaccaagacg aaaaaacccc caggagggtc tctataatga gctgcagaag 1320
 gataagatgg ctgaagccta ttctgaaata ggcatgaaag gagagcggag aaggggaaaa 1380
 gggcacgacg gttgtacca gggactcagc actgctacga aggatactta tgacgctctc 1440

cacatgcaag cctgccacc taggtaa 1467

<210> 30

<211> 488

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<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 Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu
 20 25 30
 Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly

Ile His Val Lys Gly Lys His Leu Cys Pro Ser Pro Leu Phe Pro Gly

290 295 300

Pro Ser Lys Pro Phe Trp Val Leu Val Val Val Gly Gly Val Leu Ala

305 310 315 320

Cys Tyr Ser Leu Leu Val Thr Val Ala Phe Ile Ile Phe Trp Val Arg

325 330 335

Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu His Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr Pro

340 345 350

Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro Pro

355 360 365

Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala

370 375 380

Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu

385 390 395 400

Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly

405 410 415

Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu

420 425 430

Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser

435 440 445

Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly

450 455 460

Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu

465 470 475 480

His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg

485

<210> 31

<211> 1401

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 31

caggtgcagc tgcaggaatc cggaccgggg ctggtgaagc ccagcgagac tctgagtctc 60
 acgtgtacag ttcttgagg tagcattagc tctactatt ggtcatggat aaggcagccc 120
 cccgggaagg gattggaatg gatcgctat atttactaca gtgggagcac caattacaac 180
 ccctcactga agtctagagt tacaatcagc gttgacacct caaagaatca gttcagtttg 240
 aaattgtcta gcgtcacagc agctgataca gccgtctatt attgtgttc tctggctctat 300

 tgcggtgggg attgttacag tggctttgac tattgggggc agggctactct gtttacagtt 360
 tcttcgggg ggggaggctc tggggcgga ggctcagggtg gtggaggcag cgacatccag 420
 ttgacacaga gcccagttc cttgtccgc tccgtcgggg atagagtgtc atttacctgt 480
 caggcctctc aggatattaa taactttctg aattggatc agcaaaagcc cggaaaggca 540
 cccaagctgt tgatttacga cgccagtaac ctggagacag gcgtgccctc cgggtttagt 600
 ggtagcggaa gcggtacgga ttttaccttt actatcagct ctctccaacc cgaagacatt 660
 gcaacctact attgtcaaca atatggaaac ctgcctttta catttggcgg cggcaccaag 720

 gtggagatta agcgggcggc agctattgag gtgatgtatc caccgcctta cctggataac 780
 gaaaagagta acggtaccat cattcacgtg aaaggtaaac acctgtgtcc ttctccctc 840
 ttccccgggc catcaaaagc cttctgggtt cttgtggtcg tgggaggcgt gcttgcctgt 900
 tattctctgc tcgttaccgt ggcgtttatc attttttggg ttagatcaa aagaagccgc 960
 ctgctccata gcgattacat gaatatgact ccacgccgc ctggcccccac aaggaaacac 1020
 taccagcctt acgcaccacc tagagatttc gctgcctatc ggagcagggt gaagttttcc 1080
 agatctcgag atgcaccagc gtatcagcag ggccagaacc aactgtataa cgagctcaac 1140

 ctgggacgca ggaagagta tgacgttttg gacaagcga gaggacggga cctgagatg 1200
 ggtggcaaac caagacgaaa aaacccccag gagggtctct ataatgagct gcagaaggat 1260
 aagatggctg aagcctattc tgaatagc atgaaaggag agcggagaag gggaaaagg 1320
 cacgacggtt tgtaccaggg actcagcact gctacgaagg atacttatga cgctctccac 1380
 atgcaagccc tgccacctag g 1401

<210> 32

<211> 467

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 32

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

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

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

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

225 230 235 240
 Val Glu Ile Lys Arg Ala Ala Ala Ile Glu Val Met Tyr Pro Pro Pro
 245 250 255

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

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

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

 Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu
 450 455 460
 Pro Pro Arg
 465

<210> 33

<211> 1548

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 33

```

atggcactcc ccgtaactgc tctgctgctg ccgttggcat tgctcctgca cgccgcacgc      60
ccgcagggtgc aattgcaaga gtccggcccc ggactcgtta aaccagtgga gacgcttagc      120
ctgacctgta ccgtctcagg gggcagcatc tcctcttatt actggagctg gatcaggcag      180

cctccaggaa aaggccttga atggattggg tacatctact actctggctc aacaaattat      240
aatccatccc tgaagtcccg cgtgactatc tctgtggaca ccagcaagaa tcagttttca      300
ctgaagtgtg ctagtgttac cgcggccgac accgccgat actactgtgt gtctcttgtg      360
tactgtggcg gcgactgcta ttccgggttc gactactggg gccaaaggac tctggtaacc      420
gtgtcctcag gcggcggcgg gtcaggagga ggcggcagtg gaggtggcgg ctccgacatc      480
cagctgacac aatcaccatc ttccctttca gcttcagtcg gggacagagt gtccctcaca      540
tgccaggcca gccaggatat caataacttc ctgaactggt accaacagaa acccggaag      600

gctccaaagc tcctgatcta tgatgcttcc aacctggaga ccggcgtgcc ctccaggttc      660
agtggttcag gatcaggcac tgactttacg ttcaccatat ccagtcttca gcccaagac      720
attgcaacct attactgcca acaatacggg aaccttcctt ttacattcgg aggcggcacc      780
aaggtggaaa tcaaaaggcg tgcagcattg agcaactcaa taatgtatgt tagtcacttt      840
gtaccagtgt tcttgccggc taagectact accacaccgg ctccacggcc acctaccca      900
gctcctacca tcgcttcaca gcctctgtcc ctgcgccag aggcttgccg accggcgcga      960
gggggcgctg ttcataccag aggactggat ttgcctcgcg atatctatat ctgggcaccc      1020

ctggccggaa cctgcggcgt actcctgctg tccttggtca tcacgcteta ttgtaatcac      1080
aggaacagat ccaaaagaag ccgcctgctc catagcgatt acatgaatat gactccacgc      1140
cgccctggcc ccacaaggaa acaactaccg ccttacgcac cacctagaga tttcgtgccc      1200
tateggagca ggggtgaagtt ttccagatct gcagatgcac cagcgtatca gcagggccag      1260
aaccaactgt ataacgagct caacctggga cgcaggaag agtatgacgt tttggacaag      1320
cgcagaggac gggaccctga gatgggtggc aaaccaagac gaaaaaaccc ccaggagggt      1380
ctctataatg agctgcagaa ggataagatg gctgaagcct attctgaaat aggcatgaaa      1440

```

ggagagcggga gaaggggaaa agggcacgac ggtttacc agggactcag cactgctacg 1500
aaggatactt atgacgctct ccacatgcaa gcctgccac ctaggtaa 1548

<210> 34
<211> 515
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

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

180 185 190
 Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Asp
 195 200 205
 Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly
 210 215 220

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

 Pro Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile
 290 295 300
 Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala
 305 310 315 320
 Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr
 325 330 335
 Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu
 340 345 350

 Val Ile Thr Leu Tyr Cys Asn His Arg Asn Arg Ser Lys Arg Ser Arg
 355 360 365
 Leu Leu His Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr Pro Arg Arg Pro Gly Pro
 370 375 380
 Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro Pro Arg Asp Phe Ala Ala
 385 390 395 400
 Tyr Arg Ser Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr
 405 410 415

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

Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met
 435 440 445
 Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu
 450 455 460
 Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys
 465 470 475 480

Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu
 485 490 495
 Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu
 500 505 510

Pro Pro Arg
 515

<210> 35

<211> 1482

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide

<400> 35

caggtgcaat tgcaagagtc cggccccgga ctcgtaaacc ccagtgagac gettagcctg 60

 acctgtaccg tctcaggggg cagcatctcc tcttattact ggagctggat caggcagcct 120
 ccaggaaaag gccttgaatg gattgggtac atctactact ctggctcaac aaattataat 180
 ccatccctga agtccccgct gactatctct gtggacacca gcaagaatca gttttcactg 240
 aagttgtcta gtgttaccgc ggccgacacc gccgtatact actgtgtgtc tcttgtgtac 300
 tgtggcggcg actgctattc cgggttcgac tactggggcc aagggactct ggtaaccgtg 360
 tcctcaggcg gcggcgggtc aggaggaggc ggcagtggag gtggcggctc cgacatccag 420
 ctgacacaat caccatcttc ctttcagct tcagtcgggg acagagtgtc cttcacatgc 480

 caggccagcc aggatatcaa taacttctcg aactggtacc aacagaaacc cggaaaggct 540
 ccaaagctcc tgatctatga tgcttccaac ctggagaccg gcgtgccctc caggttcagt 600
 ggttcaggat caggcactga ctttacgttc accatatcca gtcttcagcc cgaagacatt 660
 gcaacctatt actgccaaca atacgggaac cttcccttta cattcggagg cggcaccaag 720
 gtggaaatca aaagggtctg agcattgagc aactcaataa tgtattttag tcactttgta 780

ccagtgttct tgccggctaa gcctactacc acaccgctc cacggccacc taccccagct 840
 cctaccatcg cttcacagcc tctgtccctg cgcccagagg cttgccgacc ggccgcaggg 900

ggcgtgttc ataccagagg actggatttc gctgcgata tctatatctg ggcaccctg 960
 gccggaacct gcggcgtact cctgctgtcc ctggtcatca cgctctattg taatcacagg 1020
 aacagatcca aaagaagccg cctgctccat agcgattaca tgaatatgac tccacgccgc 1080
 cctggcccca caaggaaaca ctaccagcct tacgcaccac ctagagattt cgctgcctat 1140
 cggagcaggg tgaagtttc cagatctgca gatgcaccag cgtatcagca gggccagaac 1200
 caactgtata acgagctcaa cctgggacgc agggaagagt atgacgtttt ggacaagcgc 1260
 agaggacggg accctgagat ggggtggcaaa ccaagacgaa aaaaccccca ggagggtctc 1320

tataatgagc tgcagaagga taagatggct gaagcctatt ctgaaatagg catgaaagga 1380
 gagcggagaa ggggaaaagg gcacgacggg ttgtaccagg gactcagcac tgctacgaag 1440
 gatacttatg acgctctcca catgcaagcc ctgccaccta gg 1482

<210> 36

<211> 494

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 36

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Tyr
 20 25 30

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

Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
 50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val
 85 90 95

Ser Leu Val Tyr Cys Gly Gly Asp Cys Tyr Ser Gly Phe Asp Tyr Trp
 100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
 115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser
 130 135 140

Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Ser Phe Thr Cys
 145 150 155 160

Gln Ala Ser Gln Asp Ile Asn Asn Phe Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys
 165 170 175

Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Glu
 180 185 190

Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
 195 200 205

Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr
 210 215 220

Cys Gln Gln Tyr Gly Asn Leu Pro Phe Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys
 225 230 235 240

Val Glu Ile Lys Arg Ala Ala Ala Leu Ser Asn Ser Ile Met Tyr Phe
 245 250 255

Ser His Phe Val Pro Val Phe Leu Pro Ala Lys Pro Thr Thr Thr Pro
 260 265 270

Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu
 275 280 285

Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His
 290 295 300

Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu
 305 310 315 320

Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr
 325 330 335

Cys Asn His Arg Asn Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu His Ser Asp

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

Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val
 405 410 415
 Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg
 420 425 430
 Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys
 435 440 445
 Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg
 450 455 460

Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys
 465 470 475 480
 Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
 485 490

<210> 37

<211> 1440

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 37

atggcactcc ccgtaactgc tctgctgctg ccgttggcat tgctcctgca cgccgcacgc 60
 ccggatatec agctcagca atccccctca agcttgagtg cctccgtggg cgaccgggtg 120

 tccttcacat gtcaggcaag ccaagacata aataatttcc tgaattgta ccaacaaaa 180
 cccggcaagg ctcccaact cctgatttat gatgcctcca atctggagac cggggtcct 240
 tctagattca gcggaagtgg cagcggcaca gactttacat ttactatctc ttctctgcaa 300
 ccagaggaca tcgccacata ctattgccag caatacggca atctgccctt caccttcgga 360

ggcggaaacca aggtagaaat taaaaggggc ggtggaggct ccggaggggg gggctctggc 420
 ggagggggct cccaagtaca attgcaggag tcagggcctg gactcgtgaa gccttcagaa 480
 actttgtcac tgacatgtac agtgtccggc ggaagcattt ccagttacta ttggctctgg 540

attagacagc caccggcaa aggactggaa tggattggat atatctacta ctctggatct 600
 acaaactata atcccagcct caaatccagg gtcactatta gtgtggatac atcaaagaat 660
 cagttctcct tgaagctgag ctcagtcact gctgccgaca ccgcagtgtg ctattgtgtg 720
 agcctggctc actgcccggg agattgctac agcggtttcg attactgggg ccagggcacc 780
 ctggttaccg ttagttccgc ggctgctctt gataacgaga agtccaacgg tacgattatc 840
 cacgtaagg gtaagcact ttgccttagc ccgctgttcc caggccccag taagcccttt 900
 tgggtcctcg ttgtggtagg tgggtactc gcctgctact ccctgctcgt cactgtcgca 960

ttcatcatct tctgggtcag atccaaaaga agccgcctgc tccatagcga ttacatgaat 1020
 atgactccac gccgccctgg ccccaacaagg aaacactacc agccttacgc accacctaga 1080
 gatttcgctg cctatcggag cagggtgaag tttccagat ctgcagatgc accagcgtat 1140
 cagcagggcc agaaccaact gtataacgag ctcaacctgg gacgcaggga agagtatgac 1200
 gttttggaca agcgcagagg acgggaccct gagatgggtg gcaaaccaag acgaaaaaac 1260
 ccccaggagg gtctctataa tgagctgcag aaggataaga tggctgaagc ctattctgaa 1320
 ataggcatga aaggagagcg gagaagggga aaagggcacg acggtttgta ccagggactc 1380

agcactgcta cgaaggatac ttatgacgct ctccacatgc aagccctgcc acctaggtaa 1440

<210> 38

<211> 458

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 38

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Ser Phe Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile Asn Asn Phe

20 25 30

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

35

40

45

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

290 295 300
 Val Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu His Ser Asp Tyr Met Asn Met
 305 310 315 320
 Thr Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala
 325 330 335
 Pro Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser Arg Val Lys Phe Ser Arg
 340 345 350
 Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn

355 360 365
 Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg
 370 375 380
 Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro
 385 390 395 400
 Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala
 405 410 415
 Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His

420 425 430
 Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp
 435 440 445
 Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
 450 455

<210> 39

<211> 1374

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 39

gatatccagc tcacgaatc cccctcaagc ttgagtgctt ccgtgggcga cggggtgtcc 60

ttcacatgtc aggcaagcca agacataaat aatttcctga attggtacca acaaaaaccc 120

ggcaaggctc ccaaactcct gatttatgat gctccaatc tggagaccgg ggtcccttct 180

agattcagcg gaagtggcag cggcacagac ttacattta ctatctcttc tctgcaacca 240

gaggacatcg ccacatacta ttgccagcaa tacggcaatc tgcctttcac cttcggaggc 300
 ggaaccaagg tagaaattaa aagggcggt ggaggctccg gagggggggg ctctggcggg 360
 gggggctccc aagtacaatt gcaggagtca gggcctggac tcgtgaagcc ttcagaaact 420
 ttgtcactga catgtacagt gtccggcggg agcatttcca gttactattg gtcctggatt 480

agacagccac cggcaaaagg actggaatgg attggatata tctactactc tggatctaca 540
 aactataate ccagcctcaa atccagggtc actattagtg tggatacadc aaagaatcag 600
 ttctccttga agctgagctc agtcaactgct gccgacaccg cagtgtacta ttgtgtgagc 660
 ctggtctact gcggcggaga ttgctacagc ggtttcgatt actggggcca gggcacctg 720
 gttaccgtta gttccgcggc tgctcttgat aacgagaagt ccaacggtac gattatccac 780
 gttaagggtg agcaccttg ccctagcccc ctgttcccag gccccagtaa gccttttgg 840
 gtctcgttg tggtaggtgg ggtactcgcc tgctactccc tgctcgtcac tgcgcattc 900

atcatcttct gggtcagatc caaaagaagc cgctgctcc atagcgatta catgaatag 960
 actccacgcc gccctggccc cacaaggaag cactaccagc cttacgcacc acctagagat 1020
 ttctctgctt atcggagcag ggtgaagttt tccagatctg cagatgcacc agcgtatcag 1080
 caggggcaga accaactgta taacgagctc aaactgggac gcaggggaaga gtatgacgtt 1140
 ttggacaagc gcagaggacg ggaccctgag atgggtggca aaccaagacg aaaaaacccc 1200
 caggagggtc tctataatga gctgcagaag gataagatgg ctgaagccta ttctgaaata 1260
 ggcatgaaag gagagcggag aaggggaaaa gggcacgacg gtttgtacca gggactcagc 1320

actgctacga aggatactta tgacgctctc cacatgcaag ccctgccacc tagg 1374

<210> 40

<211> 458

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 40

Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Ser Phe Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile Asn Asn Phe
 20 25 30
 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

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

290 295 300

Val Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu His Ser Asp Tyr Met Asn Met

305 310 315 320

Thr Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala

325 330 335

Pro Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser Arg Val Lys Phe Ser Arg

340 345 350

Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn

355 360 365

Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg

370 375 380

Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro

385 390 395 400

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

405 410 415

Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His

420 425 430

Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp

435 440 445

Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg

450 455

<210> 41

<211> 1467

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 41

atggcactcc ccgtaactgc tctgetgctg ccgttggcat tgctcctgca cgccgcacgc 60

ccggatatcc agctgaccca gtctccatcc tctttgagtg cctccgtggg tgaccgcgtc 120

tctttcactt gcccaagccag ccaagacatc aacaactttc tgaattggta ccagcagaaa 180
 ccaggcaaag caccaaagct cctcatctac gacgcctcca acctggaaac cggggtgccc 240
 agcaggttta gcgggagcgg ttctggcacg gattttacgt tcaccatctc ctctctgcag 300
 cccgaggata tagtactta ttactgtcag cagtacggga atctgccatt tacttttggg 360
 ggtggaacta aggtggaat caaaaggggc ggcgggggaa gcgggggcgg gggctcaggt 420
 ggccggaggga gccaggtgca actccaggaa agtggcccag gattggtgaa gcccagcgag 480

accctttccc ttacttgtac tgtagcggga ggcagcataa gcagctacta ttggtcctgg 540
 atcagacagc caccaggaa agggcttgaa tggattggct acatttacta ttccgggtcc 600
 accaactaca accatccct caagtcccgc gtgacaattt ccgtcgacac aagcaagaac 660
 cagttctccc tgaacttag tagcgtcact gctgcagata cagcagtgtg ctattgtgtc 720
 agccttgtct actgtggcgg cgactgtac agtggctttg attactgggg acagggcacg 780
 ctcgtgacag tgiccagcgc tgcggctatc gaggtaatgt atccgccacc gtatctggac 840
 aacgagaagt ctaatgggac aatcattcac gtgaagggga agcacctgtg tccatcccc 900

ctgtttccgg gtcccagtaa acccttctgg gtgcttgttg tcgttggcgg ggtgctgccc 960
 tgctattccc tgctggtgac cgctcgtttt attattttct gggtagatc caaaagaagc 1020
 cgctgtctcc atagcgatta catgaatatg actccacgcc gccctggccc cacaaggaaa 1080
 cactaccagc cttacgcacc acctagagat ttcgctgcct atcggagcag ggtgaagttt 1140
 tccagatctg cagatgcacc agcgtatcag cagggccaga accaactgta taacgagctc 1200
 aacctgggac gcaggaaga gtatgacgtt ttggacaagc gcagaggacg ggacctgag 1260
 atgggtggca aaccaagacg aaaaaacccc caggagggtc tctataatga gctgcagaag 1320

gataagatgg ctgaagccta ttctgaaata ggcatgaaag gagagcggag aaggggaaaa 1380
 gggcagcagc gttgtacca gggactcagc actgctacga aggatactta tgacgtctc 1440
 cacatgcaag ccctgccacc taggtaa 1467

<210> 42

<211> 488

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

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

 Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile
 85 90 95
 Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr
 100 105 110
 Gly Asn Leu Pro Phe Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 115 120 125
 Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 130 135 140

 Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
 145 150 155 160
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Tyr
 165 170 175
 Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
 180 185 190
 Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
 195 200 205

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

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Ile Glu Val
 260 265 270

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Leu Asp Asn Glu Lys Ser Asn Gly Thr Ile
 275 280 285

Ile His Val Lys Gly Lys His Leu Cys Pro Ser Pro Leu Phe Pro Gly
 290 295 300

Pro Ser Lys Pro Phe Trp Val Leu Val Val Val Gly Gly Val Leu Ala
 305 310 315 320

Cys Tyr Ser Leu Leu Val Thr Val Ala Phe Ile Ile Phe Trp Val Arg
 325 330 335

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

Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro Pro
 355 360 365

Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala
 370 375 380

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

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

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

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

Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly
 450 455 460

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

His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
 485

<210> 43

<211> 1401

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 43

```

gatatccagc tgaccagtc tccatcctct ttgagtgcct ccgtgggtga ccgcgtctct      60
ttcacttgcc aagccagcca agacatcaac aactttctga attggtacca gcagaaacca      120
ggcaaagcac caaagctcct catctacgac gcctccaacc tggaaaccgg ggtgccccagc      180

aggtttagcg ggagcggttc tggcacggat ttacgttca ccatctcctc tctgcagccc      240
gaggatatag ctacttatta ctgtcagcag tacgggaatc tgccatttac ttttgggggt      300
ggaactaagg tgaaatcaa aagggcggc gggggaagcg ggggcggggg ctcagtggc      360
ggagggagcc aggtgcaact ccagaaaagt ggcccaggat tggngaagcc cagcgagacc      420
ctttccctta cttgtaactg tagcggagc agcataagca gctactattg gtcttgatc      480
agacagccac caggaaagg gcttgaatgg attggctaca ttactattc cgggtccacc      540
aactacaacc catccctcaa gtcccgcgtg acaatttccg tcgacacaag caagaaccag      600

ttctccctga aacttagtag cgctactgct gcagatacag cagtgtacta ttgtgcagc      660
cttgtctact gtggcggcga ctgctacagt ggctttgatt actggggaca gggcacgctc      720
gtgacagtgt ccagcgtgc ggctatcgag gtaatgtatc cgccaccgta tctggacaac      780
gagaagtcta atgggacaat cattcacgtg aaggggaagc acctgtgtcc atccccctg      840
tttccgggtc ccagtaaac cttctgggtg cttgttgcg ttggcggggt gctggcctgc      900
tattccctgc tggtgaccgt cgcgtttatt atttctggg ttagatcaa aagaagccgc      960
ctgctccata gcgattacat gaatatgact ccacgccgcc ctggcccccac aaggaaacac      1020

taccagcctt acgaccacc tagagatttc gctgcctatc ggagcagggt gaagttttcc      1080
agatctgcag atgcaccagc gtatcagcag ggccagaacc aactgtataa cgagctcaac      1140
ctgggacgca ggaagagta tgacgttttg gacaagcga gaggacggga ccctgagatg      1200
ggtggcaaac caagacgaaa aaacccccag gaggtctct ataatgagct gcagaaggat      1260
aagatggctg aagcctattc tgaatagc atgaaaggag agcggagaag gggaaaagg      1320
cacgacggtt tgiaccagg actcagcact gctacgaagg atacttatga cgctctccac      1380
atgcaagccc tgccacctag g      1401

```

<210> 44

<211> 467

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 44

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Ser Phe Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile Asn Asn Phe

 20 25 30

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

 35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

 50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Asn Leu Pro Phe

 85 90 95

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

 100 105 110

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

 115 120 125

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

 130 135 140

Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile

145 150 155 160

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

 165 170 175

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

 180 185 190

Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val

 195 200 205

Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Ser Leu Val Tyr Cys
 210 215 220
 Gly Gly Asp Cys Tyr Ser Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 225 230 235 240

 Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Ile Glu Val Met Tyr Pro Pro Pro
 245 250 255
 Tyr Leu Asp Asn Glu Lys Ser Asn Gly Thr Ile Ile His Val Lys Gly
 260 265 270
 Lys His Leu Cys Pro Ser Pro Leu Phe Pro Gly Pro Ser Lys Pro Phe
 275 280 285
 Trp Val Leu Val Val Val Gly Gly Val Leu Ala Cys Tyr Ser Leu Leu
 290 295 300

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

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

 Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu
 435 440 445
 Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu

aaccaactgt ataacgagct caacctggga cgcaggaag agtatgacgt ttggacaag 1320
 cgcagaggac gggaccctga gatgggtggc aaaccaagac gaaaaaaccc ccaggagggt 1380
 ctctataatg agctgcagaa ggataagatg gctgaaccc attctgaaat aggcatgaaa 1440
 ggagagcgga gaaggggaaa agggcagcag ggtttgtacc agggactcag cactgctacg 1500
 aaggatactt atgacgctct ccacatgcaa gcctgcccac ctaggtaa 1548

<210> 46

<211> 515

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<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 Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu

20 25 30

Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Ser Phe Thr Cys Gln Ala Ser Gln

35 40 45

Asp Ile Asn Asn Phe Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala

50 55 60

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro

65 70 75 80

Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile

85 90 95

Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr

100 105 110

Gly Asn Leu Pro Phe Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

115 120 125

Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

130 135 140

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

145 150 155 160
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Tyr
 165 170 175
 Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
 180 185 190
 Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys

 195 200 205
 Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
 210 215 220
 Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val
 225 230 235 240
 Ser Leu Val Tyr Cys Gly Gly Asp Cys Tyr Ser Gly Phe Asp Tyr Trp
 245 250 255
 Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Leu Ser Asn

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

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

 385 390 395 400

Tyr Arg Ser Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr
 405 410 415
 Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg
 420 425 430
 Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met
 435 440 445
 Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu

450 455 460
 Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys
 465 470 475 480
 Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu
 485 490 495
 Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu
 500 505 510

Pro Pro Arg
 515

<210> 47

<211> 1482

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 47

gacattcaat tgaccagtc ccctagcagt ctctcagcaa gtgtgggaga taggggtgca 60
 ttcacctgtc aggttcaca ggacatcaac aacttctca attggtatca gcagaagcca 120
 gggaaggcac caaagctgct catatatgac gcttcaaacc ttgaaaccgg agtacctagc 180
 cgcttcagcg gaagcggatc agggactgac ttcactttta ccatctcttc actgcagccc 240
 gaagacatcg ccacatacta ctgccagcag tacggaaact tgccttttac atttgggggc 300

 ggcaccaaag tggagattaa gcgaggggga ggcggctcag gaggcggtgg ctccggaggc 360
 gggggttccc aggtccagct ccaggaatcc ggcccaggtc tggttaagcc cagtgaaact 420
 ttgtccctca cgigtactgt gagcgggtgt tcaatctcct catactattg gtcttgata 480
 cggcaacctc ctggaaaggg cctcgagtgg atcggctata tctactatag tggctccact 540

aattacaacc cticcctcaa gtccagagtc accatttccg tggacacatc taagaaccag 600
 ttcagtctga agttgtccag cgttacagcc gcagacacag ccgittatta ctgtgtgtct 660
 cttgtttact gcgggggaga ctgttatagc ggcttcgatt actggggcca gggcaccttg 720

gtcacagtct cticcgcggc cgccctctct aacagtatta tgtacttttc tcattttgta 780
 cccgtgttcc ttcccgctaa gccaaactact accccggccc cacggccgcc taccctgca 840
 cccacaatag ccagtcagcc tttgagcctg agacctgagg cttgtcggcc ggctgctggg 900
 ggtgcagtgc acacacaggg tcttgatttt gcttgcgaca tatacatctg ggcccctctg 960
 gccgggacct gtgggtgct gcttctgagc ttggtcatca cgctctattg caaccatcgc 1020
 aacagatcca aaagaagccg cctgctccat agcgattaca tgaatatgac tccacgccgc 1080
 cctggcccca caaggaaaca ctaccagcct tacgcaccac cttagagattt cgctgcctat 1140

cggagcaggg tgaagttttc cagatctgca gatgcaccag cgtatcagca gggccagaac 1200
 caactgtata acgagctcaa cctgggacgc agggaagagt atgacgtttt ggacaagcgc 1260
 agaggacggg accctgagat ggggtggcaaa ccaagacgaa aaaacccccca ggagggtctc 1320
 tataatgagc tgcagaagga taagatggct gaagcctatt ctgaaatagg catgaaagga 1380
 gagcggagaa ggggaaaagg gcacgacggt ttgtaccagg gactcagcac tgctacgaag 1440
 gatacttatg acgctctcca catgcaagcc ctgccaccta gg 1482

<210> 48

<211> 494

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 48

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Ser Phe Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile Asn Asn Phe

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50

55

60

cagcaccag gcaaaggctt ggagtggatt ggatacattc atcattcagg atctacacac 180
 tataatccat cccttaagtc ccgggtcacc attagcattg atacgtctaa gaatctgttc 240
 agtctcagge tgtcctccgt cactgctgcc gacacagccg tgtactactg cgctctcttg 300
 gtttactgcg gaggcgactg ttatagcggc tttgattatt gggggcaggg gaccctcgta 360

accgtgagct ct 372

<210> 50

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 50

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly

20 25 30

Gly Phe Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu

35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile His His Ser Gly Ser Thr His Tyr Asn Pro Ser

50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Ile Asp Thr Ser Lys Asn Leu Phe

65 70 75 80

Ser Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr

85 90 95

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

100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 51

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 51

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Gly Phe

1 5

<210> 52

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 52

His His Ser Gly Ser

1 5

<210> 53

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 53

Leu Val Tyr Cys Gly Gly Asp Cys Tyr Ser Gly Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 54

<211> 324

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 54

gatataccagc tcaactcaaag cccctctagt ctctctgcct cagtggggga tgggtcagt 60

tttacttgtc aagcttcaca ggatatcaac aacttcctta attggtatca gcagaagcca 120

ggaaaagcac ccaagctgct catctatgat gcctcaaatt tggagacggg tgttcccagt 180

cgattctctg ggcagggtc cgggaccgac tttagcttta cgatctctc tctgcagccc 240
 gaagacatcg ccacatacta ttgtcaacag tacggcaact tgcctttcac atttgggggc 300
 gggactaagg ttgaaatcaa gagg 324

<210> 55

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 55

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Ser Phe Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile Asn Asn Phe

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Asn Leu Pro Phe

85 90 95

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

100 105

<210> 56

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 56

Gln Ala Ser Gln Asp Ile Asn Asn Phe Leu Asn

1 5 10

<210> 57

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 57

Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr

1 5

<210> 58

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 58

Gln Gln Tyr Gly Asn Leu Pro Phe Thr

1 5

<210> 59

<211> 1446

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 59

atggcactcc ccgtaactgc tctgtctgtg ccgttggcat tgctcctgca cgccgcacgc 60

ccgcaggtac agctgcagga atctgggccc ggacttgca agccaagtca gacactttct 120

cttacatgta ccgtgagcgg cggaagtata agcagtggag gcttttactg gtcttggata 180

cggcagcacc caggcaaagg cttggagtgg attggatata ttcattcattc aggatctaca 240

cactataatc catcccctaa gteccgggtc accattagca ttgatagtc taagaatctg 300

ttcagtctca ggctgtcctc cgctactgct gccgacacag ccgtgtacta ctgcgcctcc 360

ttggtttact gcggaggcga ctgttatagc ggctttgatt attgggggca ggggacctc 420

gtaaccgtga gcctctggagg ggggtgggagc gggggaggag gttcaggggg gggcggctcc 480
 gatatccagc tactcaaac ccctctagt ctctctgct cagtggggga tcgggtcagt 540
 ttacttgtc aagcttcaca ggatatcaac aacttcctta attggtatca gcagaagcca 600
 ggaaaagcac ccaagctgct catctatgat gcctcaaatt tggagacggg tgttcccagt 660
 cgattctctg ggtcagggtc cgggaccgac ttacgttta cgatctctc tctgcagccc 720

gaagacatcg ccacatacta ttgtcaacag tacggcaact tgcctttcac atttgggggc 780
 gggactaagg ttgaaatcaa gagggccgct gactggaca atgagaagtc caacggcacc 840
 atcatccacg tgaagggcaa gcacctgtgc cctagtctc tgttcccagg cccatccaaa 900
 cctttttggg ttcttgtgt ggtcgggggg gtgctggcct gctattctct gctggtcacg 960
 gtggccttca taattttctg ggtagatcc aaaagaagcc gcctgctcca tagcgattac 1020
 atgaatatga ctccacgccc ccttggcccc acaaggaac actaccagcc ttacgcacca 1080
 cctagagatt tcgctgccta tcggagcagg gtgaagtttt ccagatctgc agatgcacca 1140

gcgtatcagc agggccagaa ccaactgtat aacgagctca acctgggacg cagggaagag 1200
 tatgacgttt tggacaagcg cagaggacgg gacctgaga tgggtggcaa accaagacga 1260
 aaaaaccccc aggagggtct ctataatgag ctgcagaagg ataagatggc tgaagcctat 1320
 tctgaaatag gcatgaaagg agagcggaga aggggaaaag ggcacgacgg tttgtaccag 1380
 ggactcagca ctgtacgaa ggatacttat gacgctctcc acatgcaagc cctgccacct 1440
 aggtaa 1446

<210> 60

<211> 481

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 60

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

caggtacagc tgcaggaatc tgggcccgga cttgtcaagc caagtcagac actttctctt 60

acatgtaccg tgagcggcgg aagtataagc agtggaggct tttactggtc ttggatacgg 120

cagcaccag gcaaaggctt ggagtggatt ggatacattc atcattcagg atctacacac 180

tataatccat cccttaagtc ccgggtcacc attagcattg atacgtctaa gaatctgttc 240

agtctcagge tgtcctccgt cactgctgcc gacacagccg tgtactactg cgctctcttg 300

gtttactgcg gaggcgactg ttatagcggc tttgattatt gggggcaggg gaccctcgta 360

accgtgagct ctggaggggg tgggagcggg ggaggaggtt cagggggggg cgctccgat 420

atccagctca ctcaaagccc ctctagtctc tctgcctcag tgggggatcg ggtcagtttt 480

acttgtcaag cttcacagga tatcaacaac ttccttaatt ggtatcagca gaagccagga 540

aaagcaccca agctgctcat ctatgatgcc tcaaatttgg agacgggtgt tcccagtcga 600

ttctctgggt cagggtccgg gaccgacttt acgtttacga tctctctct gcagcccga 660

gacatcgcca calactattg tcaacagtac ggcaacttgc ctttcacatt tgggggcggg 720

actaaggttg aaatcaagag ggccgctgca ctggacaatg agaagtcaa cggcaccatc 780

atccagctga agggcaagca cctgtgccct agtctctctgt tcccaggccc atccaaacct 840

ttttgggttc ttgttgggt cgggggggtg ctggcctgct attctctgct ggtcacggtg 900

gccttcataa ttttctgggt tagatccaaa agaagccgcc tgctccatag cgattacatg 960

aatatgactc cacgccgcc tggccccaca aggaaacact accagcctta cgcaccacct 1020

agagatttcg ctgcctatcg gacgagggtg aagttttcca gatctgcaga tgcaccagcg 1080

tatcagcagg gccagaacca actgtataac gagctcaacc tgggacgcag ggaagagtat 1140

gacgttttgg acaagcgcag aggacgggac cctgagatgg gtggcaaacc aagacgaaaa 1200

aacccccagg aggtctctta taatgagctg cagaaggata agatggctga agcctattct 1260

gaaataggca tgaaggaga gcggagaagg gaaaaagggc acgacggttt gtaccagga 1320

ctcagcactg ctacgaagga tacttatgac gctctccaca tgcaagccct gccacctagg 1380

<210> 62

<211> 460

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 62

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

1 5 10 15
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
 20 25 30
 Gly Phe Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
 35 40 45
 Trp Ile Gly Tyr Ile His His Ser Gly Ser Thr His Tyr Asn Pro Ser
 50 55 60
 Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Ile Asp Thr Ser Lys Asn Leu Phe
 65 70 75 80
 Ser Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
 85 90 95
 Cys Ala Ser Leu Val Tyr Cys Gly Gly Asp Cys Tyr Ser Gly Phe Asp
 100 105 110
 Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
 115 120 125
 Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Leu Thr
 130 135 140
 Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Ser Phe
 145 150 155 160
 Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile Asn Asn Phe Leu Asn Trp Tyr Gln
 165 170 175
 Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asn
 180 185 190
 Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
 195 200 205
 Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr
 210 215 220
 Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Asn Leu Pro Phe Thr Phe Gly Gly Gly
 225 230 235 240
 Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Ala Ala Ala Leu Asp Asn Glu Lys Ser
 245 250 255

Asn Gly Thr Ile Ile His Val Lys Gly Lys His Leu Cys Pro Ser Pro
 260 265 270
 Leu Phe Pro Gly Pro Ser Lys Pro Phe Trp Val Leu Val Val Val Gly
 275 280 285
 Gly Val Leu Ala Cys Tyr Ser Leu Leu Val Thr Val Ala Phe Ile Ile
 290 295 300
 Phe Trp Val Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu His Ser Asp Tyr Met
 305 310 315 320
 Asn Met Thr Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro
 325 330 335
 Tyr Ala Pro Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser Arg Val Lys Phe
 340 345 350
 Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu
 355 360 365
 Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp
 370 375 380
 Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys
 385 390 395 400
 Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala
 405 410 415
 Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys
 420 425 430
 Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr
 435 440 445
 Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
 450 455 460
 <210> 63
 <211> 1473
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide

<400> 63

atggcactcc ccgtaactgc tctgctgctg ccgttggcat tgctcctgca cgccgcacgc 60

ccgcagggtgc agctgcagga aagcggtecg ggacttgtca agccgtccca aacgtgagt 120

ctgacgtgta ctgtctctgg tggctctatt tcttccgggg gcttttattg gtcttggatc 180

agacaacacc ctggcaaagg gctggagtgg ataggtata ttaccactc tgggtccact 240

cactacaacc catcattgaa atccagagtg actatctcaa tcgacacatc caagaacctt 300

ttcagcctga ggttgtcatc agttaccgcc gctgacaccg cgggtgatta ttgcgcctct 360

ctcgtgtact gcggtggcga ttgttatagt ggctttgact actgggggca ggggacattg 420

gttaccgttt caagtggagg cggtgggtct ggcgggggcg gtagcggagg tggggggagc 480

gacatacagc ttacgcagag cccctccagc ctttcagcct ccgtggggga tagggtgtcc 540

tttacctgcc agcttccca ggacataaac aacttctca attggtatca gcaaaagccc 600

gggaaagcac caagctgct catctacgat gccagcaacc tggaaacgg agtgccgtct 660

cgcttctctg gaagtggcag tgggaccgat ttactttta caatctcaag ttgcagcca 720

gaagacattg caacatacta ctgtcaacag tacggcaatc tcccctttac atttgggggg 780

ggaactaaag tggagattaa gcgcctgca gccattgaag ttatgtatcc gccccgtat 840

ctggataacg agaaatctaa tggtaaccata atacatgtga aggggaagca cctctgtcca 900

tcaccctgt tccccgccc ttcaaacct tcttgggtac tcgttgtcgt ggggtggagt 960

ctggcctgct atagtctgct ggtgaccgtg gcgtttatca tcttctgggt aagatccaaa 1020

agaagccgcc tgetccatag cgattacatg aatatgactc cacgccgcc tggccccaca 1080

aggaaacact accagcctta cgcaccacct agagatttcg ctgcctatcg gagcagggtg 1140

aagttttcca gatctgcaga tgcaccagcg taccagcagg gccagaacca actgtataac 1200

gagctcaacc tgggacgcag ggaagagtat gacgttttgg acaagcgcag aggacgggac 1260

cctgagatgg gtggcaaac aagacgaaa aacccccagg agggctctta taatgagctg 1320

cagaaggata agatggctga agcctattct gaaataggca tgaaaggaga gcggagaagg 1380

ggaaaagggc acgacggttt gtaccagga ctcagcactg ctacgaagga tacttatgac 1440

gctctccaca tgcaagcct gccacntag taa 1473

<210> 64

<211> 490

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 64

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

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

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

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

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

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

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

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ser Leu Val Tyr Cys Gly Gly Asp Cys
 115 120 125

Tyr Ser Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
 130 135 140

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 145 150 155 160

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

Asp Arg Val Ser Phe Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile Asn Asn Phe
 180 185 190

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 195 200 205

Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 210 215 220

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

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

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

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

 Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg
 405 410 415
 Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro
 420 425 430
 Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala
 435 440 445
 Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His
 450 455 460

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

Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg

485 490

<210> 65

<211> 1407

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 65

caggtgcagc tgcaggaaag cggtcggga cttgtcaagc cgtcccaaac gctgagtctg 60
 acgtgtactg tctctggtgg ctctatttct tccgggggct tttattggtc ttggatcaga 120

 caacacctg gcaaaggct ggagtggata gggtatattc accactctgg gtccactcac 180
 tacaacccat cattgaaatc cagagtgact atctcaatcg acacatcaa gaacctttc 240
 agcctgaggt tgtcatcagt taccgccgt gacaccgagg tgtattattg cgcctctctc 300
 gtgtactgcg gtggcgattg ttatagtggc tttgactact gggggcaggg gacattggtt 360
 accgtttcaa gtggaggcgg tgggtctggc gggggcggta gcggaggtgg ggggagcgac 420
 atacagctta cgcagagccc ctccagcctt tcagcctcgg tgggggatag ggtgtccttt 480
 acctgccagg ctcccagga cataaacaac ttctcaatt ggtatcagca aaagccggg 540

 aaagcaccaa agctgctcat ctacgatgcc agcaacctgg aaaccggagt gccgtctcgc 600
 ttctctggaa gtggcagtg gaccgatttc acttttacia tctcaagttt gcagccagaa 660
 gacattgcaa catactactg tcaacagtac ggcaatctcc cctttacatt tgggggggga 720
 actaaagtgg agattaagcg cgctgcagcc attgaagtta tgtatccgcc cccgtatctg 780
 gataacgaga aatctaattg taccataata catgtgaagg ggaagcacct ctgtccatca 840
 ccgtgttcc cggcccttc aaaacctttc tgggtactcg ttgtcgtggg tggagtctg 900
 gcctgtata gtctgctggt gaccgtggcg tttatcatct tctgggtaag atccaaaaga 960

 agcccctgc tccatagcga ttacatgaat atgactccac gccgccctgg cccacaagg 1020
 aaactactacc agccttacgc accacctaga gatttcgctg cctatcggag cagggtgaag 1080
 tttccagat ctgcagatgc accagcgtat cagcagggcc agaaccaact gtataacgag 1140
 ctcaacctgg gacgcagga agagtatgac gttttggaca agcgcagagg acgggacct 1200
 gagatgggtg gcaaaccaag acgaaaaaac ccccaggagg gtctctataa tgagctgcag 1260
 aaggataaga tggtgaagc ctattctgaa ataggcatga aaggagagcg gagaagggga 1320

aaagggcacg acggtttgta ccagggactic agcactgcta cgaaggatac ttatgacgct 1380

ctccacatgc aagccctgcc acctagg 1407

<210> 66

<211> 469

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 66

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly

20 25 30

Gly Phe Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu

35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile His His Ser Gly Ser Thr His Tyr Asn Pro Ser

50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Ile Asp Thr Ser Lys Asn Leu Phe

65 70 75 80

Ser Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr

85 90 95

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

100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly

115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Leu Thr

130 135 140

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

145 150 155 160

Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile Asn Asn Phe Leu Asn Trp Tyr Gln

165 170 175

Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asn
 180 185 190
 Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
 195 200 205
 Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr
 210 215 220
 Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Asn Leu Pro Phe Thr Phe Gly Gly Gly
 225 230 235 240
 Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Ala Ala Ala Ile Glu Val Met Tyr Pro
 245 250 255
 Pro Pro Tyr Leu Asp Asn Glu Lys Ser Asn Gly Thr Ile Ile His Val
 260 265 270
 Lys Gly Lys His Leu Cys Pro Ser Pro Leu Phe Pro Gly Pro Ser Lys
 275 280 285
 Pro Phe Trp Val Leu Val Val Val Gly Gly Val Leu Ala Cys Tyr Ser
 290 295 300
 Leu Leu Val Thr Val Ala Phe Ile Ile Phe Trp Val Arg Ser Lys Arg
 305 310 315 320
 Ser Arg Leu Leu His Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr Pro Arg Arg Pro
 325 330 335
 Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro Pro Arg Asp Phe
 340 345 350
 Ala Ala Tyr Arg Ser Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro
 355 360 365
 Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly
 370 375 380
 Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro
 385 390 395 400
 Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr
 405 410 415
 Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly

aaccatcgga atagatccaa aagaagccgc ctgctccata gcgattacat gaatatgact 1140
 ccacgccgcc ctggccccac aaggaaacac taccagcctt acgcaccacc tagagatttc 1200
 gctgcctatc ggagcagggt gaagttttcc agatctgcag atgcaccagc gtatcagcag 1260

ggccagaacc aactgtataa cgagctcaac ctgggacgca gggaagagta tgacgttttg 1320
 gacaagcgca gaggacggga ccctgagatg ggtggcaaac caagacgaaa aaacccccag 1380
 gaggtctctt ataatgagct gcagaaggat aagatggctg aagcctattc tgaatataggc 1440
 atgaaaggag agcggagaag gggaaaaggg cagcagcgtt tgtaccaggg actcagcact 1500
 gctacgaagg atacttatga cgctctccac atgcaagccc tgccacctag gtaa 1554

<210> 68

<211> 517

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 68

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ser Ile Ser Ser Gly Gly Phe Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro

50 55 60

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile His His Ser Gly Ser Thr

65 70 75 80

His Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Ile Asp Thr

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 195 200 205
 Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 210 215 220
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 225 230 235 240
 Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Asn Leu Pro Phe
 245 250 255

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

 Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp
 325 330 335
 Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu
 340 345 350
 Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Asn His Arg Asn Arg Ser Lys Arg
 355 360 365
 Ser Arg Leu Leu His Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr Pro Arg Arg Pro

370

375

380

Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro Pro Arg Asp Phe

385 390 395 400

Ala Ala Tyr Arg Ser Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro

405 410 415

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

420 425 430

Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro

435 440 445

Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr

450 455 460

Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly

465 470 475 480

Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln

485 490 495

Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln

500 505 510

Ala Leu Pro Pro Arg

515

<210> 69

<211> 1488

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 69

caggtgcagt tgcaggaaag cgggctggc cttgtgaaac caagccagac actgagcctg 60

acatgcactg tgiccggcgg gtccatatct tccgggggtt tttattggtc ctggatacgc 120

cagcatcccg gaaaggact tgaatggatt ggatatatcc accattccgg aagcaccac 180

tacaatcaa gccttaaact cggggtgaca atctccatcg acacctcaa gaatcttttt 240

tcctcgcggt tgicttcagt aactccgcc gataccgctg tgtactactg tgccagcctc 300

gtctattgcg gcgagattg ttattctggg ttcgattatt ggggtcaagg cacactggta 360
 actgtcagca gcgaggcgg cggttccggg ggcgggggca gtggaggggg cggatctgac 420
 attcagctta cgcagtcccc atcttcactt agcggcagcg ttggcgatcg ggtcagcttc 480
 acgtgtcaag caagtcagga tatcaacaac tttcttaact ggtaccagca gaagccaggc 540
 aaggcaccca agttgctgat ttacgatgct tctaacctcg agacgggagt gcctagccgc 600
 ttctccggga gcggcagcgg cacagacttt acctttacga tttccagtct gcagccagag 660
 gatatagcaa cttattactg tcagcagtat ggcaacctcc cttttacctt cgggtggtggc 720

acaaaggtcg agattaaaag agccgcagcg ttgtccaact ccataatgta tttttctcat 780
 tttgtgcccc tctttctgcc tgccaaacct accaccacc ccgccccag accacctact 840
 ccagccccca ccatgcctc ccagccctc agcctgaggc cagaggcttg tcgccctgct 900
 gcggggggcg ctgtccatac cagaggactc gacttcgctt gcgatattta tatatgggcc 960
 ccctcgccg gcacctgagg agtcttgctc ctgagccttg tgatcacgct ttattgtaac 1020
 catcggaata gatccaaaag aagccgctg ctccatagcg attacatgaa tatgactcca 1080
 cgccgacctg gcccacaag gaaacactac cagccttacg caccacctag agatttcgct 1140

gcctatcgga gcagggtgaa gttttccaga tctgcagatg caccagcgta tcagcagggc 1200
 cagaaccaac tgtataacga gctcaacctg ggacgcaggg aagagtatga cgttttggac 1260
 aagcgagag gacgggacct tgagatgggt ggcaaaccaa gacgaaaaaa cccccaggag 1320
 ggtctctata atgagctgca gaaggataag atggctgaag cctattctga aataggcatg 1380
 aaaggagagc ggagaagggg aaaagggcac gacggtttgt accagggact cagcactgct 1440
 acgaaggata cttatgacgc tctccacatg caagccctgc cacctagg 1488

<210> 70

<211> 496

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 70

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
 1 5 10 15
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
 20 25 30
 Gly Phe Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu

Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala
 290 295 300

Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala

305 310 315 320

Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr
 325 330 335

Leu Tyr Cys Asn His Arg Asn Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu His
 340 345 350

Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys
 355 360 365

His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser

370 375 380

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

Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr
 405 410 415

Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys
 420 425 430

Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys

435 440 445

Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg
 450 455 460

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

Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
 485 490 495

<210> 71

<211> 363

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 71

caggtccaac tggatgcagtc cggagccgaa gtcaagaaac caggtgcctc cgtaaagtg 60
 agttgcaaag tccttgata cactctgacc gagctctcta tgactgggt cggcaggcc 120
 cccggcaagg gattggaatg gatggcgagg ttcgatctg aggacggaga gactatctac 180
 gctcaaaaat tccagggacg agtgactgtg accgaagaca ctagtaccga cactgcctac 240
 atggaacttt cctctctgcg atcagaagat accgcagtgt actactgtgc tactgaatct 300
 aggggcattg gatggccta cttcgattac tggggtcagg gaactctggt gactgtctcc 360

agc 363

<210> 72

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 72

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Glu Leu
 20 25 30
 Ser Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Gly Phe Asp Pro Glu Asp Gly Glu Thr Ile Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Val Thr Glu Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Thr Glu Ser Arg Gly Ile Gly Trp Pro Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly
 100 105 110
 Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 73

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 73

Gly Tyr Thr Leu Thr Glu Leu

1 5

<210> 74

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 74

Asp Pro Glu Asp Gly Glu

1 5

<210> 75

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 75

Glu Ser Arg Gly Ile Gly Trp Pro Tyr Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 76

<211> 324

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 76

gatattcaga tgactcaatc tccttcttct ctgtccgctt ccgtgggcga tagagtgacc 60
 attacttgta gggcgtccca gtcaatctcc agttatttga attggtatca gcagaagccc 120

 gggaaagcac ctaactgttt gatcagcggg gcttctagcc tgaagagtgg ggtaccttca 180
 cggttcagcg gaagcggaag cggaaccgat ttaccctga ctatcagcag cctgccacct 240
 gaggactttg caacttacta ctgccaacag tcatacagca ctccgatcac tttcggccag 300
 ggcacccggc tcgaaatcaa gcgc 324

<210> 77

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 77

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

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

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

<210> 78

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 78

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn

1 5 10

<210> 79

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 79

Gly Ala Ser Ser Leu Lys Ser

1 5

<210> 80

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 80

Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Ile Thr

1 5

<210> 81

<211> 1437

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 81

atggcactcc ccgtaactgc tctgctgctg ccgttggcat tgctcctgca cgccgcacgc 60
 ccgcaggctcc aactggtgca gtccggagcc gaagtcaaga aaccagggtgc ctccgttaaa 120
 gtgagttgca aagtctctgg atacactctg accgagctct ctatgcactg ggtccggcag 180
 gcccccggca agggattgga atggatgggc gggttcgata ctgaggacgg agagactatc 240

tacgctcaaa aattccaggg acgagtgact gtgaccgaag aactagtagc cgacactgcc 300
 tacatggaac tttcctctct gcgatcagaa gataccgcag tgtactactg tgctactgaa 360
 tctaggggca ttggatggcc ctacttcgat tactggggtc agggaactct ggtgactgtc 420

tccagcgggtg gaggtggcag cgggtggcgc ggaagcgggg ggggcggctc tgatattcag 480
 atgactcaat ctcttctctc tctgtccgct tccgtgggcg atagagtgc cattacttgt 540
 agggcgtccc agtcaatctc cagttatttg aattggatc agcagaagcc cgggaaagca 600
 cctaagctgt tgatcagcgg ggcttctagc ctgaagagtg gggtaccttc acggttcagc 660
 ggaagcggaa gcggaaccga ttccacctg actatcagca gcctgccacc tgaggacttt 720
 gcaacttact actgccaaca gtcatacagc actccgatca ctttcggcca gggcacccgg 780
 ctcgaaatca agcgcgctgc tgctttggac aatgagaagt caaacggcac catcatacat 840

gttaaaggta aacatctgtg tccctccccg ctgttccccg gcccttccaa accgttctgg 900
 gttctgggtg tggcggagg cgtactcgct tgctatagtc tgctggaac tgcgccttc 960
 atcatctttt gggtagatc caaaagaagc cgctgtctcc atagcgatta catgaatatg 1020
 actccacgcc gccctggccc cacaaggaaa cactaccagc cttacgcacc acctagagat 1080
 ttcgctgcct atcggagcag ggtgaagttt tccagatctg cagatgcacc agcgtatcag 1140
 cagggccaga accaactgta taacagctc aacctgggac gcaggaaga gtatgacgtt 1200
 ttggacaagc gcagaggacg ggacctgag atgggtggca aaccaagacg aaaaaacccc 1260

caggagggtc tctataatga gctgcagaag gataagatgg ctgaagccta ttctgaata 1320
 ggcatgaaag gagagcggag aaggggaaaa gggcacgacg gtttgtacca gggactcagc 1380
 actgctacga aggatactta tgacgctctc cacatgcaag ccctgccacc taggtaa 1437

<210> 82

<211> 478

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 82

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

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

20 25 30

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

 Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Val Thr Glu Asp Thr Ser
 85 90 95
 Thr Asp Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr
 100 105 110
 Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr Glu Ser Arg Gly Ile Gly Trp Pro Tyr
 115 120 125
 Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly
 130 135 140

 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln
 145 150 155 160
 Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val
 165 170 175
 Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp
 180 185 190
 Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Ser Gly Ala
 195 200 205

 Ser Ser Leu Lys Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
 210 215 220
 Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Pro Pro Glu Asp Phe
 225 230 235 240
 Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Ile Thr Phe Gly
 245 250 255
 Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Arg 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> 83
 <211> 1371
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide
 <400> 83

caggtccaac tggatcagtc cggagccgaa gtcaagaaac caggtgcctc cgttaaagtg 60
 agttgcгааг tctctggata cactctgacc gagctctcta tgcactgggt cggcaggcc 120
 cccggcaagg gattggaatg gatggcgagg ttcgatcctg aggacggaga gactatctac 180
 gctcaaaaat tccagggacg agtgactgtg accgaagaca ctagtaccga cactgcctac 240

atggaacttt cctctctgcg atcagaagat accgcagtgt actactgtgc tactgaatct 300
 aggggcattg gatggcccta ctctgattac tggggtcagg gaactctggt gactgtctcc 360
 agcggatggag gtggcagcgg tggatggcggg agcggggggg gcggtctga tattcagatg 420
 actcaatctc ctctctctct gtccgcttcc gtggcgata gactgacat tactttagg 480
 gcgtcccagt caatctccag ttatttgaat tggtatcagc agaagcccgg gaaagcacct 540
 aagctgttga tcagcggggc ttctagcctg aagagtgggg taccttcacg gttcagcggg 600
 agcgggaagcg gaaccgattt caccctgact atcagcagcc tgccacctga ggactttgca 660

acttactact gccaacagtc atacagcact ccgatcactt tcggccaggg cacccggctc 720
 gaaatcaagc gcgctgctgc tttggacaat gagaagtcaa acggcaccat catacatggt 780
 aaaggtaaac atctgtgtcc ctccccgtg tccccggcc cttccaaacc gttctgggtt 840
 ctggtggtgg tcggaggcgt actcgttgc tatagtctgc tggtaactgt cgccttcac 900
 atcttttggg tgagatcaa aagaagccgc ctgctccata gcgattacat gaatatgact 960
 ccacgccgc ctggcccac aaggaaacac taccagcctt acgcaccacc tagagatttc 1020
 gctgcctatc ggagcagggt gaagtttcc agatctgcag atgcaccagc gtatcagcag 1080

ggccagaacc aactgtataa cgagctcaac ctgggacgca gggaagagta tgacgttttg 1140
 gacaagcgca gaggacggga ccctgagatg ggtggcaaac caagacgaaa aaacccccag 1200
 gaggtctct ataatgagct gcagaagat aagatggctg aagcctattc tgaaatagc 1260
 atgaaaggag agcggagaag gggaaaagg cagcaggtt tgtaccaggg actcagcact 1320
 gctacgaagg atacttatga cgctctccac atgcaagccc tgccacctag g 1371

<210> 84

<211> 457

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 84

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

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

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

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

 Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
 195 200 205
 Leu Thr Ile Ser Ser Leu Pro Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
 210 215 220
 Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu
 225 230 235 240
 Glu Ile Lys Arg Ala Ala Ala Leu Asp Asn Glu Lys Ser Asn Gly Thr
 245 250 255

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

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

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

Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
 450 455

<210> 85

<211> 1464

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide

<400> 85

atggcactcc ccgtaactgc tctgctgctg ccgttggcat tgctcctgca cgccgcacgc	60
ccgcaggtgc agcttgtgca gagcggggcc gaggtgaaga agcccggggc cagcgtcaaa	120
gtgtcctgta aggtcagcgg ttacacccctc accgagctga gcatgcaactg ggtacggcag	180
gctcccggca aaggtcttga gtggatgggt ggatttgatc cagaagatgg agagactatc	240
tacgcccaga agttccaggg ccgggtcacc gtaacagaag acacctcaac tgacaccgct	300
tacatggagc tgagttcact gcggtccgag gacacggccg tgtattattg tgccaccgag	360
agcccgggaa tcggatggcc ttacttcgac tactggggac aggggtacact tgttacagta	420
tcatccgggg gtggcggctc tgggtggggc ggctccggag ggggtggatc agatatcaa	480
atgactcaaa gtccaagttc cctgtctgcc tcagtcggag atagagtcac cataacctgc	540
agggcaagtc agtccatctc ctctctatctg aactggfacc aacagaaacc tggaaaggcg	600
cctaagctcc tgatctccgg agcctcatct ttgaaatccg gtgtcccatc tcgcttcagt	660
ggctctggaa gcggtacaga ttttactttg accattagca gcctcccacc ggaagacttt	720
gtacatatatt actgccagca gtcttactca accccaatca ccttcgggca aggcaccaga	780
ctcgaataaa aaagagcagc tgctatcgag gttatgtacc caccgccgta cttggataac	840
gaaaaaagca atgggacat cattcatgtg aagggtaaagc acctttgcc tagccactg	900
tttctggcc cgagtaaacc cttttgggta cttgtggtcg tcggcggcgt gctggcctgc	960
tactactcc tggttaccgt cgcattcatc atcttttggg tgagatcaa aagaagccgc	1020
ctgctccata gcgattacat gaatatgact ccacgccgcc ctggcccccac aaggaaacac	1080
taccagcctt acgcaccacc tagagatttc gctgcctatc ggagcagggt gaagttttcc	1140
agatctgcag atgcaccagc gtatcagcag ggccagaacc aactgtataa cgagctcaac	1200
ctgggacgca gggaaagagta tgacgttttg gacaagcgca gaggacggga cctgagatg	1260
ggtggcaaac caagacgaaa aaacccccag gaggtctctc ataatgagct gcagaaggat	1320
aagatggctg aagcctattc tgaatatagc atgaaaggag agcggagaag gggaaaagg	1380
cacgacggtt tgtaccaggg actcagcaact gctacgaagg atacttatga cgctctccac	1440
atgcaagccc tgccacctag gtaa	1464

<210> 86

<211> 487

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 86

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

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

 20 25 30

Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr

 35 40 45

Thr Leu Thr Glu Leu Ser Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys

 50 55 60

Gly Leu Glu Trp Met Gly Gly Phe Asp Pro Glu Asp Gly Glu Thr Ile

65 70 75 80

Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Val Thr Glu Asp Thr Ser

 85 90 95

Thr Asp Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr

 100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr Glu Ser Arg Gly Ile Gly Trp Pro Tyr

 115 120 125

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly

 130 135 140

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln

145 150 155 160

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

 165 170 175

Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp

 180 185 190

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Ser Gly Ala

 195 200 205

Ser Ser Leu Lys Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser

 210 215 220

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

Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg

485

<210> 87

<211> 1398

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 87

```

caggtgcagc ttgtgcagag cggggccgag gtgaagaagc cggggccag cgtcaaagtg      60
tcctgtaagg tcagcggtta caccctcacc gagctgagca tgcactgggt acggcaggct      120
cccggcaaag gtcttgagtg gatgggtgga tttgatccag aagatggaga gactatctac      180
gcccagaagt tccagggccg ggtcaccgta acagaagaca cctcaactga caccgcttac      240
atggagctga gttcactcgc gtccgaggac acggccgtgt attattgtgc caccgagagc      300
cgcggaatcg gatggcctta cttcgactac tggggacagg gtacacttgt tacagiatca      360

tccgggggtg gcggtctctgg tggggcggc tccggagggg gtggatcaga tatccaatg      420
actcaaagtc caagttccct gtctgcctca gtcggagata gagtacat aacctgcagg      480
gcaagtcagt ccatctctc ctatctgaac tggtaaccaac agaaacctgg aaaggcct      540
aagctcctga tctccggagc ctcatctttg aaatccggtg tcccatctcg cttcagtggc      600
tctggaagcg gtacagattt tactttgacc attagcagcc tcccaccgga agactttgct      660
acatattact gccagcagtc ttactcaacc ccaatcacct tcgggcaagg caccagactc      720
gaaataaaaa gagcagctgc tatcgaggtt atgtaccac cgccgtactt ggataacgaa      780

aaaagcaatg ggaccatcat tcatgtgaag ggtaagcacc tttgccctag cccactgttt      840
cctggcccga gtaaaccctt ttgggtactt gtggtcgtcg gcggcgtgct ggctgctac      900
tcaactcctgg ttaccgtcgc attcatcctc ttttgggtga gatccaaaag aagccgctg      960
ctccatagcg attacatgaa tatgactcca cgccgcctg gccccacaag gaaactac      1020
cagccttacg caccacctag agatttcgct gcctatcgga gcagggtgaa gttttccaga      1080
tctgcagatg caccagcgtc tcagcagggc cagaaccaac tgtataacga gctcaacctg      1140
ggacgcaggg aagagtatga cgttttggac aagcgcagag gacgggaccc tgagatgggt      1200

ggcaaaccaa gacgaaaaaa cccccaggag ggtctctata atgagctgca gaaggataag      1260
atggctgaag cctattctga aatagcctg aaaggagagc ggagaagggg aaaaggcac      1320

```

gacggtttgt accagggact cagcactgct acgaaggata cttatgacgc tctccacatg 1380
 caagccctgc cacctagg 1398

<210> 88
 <211> 466
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide
 <400> 88

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

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

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

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

180 185 190
 Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr

195 200 205
 Leu Thr Ile Ser Ser Leu Pro Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys

210 215 220
 Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu
 225 230 235 240

Glu Ile Lys Arg Ala Ala Ala Ile Glu Val Met Tyr Pro Pro Pro Tyr
 245 250 255
 Leu Asp Asn Glu Lys Ser Asn Gly Thr Ile Ile His Val Lys Gly Lys

260 265 270
 His Leu Cys Pro Ser Pro Leu Phe Pro Gly Pro Ser Lys Pro Phe Trp

275 280 285
 Val Leu Val Val Val Gly Gly Val Leu Ala Cys Tyr Ser Leu Leu Val
 290 295 300

Thr Val Ala Phe Ile Ile Phe Trp Val Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu
 305 310 315 320
 Leu His Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr

325 330 335
 Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr

340 345 350
 Arg Ser Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln
 355 360 365

Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu
 370 375 380
 Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly

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

405 410 415
 Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly
 420 425 430

Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser
 435 440 445
 Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro

450 455 460
 Pro Arg

465

<210> 89

<211> 1545

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 89

```

atggcactcc ccgtaactgc tctgctgctg ccgttggcat tgctcctgca cgccgcacgc      60
ccgcaggatgc agttgggtgca aagcggcgca gaagttaaga aacctggggc gtcagttaag    120
gtgtcttgca aagtatctgg ctataccctc actgagctgt ccatgcattg ggtaaggcag      180
gctcctggaa aggggctcga atggatggga ggatttgacc ctgaagacgg agagaccatc     240

tacgcccaga aattccaggg tagagtaaca gtgactgagg aactagcac tgacacagcg      300
tacatggagc tgagttctct gagaagtgag gacacagccg tttactactg cgctaccgag      360
tccagaggta ttggctggcc atacttcgac tattggggtc agggcaccct ggttacagtg      420
agttcaggag gcgggggctc tggggggggc ggttccggag gggggggctc agatatacag     480
atgacgcaga gtccatcaag tctctcagcc agcgtgggag atcgcgtgac tattacttgc     540
cgcgccagcc agagtattag ctctctctct aattggtacc agcaaaagcc cgggaaggcc     600
cctaagcttc tgatttctgg cgcctcctct ttgaagtcag gtgtgccaag cagatttagc     660

gggtctggaa gtggcactga ctttacactt actatctcca gcctgcccc agaggatddd      720
gccacatatt actgtcagca aagctactct actccaatca ctttcggcca gggcacaaga      780
ttggagatta agagggtctg cgcactttca aattccatca tgtatttcag ccattttgtg      840
ctgtttttc ttcgggceaa acctacaacc actccccccc cagceccacc tactcccgcc      900
cctaccattg cctcccagcc tctgtctctt agacctgagg cttgtagacc tgctgccggc      960
ggagccgtgc aactcgcgg tctggacttc gcctgcgaca tctatatctg ggcccctctg     1020
gccggcacct gcggcgttct ctttctctca ctcgtaatca cactctattg caatcacagg     1080
    
```

aacagatcca aaagaagccg cctgctccat agcgattaca tgaatatgac tccacgccgc 1140
 cctggcccca caagaaaca ctaccagcct tacgcaccac ctagagattt cgtgcctat 1200
 cggagcaggg tgaagttttc cagatctgca gatgcaccag cgtatcagca gggccagaac 1260
 caactgtata acgagctcaa cctgggacgc agggaagagt atgacgtttt ggacaagcgc 1320
 agaggacggg accctgagat ggggtggcaaa ccaagacgaa aaaaccccca ggagggtctc 1380
 tataatgagc tgcagaagga taagatggct gaagcctatt ctgaaatagg catgaaagga 1440
 gagcggagaa ggggaaaagg gcacgacggt ttgtaccagg gactcagcac tgctacgaag 1500

gatacttatg acgctctcca catgcaagcc ctgccaccta ggtaa 1545

<210> 90

<211> 514

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 90

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

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

20 25 30

Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr

35 40 45

Thr Leu Thr Glu Leu Ser Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys

50 55 60

Gly Leu Glu Trp Met Gly Gly Phe Asp Pro Glu Asp Gly Glu Thr Ile

65 70 75 80

Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Val Thr Glu Asp Thr Ser

85 90 95

Thr Asp Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr

100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr Glu Ser Arg Gly Ile Gly Trp Pro Tyr

115 120 125

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly

130 135 140
 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln
 145 150 155 160
 Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val

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

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

 290 295 300
 Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly
 305 310 315 320
 Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile
 325 330 335
 Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val
 340 345 350
 Ile Thr Leu Tyr Cys Asn His Arg Asn Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu

 355 360 365
 Leu His Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr
 370 375 380

Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr
 385 390 395 400
 Arg Ser Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln
 405 410 415
 Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu
 420 425 430
 Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly
 435 440 445
 Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu
 450 455 460
 Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly
 465 470 475 480
 Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser
 485 490 495
 Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro
 500 505 510
 Pro Arg

<210> 91

<211> 1479

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 91

caggtgcagt tgggtcaaag cggcgcagaa gttaagaaac ctggggcgtc agttaaggtg 60

tcttgcaaag tatctggcta taccctcact gagctgtcca tgcattgggt aaggcaggct 120

cttgaaagg ggctcgaatg gatgggagga ttgaccctg aagacggaga gaccatctac 180

gcccagaaat tccagggtag agtaacagtg actgaggaca ctagcactga cacagcgtac 240

atggagctga gttctctgag aagtgaggac acagccgttt actactgcgc taccgagtc 300

agaggtattg gctggccata cttcgactat tggggtcagg gcaccctggt tacagtgagt 360

tcaggaggcg ggggctctgg gggggcgggt tccggagggg ggggctcaga tatacagatg 420

acgcagagtc catcaagtct ctccagccagc gtgggagatc gcgtgactat tacttgccgc 480
 gccagccaga gtattagctc ctatctgaat tggtagccagc aaaagcccgg gaaggccct 540

aagcttctga tttctggcgc ctctctttg aagtcagggtg tgccaagcag atttagcggg 600
 tctggaagtg gactgactt tacacttact atctccagcc tgccccaga ggattttgcc 660
 acatattact gtcagcaag ctactctact ccaatcactt tcggccaggg cacaagattg 720
 gagattaaga gggtgcccgc actttcaaat tccatcatgt atttcagcca ttttgtcct 780
 gttttcttc cggccaaacc tacaaccact cccgcccac gccacctac tcccgccct 840
 accattgcct cccagcctct gtctcttaga cctgaggctt gtagacctgc tgccggcgga 900
 gccgtgcaca ctgcgggtct ggacttcgcc tgcgacatct atatctgggc ccctctggcc 960

ggcacctgcg gcgttctct tctctcactc gtaatcacac tctattgcaa tcacaggaac 1020
 agatccaaaa gaagccgect gctccatagc gattacatga atatgactcc acgccgcct 1080
 ggccccacaa gaaacacta ccagccttac gcaccaccta gagatttcgc tgcctatcgg 1140
 agcagggtga agttttccag atctgcagat gcaccagcgt atcagcaggg ccagaaccaa 1200
 ctgtataacg agctcaacct gggacgcagg gaagagtatg acgttttga caagcgcaga 1260
 ggacgggacc ctgagatggg tggcaacca agacgaaaa acccccagga gggtctctat 1320
 aatgagctgc agaaggataa gatggctgaa gcctattctg aaataggcat gaaaggagag 1380

cggagaaggg gaaaagggca cgacggtttg taccaggac tcagcactgc tacgaaggat 1440
 acttatgacg ctctccat gcaagccctg ccacctagg 1479

<210> 92

<211> 493

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 92

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Glu Leu

20 25 30

Ser Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

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

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

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

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

 Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr

caggtccagt tggtcgaaag tggcgggtgt gtagtgcagc cgggccgcag ttgaggctt 60
 tcctgtgcgg cttcaggctt tactttttcc agctatggaa tgcactgggt gcggcaggcc 120
 cccggcaaag gacttgagtg ggtggccgtc atttcttatg acggatcaga taagtactac 180
 gtggacagcg tcaagggcag attcaccatc tctagggaca acagtaaaaa tagactctac 240

ctccagatga atagcctcag agctgaagac acggccgtct actattgtgc tcgggagcgg 300
 tatagtggca gagactactg ggggcagggc acactcgtta cagtgagtag c 351

<210> 94

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 94

Gln Val 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 Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asp Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val
 50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Arg Tyr Ser Gly Arg Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 95

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 95

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

1 5

<210> 96

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 96

Ser Tyr Asp Gly Ser Asp

1 5

<210> 97

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 97

Glu Arg Tyr Ser Gly Arg Asp Tyr

1 5

<210> 98

<211> 324

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 98

gagattgtta tgaccagag tctgcgacc ctctcagtc gccccgggga gcgcgcaact 60

ttgtcttgca gagctagtc gtccgtgtcc tctcttctga catggtacca gcaaaagccc 120

gggcaggctc cgcgcctttt gatctttggg gcttcaacaa gagccactgg gattcccgca 180
 cgattctctg gctccgggag cggctactggt ttcaccctga cgattagcag tctccagagc 240
 gaggacttcg ccgtatacta ctgccagcag tacgatacgt ggccattcac ttttggacca 300
 gggactaaag tggattttaa gcgc 324

<210> 99

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 99

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

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

<210> 100

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide

<400> 100

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Leu Leu Thr

1 5 10

<210> 101

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 101

Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr

1 5

<210> 102

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 102

Gln Gln Tyr Asp Thr Trp Pro Phe Thr

1 5

<210> 103

<211> 1425

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 103

atggcactcc ccgtaactgc tctgctgctg ccgttggcat tgctcctgca cgccgcacgc 60

ccgcaggctc agttggtcga aagtggcggg ggtgtagtgc agccgggccc cagtttgagg 120

ctttcctgtg cggcttcagg ctttactttt tccagctatg gaatgcactg ggtgcggcag 180

gccccggca aaggacttga gtgggtggcc gtcatttctt atgacggatc agataagtac 240

tacgtggaca gcgtcaaggg cagattcacc atctctaggg acaacagtaa aaatagactc 300

tacctccaga tgaatagcct cagagctgaa gacacggccc tctactattg tgctcgggag 360

cggtatagtg gcagagacta ctgggggcag ggcacactcg ttacagtgag tagcggcggga 420
 ggaggagatg ggggcggtgg ctccggtgga ggaggttctg agattgttat gaccagagat 480
 cctgcgacce tctcagtcag cccccgggag cgcgcaactt tgtcttcag agctagtcag 540
 tccgtgtcct ctcttcgac atggtaccag caaaagcccg ggcaggtcc gcgccttttg 600
 atctttgggg cttaacaag agccactggg attcccgcac gattctctgg ctccgggagc 660
 ggtactggtt tcacctgac gattagcagt ctccagagcg aggacttcgc cgtatactac 720

tgccagcagt acgatactg gccattcact ttggaccag ggactaaagt ggattttaag 780
 cgcgcccgcc ctctcgataa cgaaaagtca aatggcacca taatccacgt caaaggcaag 840
 cacctgtgcc ctccccgct ctccccgga cccagtaaac cattttgggt gctggttgtt 900
 gtggggggcg tgctggcctg ctatagcctt ttggtcactg tagccttcat tattttttgg 960
 gtcagatcca aaagaagccg cctgtccat agcgattaca tgaatatgac tccacgccgc 1020
 cctggcccca caaggaaaca ctaccagcct tacgcaccac ctagagattt cgctgcctat 1080
 cggagcaggg tgaagttttc cagatctgca gatgcaccag cgtatcagca gggccagaac 1140

caactgtata acgagctcaa cctgggacgc agggaagagt atgacgtttt ggacaagcgc 1200
 agaggacggg accctgagat ggggtggcaaa ccaagacgaa aaaaccccca ggagggtctc 1260
 tataatgagc tgcagaagga taagatggct gaagcctatt ctgaaatagg catgaaagga 1320
 gagcggagaa ggggaaaagg gcacgacggt ttgtaccagg gactcagcac tgctacgaag 1380
 gatacttatg acgctctcca catgcaagcc ctgccaccta ggtaa 1425

<210> 104

<211> 474

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 104

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
 1 5 10 15
 His Ala Ala Arg Pro Gln Val 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 Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asp Lys Tyr		
65	70	75
Tyr Val Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser		
	85	90
Lys Asn Arg Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr		
	100	105
Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Arg Tyr Ser Gly Arg Asp Tyr Trp		
	115	120
		125
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly		
	130	135
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Met Thr Gln Ser		
145	150	155
Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys		
	165	170
Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Leu Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys		
	180	185
		190
Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Phe Gly Ala Ser Thr Arg Ala		
	195	200
Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gly Phe		
	210	215
Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr		
225	230	235
Cys Gln Gln Tyr Asp Thr Trp Pro Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys		
	245	250
		255
Val Asp Phe Lys Arg Ala Ala Ala Leu Asp Asn Glu Lys Ser Asn Gly		
	260	265
Thr Ile Ile His Val Lys Gly Lys His Leu Cys Pro Ser Pro Leu Phe		
	275	280
Pro Gly Pro Ser Lys Pro Phe Trp Val Leu Val Val Val Gly Gly Val		
	290	295
		300

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

Val Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu His Ser Asp Tyr Met Asn Met
 325 330 335

Thr Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala
 340 345 350

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

Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn
 370 375 380

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

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

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

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

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

Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
 465 470

<210> 105

<211> 1359

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide

<400> 105

caggtccagt tggtcgaaag tggcgggtgt gtagtgcagc cgggccgcag tttaggctt 60

tcctgtgcgg cttcaggctt tactttttcc agctatggaa tgcactgggt gcggcaggcc 120

cccggcaaag gacttgagtg ggtggccgtc atttcttatg acggatcaga taagtactac 180
 gtggacagcg tcaagggcag attcaccatc tctagggaca acagtaaaaa tagactctac 240
 ctccagatga atagcctcag agctgaagac acggccgtct actattgtgc tcgggagcgg 300
 tatagtgga gagactactg ggggcagggc acactcgtta cagtgagtag cggcggagga 360
 gggagtgggg gcggtggctc cggaggagga ggttctgaga ttgttatgac ccagagtcct 420
 gcgacctct cagtcagccc cggggagcgc gcaactttgt cttgcagagc tagtcagtec 480
 gtgtcctctc ttctgacatg gtaccagcaa aagccccggc aggctccgcg ccttttgatc 540

 tttggggctt caacaagagc cactgggatt cccgcacgat tctctggctc cgggagcgg 600
 actggtttca ccctgacgat tagcagtcctc cagagcgagg acttcgccgt atactactgc 660
 cagcagtacg atacgtggcc attcactttt ggaccagggc ctaaagtgga ttttaagcgc 720
 gccgcccgtc tcgataacga aaagtcaaat ggcaccataa tccacgtcaa aggcaagcac 780
 ctgtgccctt ccccgtcttt ccccgaccc agtaaaccat tttgggtgct ggttgtgtg 840
 gggggcgtgc tggcctgcta tagccttttg gtcactgtag cttcattat tttttgggtc 900
 agatccaaaa gaagccgect gctccatagc gattacatga atatgactcc acgccgcct 960

 ggccccacaa gaaacacta ccagccttac gcaccaccta gagatttcgc tgcctatcgg 1020
 agcagggatga agttttccag atctgcagat gcaccagcgt atcagcaggg ccagaaccaa 1080
 ctgtataacg agctcaacct gggacgcagg gaagagtatg acgttttga caagcgcaga 1140
 ggacgggacc ctgagatggg tggcaacca agacgaaaa acccccagga ggtctctat 1200
 aatgagctgc agaaggataa gatggctgaa gcctattctg aaataggcat gaaaggagag 1260
 cggagaaggg gaaaaggcca cgacggtttg taccagggac tcagcactgc tacgaaggat 1320
 acttatgacg ctctccat gcaagccctg ccacctagg 1359

<210> 106

<211> 453

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 106

Gln Val 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 Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asp Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val
 50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Arg Tyr Ser Gly Arg Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
 115 120 125

Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser
 130 135 140

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

Val Ser Ser Leu Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
 165 170 175

Arg Leu Leu Ile Phe Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala
 180 185 190

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gly Phe Thr Leu Thr Ile Ser
 195 200 205

Ser Leu Gln Ser Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp
 210 215 220

Thr Trp Pro Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Phe Lys Arg
 225 230 235 240

Ala Ala Ala Leu Asp Asn Glu Lys Ser Asn Gly Thr Ile Ile His Val
 245 250 255

Lys Gly Lys His Leu Cys Pro Ser Pro Leu Phe Pro Gly Pro Ser Lys
 260 265 270

Pro Phe Trp Val Leu Val Val Val Gly Gly Val Leu Ala Cys Tyr Ser

ctgtcctgcg ccgccagcgg gtttactttt tcctcctacg gcatgcactg ggtgcgccag 180

gctcccggca agggcctcga gtgggtcgcc gtgatctcat acgatgggtc agacaaatac 240

tatgtcgatt ctgttaaagg gcggtttacc atttcaagag ataactctaa gaataggctg 300

tatttgcaga tgaacagcct gagggctgaa gataccgcag tgtactattg cgctaggagg 360

cggtatagtg gccgcgatta ctggggacag ggtacactgg tgaccgtgag ctctgggggt 420

ggcggaaagcg ggggtggcgg aagcggcggg gggggtagtg aaattgtgat gaccagctct 480

ccggctacac tttcagtctc ccctggggag agagctacac tgtcatgcag agcgtcccag 540

tccgtctctt ctctcttac ctgggtatcag cagaagcccg gccaggctcc tcgactgtg 600

atcttcggtg cctccacaag ggcgaccggg attccagccc gcttctcagg ttctgggagc 660

ggaactggtt tcactttgac aatcagttca ctgcagtcag aggatttcgc cgtgtactac 720

tgccagcaat acgacacatg gccattcact ttcggaccgg gtaccaaagt cgatttcaag 780

agagcccgcg ccatcgaggt tatgtacca ccacatatac tggacaatga aaaaagcaat 840

ggaaccatta tccatgtgaa gggtaaacac ctctgcccta gccactttt ccctggccca 900

tcaaagccct tctgggtctt ggtggtctgt gggggtgtgc tggcctgtta cagccttctg 960

gtgacggttg ctttcattat cttctgggtt agatcaaaa gaagccgcct gtcctatagc 1020

gattacatga atatgactcc acgccgccct ggeccccaaa ggaaacacta ccagccttac 1080

gcaccaccta gagatttcgc tgcctatcgg agcagggtga agttttccag atctgcagat 1140

gcaccagcgt atcagcagg ccagaaccaa ctgtataacg agctcaacct gggacgcagg 1200

gaagagtatg acgttttggg caagcgcaga ggacgggacc ctgagatggg tggcaaacca 1260

agacgaaaa acccccagga gggctctctat aatgagctgc agaaggataa gatggctgaa 1320

gcctattctg aaatagcgt gaaaggagag cggagaaggg gaaaagggca cgacggtttg 1380

taccagggac tcagcactgc tacgaaggat acttatgacg ctctccacat gcaagccctg 1440

ccacctaggt aa 1452

<210> 108

<211> 483

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 108

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15
 His Ala Ala Arg Pro Gln Val 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 Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asp Lys Tyr
 65 70 75 80
 Tyr Val Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser
 85 90 95
 Lys Asn Arg Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr
 100 105 110
 Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Arg Tyr Ser Gly Arg Asp Tyr Trp
 115 120 125
 Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
 130 135 140
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Met Thr Gln Ser
 145 150 155 160
 Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys
 165 170 175
 Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Leu Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys
 180 185 190
 Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Phe Gly Ala Ser Thr Arg Ala
 195 200 205
 Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gly Phe
 210 215 220
 Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr
 225 230 235 240
 Cys Gln Gln Tyr Asp Thr Trp Pro Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys
 245 250 255

Val Asp Phe Lys Arg Ala Ala Ala Ile Glu Val Met Tyr Pro Pro Pro
 260 265 270

Tyr Leu Asp Asn Glu Lys Ser Asn Gly Thr Ile Ile His Val Lys Gly
 275 280 285

Lys His Leu Cys Pro Ser Pro Leu Phe Pro Gly Pro Ser Lys Pro Phe
 290 295 300

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

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

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

Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro Pro Arg Asp Phe Ala Ala
 355 360 365

Tyr Arg Ser 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> 109

<211> 1386

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 109

caggtgcagc tcgtggagtc tggcggcggc gtggtccagc cgggccggtc cctgcgcctg 60
 tcctgcgccg ccagcgggtt tactttttcc tcctacggca tgcactgggt gcgccaggct 120
 cccggcaagg gcctcgagtg ggtcggcgtg atctcatacg atgggtcaga caaatactat 180
 gtcgattctg ttaaagggcg gtttaccatt tcaagagata actctaagaa taggctgtat 240
 ttgcagatga acagcctgag ggctgaagat accgcagtgt actattgcgc tagggagcgg 300

tatagtggcc gcgattactg gggacagggf aacttggtga ccgtgagctc tgggggtggc 360
 ggaagcgggg gtggcggaaag cggcggaggg ggtagtghaa ttgtgatgac ccagtctccg 420
 gctacacttt cagtctcccc tggggagaga gctacactgt catgcagagc gtcccagtec 480
 gtctcttctc tccttacctg gtatcagcag aagccccggc aggctcctcg actgctgatc 540
 ttcggtgcct ccacaagggc gaccgggatt ccagcccgtt tctcaggttc tgggagcggg 600
 actggtttca ctttgacaat cagttcactg cagtcagagg atttcgccgt gtactactgc 660
 cagcaatacg acacatggcc attcactttc ggacccggta ccaaagtcga tttcaagaga 720

gccgcggcca tcgaggttat gtaccacca ccatactctgg acaatgaaaa aagcaatgga 780
 accattatcc atgtgaaggg taaacacctc tgccttagcc cacttttccc tggcccatca 840
 aagcccttct gggctcttggg ggtcgtgggg ggtgtgctgg cctgttacag ccttctggtg 900
 acggttgctt tcattatctt ctgggttaga tccaaaagaa gccgcctgct ccatagcgat 960
 tacatgaata tgactccacg ccgcccctggc ccacaagga aacctacca gccttacgca 1020
 ccacntagag atttcgctgc ctatcggagc aggggtgaagt tttccagatc tgcagatgca 1080
 ccagcgtatc agcagggcca gaaccaactg tataacgagc tcaacctggg acgcagggaa 1140

gagtatgacg ttttgacaa gcgcagagga cgggacctg agatgggtgg caaaccaaga 1200
 cgaaaaaac ccaggaggg tctctataat gagctgcaga aggataagat ggctgaagcc 1260
 tattctgaaa taggcatgaa aggagagcgg agaaggggaa aagggcacga cggtttgtac 1320
 cagggactca gcactgctac gaaggatact tafgacgctc tccacatgca agccctgcca 1380
 cctagg 1386

<210> 110

<211> 462

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 110

Gln Val 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 Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asp Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Arg Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Glu Arg Tyr Ser Gly Arg Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Val Ser Ser Leu Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro

165 170 175

Arg Leu Leu Ile Phe Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala

180 185 190

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gly Phe Thr Leu Thr Ile Ser

Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg

450 455 460

<210> 111

<211> 1533

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 111

```

atggcactcc ccgtaactgc tctgctgctg ccgttggcat tgctcctgca cgccgcacgc      60
ccgcaggtgc agttggttga atcaggaggg ggtgtggtgc aaccggctcg gtcactgcgc      120
ctcagttgtg ctgcttccgg gtttactttc agctcatatg ggatgcaactg ggtacggcag      180
gtccaggta aaggcttggga atgggtggcg gtgatcagct atgacggctc tgacaaatat      240

tatgtggact ccgtgaaagg cagattcacc atcagtcgag acaactcaa gaatagactc      300
tacttgcaga tgaatagcct ccgggccgaa gatactgcag tctattattg cgccccggag      360
cgctacagtg gaagagacta ttgggggcaa ggaactcttg tcacagtctc atctggcggc      420
ggcggcagcg gtggggcgcg atctggcggg ggcggcagcg aatcgttat gactcagagt      480
cctgccacac tgagcgttag ccctggtgag agagcaacac ttagctgcag agctagtcag      540
agtgtttcca gtcttttgac atggtaccaa cagaagcccg gtcaagctcc acgactgctc      600
atcttcggtg catccaccgg cgcaaccggg ataccgccc ggttttccgg ttctggaagt      660

ggcacaggat tcacgtcac catttcttct ctgcagtctg aagactttgc cgtgtattac      720
tgccagcagt acgatacctg gccctttacc tttggcccag gtactaaagt ggattttaaa      780
cgagctgctg cactttccaa tagtattatg tacttttcac attttgtgcc cgtgttctg      840
cctgcgaagc ctacgacaac ccagcccct aggccccca caccggcccc aactattgcc      900
tcccagccat tgtctctgag acccgaagct tgcagacctg ctgctggagg cgccgttcac      960
accgaggat tggatttcgc atgtgacatt tacatctggg cccctttggc cggaacctgc     1020
ggtgtgctgc tgctgtcact cgtgattaca ctttactgca accaccgaaa cagatccaaa     1080

agaagccgcc tgetccatag cgattacatg aatatgactc cacgccgcc tggccccaca     1140
aggaaacact accagcctta cgcaccacct agagatttcg ctgcctatcg gacaggggtg     1200
aagttttcca gatctgcaga tgcaccagcg tatcagcagg gccagaacca actgtataac     1260
gagctcaacc tgggacgcag ggaagagtat gacgttttgg acaagcgag aggacgggac     1320
cctgagatgg gtggcaaacc aagacgaaaa aacccccagg agggctctta taatgagctg     1380

```

cagaaggata agatggctga agcctattct gaaataggca tgaaaggaga gcggagaagg 1440
 ggaaaagggc acgacggttt gtaccagga ctcagactg ctacgaagga tacttatgac 1500

gctctccaca tgcaagcct gccacctagg taa 1533

<210> 112

<211> 509

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 112

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

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

65 70 75 80

Tyr Val Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro

145 150 155 160

Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg

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> 113

<211> 1467

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 113

caggtgcagt tggttgaatc aggagggggt gtggtgcaac cggtcggtc actgcgcctc 60

agttgtgctg cttccgggtt tactttcagc tcatatggga tgcactgggt acggcaggct 120

ccaggtaaag gcttggaatg ggtggcgggtg atcagctatg acggctctga caaatattat 180

gtggactccg tgaaggcag attcaccatc agtcgagaca actcaaagaa tagactctac 240

ttgcagatga atagcctccg ggccgaagat actgcagtct attattgcgc cgggagcgc 300

tacagtggaa gagactatg ggggcaagga actcttgtca cagtctcacc tggcggcggc 360

ggcagcgggt ggggcggatc tggcgggggc ggcagcgaag tcgttatgac tcagagtcct 420

gccacctga gcgttagccc tggtagagaga gcaaacactta gctgcagagc tagtcagagt 480

gtttccagtc ttttgacatg gtaccaacag aagcccggtc aagctccacg actgctcacc 540

ttcggtgcat ccaccgcgc aaccgggata cccgccgggt tttccggttc tgggaagtggc 600

acaggattca cgtcaccat ttcttctctg cagtctgaag actttgccgt gtattactgc 660

cagcagtacg atacctggcc ctttaccttt ggcccaggta ctaaagtgga ttttaacga 720

gctgctgcac tttccaatag tattatgtac ttttcacatt ttgtgcccggt gttcctgcct 780
 gcgaagccta cgacaacccc agcccctagg ccgccacac cggccccaac tattgcctcc 840
 cagccattgt ctctgagacc cgaagcttgc agacctgctg ctggaggcgc cgttcacacc 900
 cgaggattgg atttcgcatg tgacatttac atctggggccc ctttggccgg aacctgcggt 960
 gtgctgctgc tgtcactcgt gattacactt tactgcaacc accgaaacag atccaaaaga 1020

agccgcctgc tccatagcga ttacatgaat atgactccac gccgccctgg ccccacaagg 1080
 aaacactacc agccttacgc accacctaga gatttcgctg cctatcggag cagggtgaag 1140
 ttttccagat ctgcagatgc accagcgtat cagcagggcc agaaccaact gtataacgag 1200
 ctcaacctgg gacgcagga agagtatgac gttttggaca agcgcagagg acgggaccc 1260
 gagatgggtg gcaaccaag acgaaaaaac ccccaggagg gtctctataa tgagctgcag 1320
 aaggataaga tggctgaagc ctattctgaa ataggcatga aaggagagcg gagaagggga 1380
 aaaggcacg acggtttgta ccagggactc agcactgcta cgaaggatac ttatgacgct 1440

ctccacatgc aagccctgcc acctagg 1467

<210> 114

<211> 489

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 114

Gln Val 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 Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asp Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Arg Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Glu Arg Tyr Ser Gly Arg Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 100 105 110
 Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
 115 120 125
 Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser
 130 135 140
 Val Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser
 145 150 155 160
 Val Ser Ser Leu Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
 165 170 175
 Arg Leu Leu Ile Phe Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala
 180 185 190
 Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gly Phe Thr Leu Thr Ile Ser
 195 200 205
 Ser Leu Gln Ser Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp
 210 215 220
 Thr Trp Pro Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Phe Lys Arg
 225 230 235 240
 Ala Ala Ala Leu Ser Asn Ser Ile Met Tyr Phe Ser His Phe Val Pro
 245 250 255
 Val Phe Leu Pro Ala Lys Pro Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro
 260 265 270
 Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu
 275 280 285
 Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp
 290 295 300
 Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly
 305 310 315 320
 Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Asn His Arg Asn
 325 330 335
 Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu His Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr

340 345 350
 Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro

 355 360 365
 Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser
 370 375 380
 Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu
 385 390 395 400
 Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg
 405 410 415
 Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln

 420 425 430
 Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr
 435 440 445
 Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp
 450 455 460
 Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala
 465 470 475 480
 Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
 485

<210> 115

<211> 1425

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 115

atggcactcc ccgtaactgc tctgtctgtg ccgttggcat tgctcctgca cgccgcacgc 60
 ccggagattg tgatgacca gtcccctgct acctgtccg tcagtccggg cgagagagcc 120
 accttgtcat gccgggccag ccagtcctgc agcagtctcc tgacttgta tcagcaaaaa 180
 ccagggcagg caccgcggct tttgattttt ggtgcaagca cagcgcacc tggcattcca 240
 gctaggtttt ctggaagtgg atctgggaca ggcttcactc tgacaatcag tagcctgcag 300

agtgaggact ttgctgttta ctactgtcaa cagtacgaca cctggccatt cacattcggg 360
 cccggcacca aggtcgactt caagaggggc ggtggaggtt caggtggtgg cgggtcaggc 420
 ggccgtgggt ctcaggttca actggtggaa tcaggtggcg gcgttgtcca accggggcga 480
 tcacttcgac tticctgtgc tgcctcaggc ttacttttt catcctatgg gatgcactgg 540
 gttcggcagg ctcccggaaa aggactcgag tgggttgag tgatcttta cgatggtca 600
 gacaagtatt atgtggactc agtcaagggg agattcaca taagccgaga caactccaaa 660
 aaccggcttt atctccagat gaacagcctt agagcggaag ataccgagg atactactgt 720

gccccgaga ggtattccgg cagagactac tggggacagg gcacactggt caccgtgagt 780
 tctgcccgag cgctcgataa cgaaaagagc aacggaacca ttatccacgt taaggcaag 840
 cacctgtgcc ccagtccct cttcccagga ccataaac ctttctgggt tctggtagta 900
 gttggagggg tcttgcagc ttaactcctt ttggtcaccg tgccttcat tattttctgg 960
 gtgagatcca aaagaagccg cctgctccat agcgattaca tgaatatgac tccacgccgc 1020
 cctggcccca caaggaaaca ctaccagcct tacgcaccac cttagagattt cgctgcctat 1080
 cggagcaggg tgaagtttcc cagatctgca gatgcaccag cgtatcagca gggccagaac 1140

caactgtata acgagctcaa cctgggacgc agggaagagt atgacgtttt ggacaagcgc 1200
 agaggacggg accctgagat ggggtggcaaa ccaagacgaa aaaaccccca ggagggtctc 1260
 tataatgagc tgcagaagga taagatggct gaagcctatt ctgaaatagg catgaaagga 1320
 gagcggagaa ggggaaaagg gcacgacggt ttgtaccagg gactcagcac tgctacgaag 1380
 gatacttatg acgctctcca catgcaagcc ctgccaccta ggtaa 1425

<210> 116

<211> 474

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 116

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu

20 25 30

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

35 40 45

Ser Val Ser Ser Leu Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
 50 55 60

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

Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gly Phe Thr Leu Thr Ile
 85 90 95

Ser Ser Leu Gln Ser Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr
 100 105 110

Asp Thr Trp Pro Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Phe Lys
 115 120 125

Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 130 135 140

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 165 170 175

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 180 185 190

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asp Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val
 195 200 205

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Arg Leu Tyr
 210 215 220

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 225 230 235 240

Ala Arg Glu Arg Tyr Ser Gly Arg Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 245 250 255

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

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

Pro Gly Pro Ser Lys Pro Phe Trp Val Leu Val Val Val Gly Gly Val

290 295 300
 Leu Ala Cys Tyr Ser Leu Leu Val Thr Val Ala Phe Ile Ile Phe Trp
 305 310 315 320

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

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

Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp
 450 455 460
 Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
 465 470

<210> 117

<211> 1359

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide

<400> 117

gagattgtga tgaccagtc ccctgctacc ctgtccgtca gtccggcgga gagagccacc

60

ttgtcatgcc gggccagcca gtccgtcagc agtctcctga cttggtatca gcaaaaacca 120

gggcaggcac cgcggctttt gatttttggf gcaagcacac gcgccactgg cattccagct 180

aggttttctg gaagtggatc tgggacaggc ttcactetga caatcagtag cctgcagagt 240

gaggactttg ctgtttacta ctgtcaacag tacgacacct ggccattcac attcgggccc 300

ggcaccaagg tcgacttcaa gaggggagggt ggaggttcag gtggtggcgg gtcaggcggc 360

ggtgggtctc aggttcaact ggtggaatca ggtggcggcg ttgtccaacc ggggcgatca 420

cttcgacttt cctgtgctgc ctcaggcttt actttttcat cctatgggat gcaactgggtt 480

cggcaggctc ccgaaaagg actcagatgg gttgcagtga tctcttacga tggtcagac 540

aagtattatg tggactcagt caaggggaga ttcacaataa gccgagacaa ctccaaaaac 600

cggctttatc tccagatgaa cagccttaga gcggaagata ccgcggtata ctactgtgcc 660

cgcgagaggf attccggcag agactactgg ggacagggca cactgggtcac cgtgagtctc 720

gccgcagcgc tcgataacga aaagagcaac ggaaccatta tccacgttaa gggcaagcac 780

ctgtgcccc a gtccccctt cccaggacca tctaaacct tctgggttct ggtagtagtt 840

ggaggggttc ttgcatgita ctccccctttg gtcaccgtcg ccttcattat tttctgggtg 900

agatccaaaa gaagccgcct gctccatagc gattacatga atatgactcc acgccgcct 960

ggccccacaa gaaaacacta ccagccttac gcaccaccta gagatttcgc tgcctatcgg 1020

agcagggtga agttttccag atctgcagat gcaccagcgt atcagcaggg ccagaaccaa 1080

ctgtataacg agctcaacct gggacgcagg gaagagtatg acgttttga caagcgcaga 1140

ggacgggacc ctgagatggg tggcaaacca agacgaaaa acccccagga gggctctctat 1200

aatgagctgc agaaggataa gatggctgaa gcctattctg aaataggcat gaaaggagag 1260

cggagaaggg gaaaaggcca cgacggtttg taccaggac tcagcactgc tacgaaggat 1320

acttatgacg ctctccacat gcaagccctg ccacctagg 1359

<210> 118

<211> 453

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 118

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

1

5

10

15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Leu
 20 25 30
 Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
 35 40 45

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

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

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

 Ala Ala Ala Leu Asp Asn Glu Lys Ser Asn Gly Thr Ile Ile His Val
 245 250 255
 Lys Gly Lys His Leu Cys Pro Ser Pro Leu Phe Pro Gly Pro Ser Lys

260 265 270
 Pro Phe Trp Val Leu Val Val Val Gly Gly Val Leu Ala Cys Tyr Ser
 275 280 285
 Leu Leu Val Thr Val Ala Phe Ile Ile Phe Trp Val Arg Ser Lys Arg
 290 295 300

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

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

 Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln
 435 440 445
 Ala Leu Pro Pro Arg
 450
 <210> 119
 <211> 1452
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide
 <400> 119

atggcactcc ccgtaactgc tctgctgctg ccgttggcat tgctcctgca cgccgcacgc 60

ccggagatcg tcatgacaca gagtccagct accctgagcg tgtccctgg agagagagcc 120

accctgtcct gtagggctag tcagagtgtg tccagcctcc tcacctggta tcaacagaag 180

cctggtaag ctccccggct gcttatcttc ggggccagca cgcgagccac aggcattccc 240

gccagattct ctggctctgg cagtggcacc gggttcactc tcacgatctc atccctgcag 300

tcagaggatt tcgctgtgta ttactgtcag cagtacgata catggccctt caccttcggc 360

ccgggcacaa aagtagattt caagcgcggc ggcgggggta gtgggggcgg gggatcagga 420

ggagggggct cccaagtaca gctggttag agcggcggcg ggggtggttca gcccgggcgc 480

agcctcaggc tgagttgcgc agcatcagga ttcacattca gttcttatgg aatgcattgg 540

gtcagacagg ctccccggaa gggccttga tgggtggcag tcattagcta cgacggaagc 600

gataagtact atgtggactc agttaaaggg agatttacta tcagccgca caattccaaa 660

aacagattgt atttgcagat gaactccctc agggcggagg aactgctgt atattactgc 720

gcacgagaga gatactccgg ccgagactat tggggccaag gaacattggt aactgtgagc 780

tccgcccgag ctattgaggt catgtacecc ccaccttate tcgataatga gaagagtaat 840

gggactataa ttcacgtaaa gggcaaacac ctgtgccctt ccccctggt tccaggtcca 900

agtaagccgt tctgggtcct ggttgtggtg ggaggggtgc tggcctgcta ttctctgttg 960

gttaccgtgg cttttatcat tttctgggtg agatccaaaa gaagccgct getceatagc 1020

gattacatga atatgactcc acgccgcct ggccccacaa gaaacacta ccagccttac 1080

gcaccaccta gagatttcgc tgcctatcgg agcagggtga agttttccag atctgcagat 1140

gcaccagcgt atcagcaggg ccagaaccaa ctgtataacg agctcaacct gggacgcagg 1200

gaagagtatg acgttttgga caagcgcaga ggacgggacc ctgagatggg tggcaaacca 1260

agacgaaaa acccccagga gggctctat aatgagctgc agaagataa gatggetgaa 1320

gcctattctg aaataggcat gaaaggagag cggagaaggg gaaaaggca cgacggtttg 1380

taccaggac tcagcactgc tacgaagat acttatgacg ctctccacat gcaagccctg 1440

ccacctaggt aa 1452

<210> 120

<211> 483

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 120

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
 1 5 10 15
 His Ala Ala Arg Pro Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu
 20 25 30
 Ser Val Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln
 35 40 45
 Ser Val Ser Ser Leu Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
 50 55 60
 Pro Arg Leu Leu Ile Phe Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro
 65 70 75 80
 Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gly Phe Thr Leu Thr Ile
 85 90 95
 Ser Ser Leu Gln Ser Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr
 100 105 110
 Asp Thr Trp Pro Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Phe Lys
 115 120 125
 Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 130 135 140
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 145 150 155 160
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 165 170 175
 Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 180 185 190
 Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asp Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val
 195 200 205
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Arg Leu Tyr
 210 215 220
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 225 230 235 240

Ala Arg Glu Arg Tyr Ser Gly Arg Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 245 250 255

Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Ile Glu Val Met Tyr Pro Pro Pro
 260 265 270

Tyr Leu Asp Asn Glu Lys Ser Asn Gly Thr Ile Ile His Val Lys Gly
 275 280 285

Lys His Leu Cys Pro Ser Pro Leu Phe Pro Gly Pro Ser Lys Pro Phe
 290 295 300

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

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

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

Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro Pro Arg Asp Phe Ala Ala
 355 360 365

Tyr Arg Ser 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> 121

<211> 1386

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 121

```

gagatcgtca tgacacagag tccagctacc ctgagcgtgt cccctggaga gagagccacc      60
ctgtcctgta gggctagtca gagtgtgtcc agcctcctca cctggtatca acagaagcct      120
ggtcaagctc cccggctgct tatcttcggg gccagcacgc gagccacagg catcccggcc      180
agattctctg gctctggcag tggcaccggg ttactctca cgatctcatc cctgcagtca      240
gaggatttcg ctgtgtatta ctgtcagcag tacgatacat ggcccttcac cttcggcccc      300

ggcacaaaag tagatttcaa gcgcggcggc ggggtagtg ggggcggggg atcaggagga      360
gggggctccc aagtacagct ggttgagagc ggcggcgggg tggttcagcc cgggcgcagc      420
ctcaggctga gttgcgcagc atcaggattc acattcagtt cttatggaat gcattgggtc      480
agacaggctc ccgggaaggg ccttgaatgg gtggcagtca ttagctacga cggaagcgat      540
aagtactatg tggactcagt taaagggaga ttactatca gccgcgacaa ttccaaaac      600
agattgtatt tgcagatgaa ctccctcagg gcggaggaca ctgctgtata ttactgcgca      660
cgagagagat actccggccg agactattgg ggccaaggaa cattggtaac tgtgagctcc      720

gccgcagcta ttagggtcat gtacccccca ccttatctcg ataatgagaa gagtaatggg      780
actataatc acgtaaaggg caaacacctg tgccttccc cgctgtttcc aggtccaagt      840
aagccgttct gggctcctgt tgtggtggga ggggtgctgg cctgctatc tetgttggtt      900
accgtggcct ttatcatttt ctgggtgaga tccaaaagaa gccgcctgct ccatagcgat      960
tacatgaata tgactccacg ccgcccctgc ccacaagga aacctacca gccttacgca      1020
ccacntagag atttcgctgc ctatcggagc agggtgaagt tttccagatc tgcagatgca      1080
ccagcgtatc agcagggcca gaaccaactg tataacgagc tcaacctggg acgcagggaa      1140

gagtatgacg ttttggacaa gcgcagagga cgggacctg agatgggtgg caaaccaaga      1200
cgaaaaaac cccaggaggg tctctataat gagctgcaga aggataagat ggctgaagcc      1260
tattctgaaa taggcatgaa aggagagcgg agaaggggaa aagggcacga cggtttgtac      1320
cagggactca gcaactgtac gaaggatact tatgacgctc tccacatgca agccctgcca      1380
cctagg
    
```

<210> 122

<211> 462

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 122

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Leu

 20 25 30

Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile

 35 40 45

Phe Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly

 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Gly Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Thr Trp Pro Phe

 85 90 95

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

 100 105 110

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

 115 120 125

Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser

 130 135 140

Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly Met His Trp Val

145 150 155 160

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

 165 170 175

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

 180 185 190

Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Arg Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser
 195 200 205
 Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Arg Tyr
 210 215 220
 Ser Gly Arg Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 225 230 235 240
 Ala Ala Ala Ile Glu Val Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Leu Asp Asn Glu
 245 250 255

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

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

 Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg
 385 390 395 400
 Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys
 405 410 415
 Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg
 420 425 430
 Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys

435

440

445

Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg

450

455

460

<210> 123

<211> 1533

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 123

```

atggcactcc ccgtaactgc tctgtctgtg ccgttggcat tgctcctgca cgccgcacgc      60
ccggaatatg tgatgactca gtccccggcc acctcagcgg tgtccccggg ggagcgagcg      120
acctgtcat  gcagggttc  ccagagtgtc agctccctgc tcaattgta  tcagcaaaag      180
ccggggcagg ctccccgect cctcatcttc ggggcatcaa ctagggccac cggcattcct      240

gcaagatfff ccgggtctgg cagcggcacc ggcttcacc ttaccattag ctctctgcag      300
tctgaggact tcgccgttta ctattgtcag cagtatgata cttggccctt taccttcggt      360
cccggaaacta aggtggactt caagcgcggg gggggtggat ctggaggagg tggctccggg      420
ggcgggtgaa gccaggtcca gttggttag agcggcggcg gagggtgca gcccgggagg      480
tccttgcggc tgagctgtgc agcctccggt tttacttttt ctagctatgg aatgcattgg      540
gtaagacagg ctccccgaaa aggcctcgag tgggtggcgg tcattagcta tgatggatct      600
gataaact atgtggactc agttaagggg cgcttcacaa tctcaagaga caatagcaaa      660

aatagactgt acctgcagat gaatagtctg cgcgccgagg aactgccgt gtactactgc      720
gccccgaga gatcacgcgg acgggattac tggggccagg gtaccctcgt aacgggtgcc      780
tccgtgccg cccttagcaa cagcattatg tacttttctc atttcgtgcc agtctttctc      840
ccagcaaaage ccaccactac cccggcccc aggccgecta ctectgcccc cactatcgcg      900
tctcagcctc tctccttgcg gcccgaggcc tgccggccag ccgcaggggg cggcgtacat      960
actcggggtt tggatttcgc ttgcgacata tatatttggg cccccctcgc cggcacatgt      1020
ggagtgtctc tctgagtct cgttataacc ctctattgca accatagaaa cagatccaaa      1080

agaagccgcc tctccatag cgattacatg aatagactc cacgccccc tggccccaca      1140
aggaaact accagcetta cgcaccacct agagatttcg ctgcctatcg gagcagggtg      1200
aagttttcca gatctgcaga tgcaccagcg taccagagg gccagaacca actgtataac      1260

```

gagctcaacc tgggacgcag ggaagagtat gacgttttgg acaagcgcag aggacgggac 1320
 cctgagatgg gtggcaaacc aagacgaaaa aacccccagg agggctctcta taatgagctg 1380
 cagaaggata agatggctga agcctattct gaaataggca tgaaggaga gcggagaagg 1440
 ggaaaagggc acgacggttt gtaccaggga ctcagcactg ctacgaagga tacttatgac 1500

gctctccaca tgcaagccct gccacctagg taa 1533

<210> 124

<211> 510

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 124

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu

 20 25 30

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

 35 40 45

Ser Val Ser Ser Leu Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala

50 55 60

Pro Arg Leu Leu Ile Phe Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro

65 70 75 80

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

 85 90 95

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

 100 105 110

Asp Thr Trp Pro Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Phe Lys

 115 120 125

Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

130 135 140

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

145 150 155 160

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 165 170 175
 Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 180 185 190
 Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asp Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val
 195 200 205
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Arg Leu Tyr
 210 215 220
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 225 230 235 240
 Ala Arg Glu Arg Tyr Ser Gly Arg Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 245 250 255
 Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Leu Ser Asn Ser Ile Met Tyr Phe
 260 265 270
 Ser His Phe Val Pro Val Phe Leu Pro Ala Lys Pro Thr Thr Thr Pro
 275 280 285
 Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu
 290 295 300
 Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His
 305 310 315 320
 Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu
 325 330 335
 Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr
 340 345 350
 Cys Asn His Arg Asn Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu His Ser Asp
 355 360 365
 Tyr Met Asn Met Thr Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr
 370 375 380
 Gln Pro Tyr Ala Pro Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser 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> 125

<211> 1467

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 125

gaaatagtga tgactcagtc cccgccacc ctacagctgt cccccggga gcgagcgacc 60

ctgtcatgca gggcttccca gagtgtcagc tcctgtctca cttggatca gcaaaagccg 120

gggcaggctc cccgcctct catcttcggg gcatcaacta gggccaccgg cattcctgca 180

agattttccg ggtctggcag cggcaccggc ttaccctta ccattagctc tctgcagtct 240

gaggacttgc cegttaacta ttgtcagcag tatgatactt ggcctttac cttcggtccc 300

ggaactaagg tggacttcaa gcgcgggggg ggtggatctg gagtggtgg ctccgggggc 360

ggtggaagcc aggtccagtt ggttgagagc ggcggcggag tggtcagacc cgggaggtcc 420

ttgcggctga gctgtcagc ctccggtttt acttttcta gctatggaat gcattgggta 480

agacaggctc ccgaaaagg cctcagtggt gtggcgggtca ttagctatga tggatctgat 540

aaatactatg tggactcagt taaggggcgc ttcacaatct caagagacaa tagcaaaaat 600

agactgtacc tgcagatgaa tagtctgcgc gccgaggaca ctgccgtgta ctactgcgcc 660

cgcgagagat acagcggacg ggattactgg ggccagggta ccctcgtaac ggtgtcctcc 720
 gctgccgccc ttagcaacag cattatgtac ttttctcatt tcgtgccagt cttttctcca 780
 gcaaagccca ccaactacccc ggccccagg ccgctactc ctgccccac tatecgtct 840
 cagcctctct ccttgcggcc cgaggcctgc cggccagccg cagggggcgc cgtacatact 900
 cggggtttgg atttcgcttg cgacatata atttgggccc ccctcgccgg cacatgtgga 960
 gtgctgctcc tgagtctcgt tataaccctc tattgcaacc atagaaacag atccaaaaga 1020

agcccctgc tccatagcga ttacatgaat atgactccac gccgccctgg cccacaagg 1080
 aaactactacc agccttacgc accacctaga gatttcgctg cctatcgag cagggtgaag 1140
 ttttcagat ctgcagatgc accagcgtat cagcagggcc agaaccaact gtataacgag 1200
 ctcaactgg gacgcaggga agagtatgac gttttggaca agcgcagagg acgggacct 1260
 gagatgggtg gcaaaccaag acgaaaaaac ccccaggagg gtctctataa tgagctgcag 1320
 aaggataaga tggctgaagc ctattctgaa ataggcatga aaggagagcg gagaagggga 1380
 aaagggcacg acggtttgta ccagggactc agcactgcta cgaaggatac ttatgacgt 1440

ctccacatgc aagccctgcc acctagg 1467

<210> 126

<211> 489

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 126

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Leu

20 25 30

Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile

35 40 45

Phe Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Gly Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Thr Trp Pro Phe

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

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

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

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

 290 295 300
 Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly
 305 310 315 320
 Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Asn His Arg Asn
 325 330 335

Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu His Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr
 340 345 350
 Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro
 355 360 365
 Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser
 370 375 380
 Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu
 385 390 395 400
 Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg
 405 410 415
 Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln
 420 425 430
 Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr
 435 440 445
 Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp
 450 455 460
 Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala
 465 470 475 480
 Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
 485

<210> 127

<211> 63

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 127

atggcactcc ccgtaactgc tctgctgctg ccgttggcat tgctcctgca cgccgcacgc 60

cgg 63

<210> 128

<211> 21

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 128

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> 129

<211> 45

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 129

ggcgggtggag gctccggagg ggggggctct ggcggagggg gctcc 45

<210> 130

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 130

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

1 5 10 15

<210> 131

<211> 54

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 131

gggtctacat ccggctccgg gaagcccgga agtggcgaag gtagtacaaa gggg 54

<210> 132

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 132

Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr
1 5 10 15
Lys Gly

<210> 133

<211> 152

<212> PRT

<213>

Homo sapiens

<400> 133

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

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

Asn Gly Thr Ile Ile His Val Lys Gly Lys His Leu Cys Pro Ser Pro
130 135 140
Leu Phe Pro Gly Pro Ser Lys Pro
145 150

<210> 134
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide
<220><221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Gly, Phe or Tyr
<220><221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> Ser or Thr
<220><221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> Ile, Phe or Leu

<220><221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> Ser or Thr
<220><221> MOD_RES
<222> (6)..(7)
<223> May or may not be present
<220><221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> Glu, Gly or absent
<220><221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> Phe, Leu or Tyr
<400> 134
Gly Xaa Xaa Xaa Xaa Ser Gly Xaa Xaa
1 5
<210> 135
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Asp, His, Ser or Tyr

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> His, Pro or Tyr

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Asp, Glu or Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Asp or Gly

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> Gly or Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Asp, Glu or absent

<400> 135

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 136

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Glu or Leu

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)
 <223> Arg, Ser or Val
 <220><221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> Arg or Tyr
 <220><221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> Cys, Gly or Ser
 <220><221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)
 <223> Gly, Ile or absent
 <220><221> MOD_RES
 <222> (6)..(8)
 <223> May or may not be present
 <220><221> MOD_RES
 <222> (9)..(9)
 <223> Trp, Tyr or absent
 <220><221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> Pro, Ser or absent

 <220><221> MOD_RES
 <222> (11)..(11)
 <223> Gly, Tyr or absent
 <220><221> MOD_RES
 <222> (12)..(12)
 <223> Phe or Arg
 <400> 136
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Asp Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Asp Tyr
 1 5 10
 <210> 137
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Gln or Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> Asp or Ser

<220><

221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Ile or Val

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(8)

<223> Asn or Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> Phe, Leu or Tyr

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> Asn or Thr

<400> 137

Xaa Ala Ser Gln Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Leu Xaa

1 5 10

<210> 138

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223>

> Asp or Gly

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Asn, Ser or Thr

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> Leu or Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Ala, Glu or Lys

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Ser or Thr

<400> 138

Xaa Ala Ser Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 139

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Ser or Tyr

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Asp, Gly or Tyr

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> Asn, Ser or Thr

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Leu, Thr or Tyr

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Phe or Ile

<400> 139

Gln Gln Xaa Xaa Xaa Xaa Pro Xaa Thr

1 5

<210> 140

<211> 265

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 140

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

1 5 10 15

Glu Met Glu Lys Ile Pro Glu Ile Gly Lys Phe Gly Glu Lys Ala Pro

20 25 30

Pro Ala Pro Ser His Val Trp Arg Pro Ala Ala Leu Phe Leu Thr Leu

35 40 45

Leu Cys Leu Leu Leu Ile Gly Leu Gly Val Leu Ala Ser Met Phe

50 55 60

His Val Thr Leu Lys Ile Glu Met Lys Lys Met Asn Lys Leu Gln Asn

65 70 75 80

Ile Ser Glu Glu Leu Gln Arg Asn Ile Ser Leu Gln Leu Met Ser Asn

85 90 95

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

100 105 110

Ile Ala Thr Lys Leu Cys Arg Glu Leu Tyr Ser Lys Glu Gln Glu His

115 120 125

Lys Cys Lys Pro Cys Pro Arg Arg Trp Ile Trp His Lys Asp Ser Cys

130 135 140

Tyr Phe Leu Ser Asp Asp Val Gln Thr Trp Gln Glu Ser Lys Met Ala

145 150 155 160

Cys Ala Ala Gln Asn Ala Ser Leu Leu Lys Ile Asn Asn Lys Asn Ala

165 170 175

Leu Glu Phe Ile Lys Ser Gln Ser Arg Ser Tyr Asp Tyr Trp Leu Gly

180 185 190

Leu Ser Pro Glu Glu Asp Ser Thr Arg Gly Met Arg Val Asp Asn Ile
 195 200 205

Ile Asn Ser Ser Ala Trp Val Ile Arg Asn Ala Pro Asp Leu Asn Asn
 210 215 220

Met Tyr Cys Gly Tyr Ile Asn Arg Leu Tyr Val Gln Tyr Tyr His Cys
 225 230 235 240

Thr Tyr Lys Lys Arg Met Ile Cys Glu Lys Met Ala Asn Pro Val Gln
 245 250 255

Leu Gly Ser Thr Tyr Phe Arg Glu Ala
 260 265

<210> 141

<211> 126

<212> DNA

<213>

> Homo sapiens

<400> 141

aagcgcggca ggaagaagct cctctacatt tttaagcagc cttttatgag gcccgtag 60
 acaacacagg aggaagatgg ctgtagctgc agatttcccg aggaggagga aggtgggtgc 120
 gagctg 126

<210> 142

<211> 42

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 142

Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met
 1 5 10 15
 Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe
 20 25 30

Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu
 35 40

<210> 143

<211> 37

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 143

Arg Arg Asp Gln Arg Leu Pro Pro Asp Ala His Lys Pro Pro Gly Gly

1 5 10 15

Gly Ser Phe Arg Thr Pro Ile Gln Glu Glu Gln Ala Asp Ala His Ser

 20 25 30

Thr Leu Ala Lys Ile

 35

<210> 144

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 144

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> 145

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 145

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser

 20

<210> 146

<211> 112

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 146

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> 147

<211> 6762

<212> DNA

<213> Lentivirus

<400> 147

ctgacgcgcc ctgtagcggc gcattaagcg cggcgggtgt ggtggttacg cgcagcgtga 60

ccgctacact tgccagcgcc ctagegcccc ctcccttcgc tttcttcctt tcctttctcg 120

ccacgttcgc cggtttccc cgtcaagctc taaatcgggg gctcccttta gggttccgat 180

ttagtgcttt acggcacctc gaccccaaaa aacttgatta gggatgatgt tcacgtagtg 240

ggccatcgcc ctgatagacg gtttttcgcc ctttgacgtt ggagtccacg ttccttaata 300

gtggactctt gttccaaact ggaacaacac tcaacctat ctcggtctat tcttttgatt 360

tataagggat ttgcccatt tcggcctatt ggttaaaaaa tgagctgatt taacaaaaat 420

ttaacgcgaa ttttaacaaa atattaacgc ttacaatttg ccattcgcca ttcaggctgc 480

gcaactgttg ggaagggcga tcggtgcggg cctcttcgct attacccag ctggcgaaag 540

gggatgtgc tgcaaggcga ttaagtggg taacgccagg gttttcccag tcacgacgtt 600

gtaaaacgac ggccagttaa ttgtaatac actcactata gggcgaccg gggatggcgc 660

gccagtaatc aattacgggg tcattagttc atagcccata tatggagttc cgcgttacat 720
aacttacggt aaatggcccc cctggctgac cgcccaacga cccccccca ttgacgtcaa 780

taatgacgta tgttcccata gtaacgcca tagggacttt ccattgacgt caatgggtgg 840
agtatttacg gtaaaactgcc cacttggcag tacatcaagt gtatcatatg ccaagtacgc 900
ccctattga cgtcaatgac ggtaaatggc ccgctggca ttatgccag tacatgacct 960
tatgggactt tectacttgg cagtacatct acgtattagt catcgctatt accatgctga 1020
tgcggttttg gcagtacatc aatgggcgtg gatagcggtt tgactcacgg ggatttccaa 1080
gtctccacce cattgacgtc aatgggagt tgttttggca ccaaaatcaa cgggactttc 1140
caaaatgtcg taacaactcc gccccattga cgcaaatggg cggtaggcgt gtacggtggg 1200

aggtctatat aagcagagct ggtttagtga accggggtct ctctggttag accagatctg 1260
agcctgggag ctctctggct aactagggaa cccactgctt aagcctcaat aaagcttgcc 1320
ttgagtgctt caagtagtgt gtgccctct gttgtgtgac tctggttaact agagatccct 1380
cagacccttt tagtcagtgt ggaaaaatctc tagcagtggc gcccgaacag ggacttgaaa 1440
gcgaaagggg aaccagagga gctctctega cgcaggactc ggcttgctga agcgcgcacg 1500
gcaagaggcg aggggcggcg actggtgagt acgcaaaaaa tttgactag cggaggctag 1560
aaggagagag atgggtgcga gagcgtcagt attaagcggg ggagaattag atcgcgatgg 1620

gaaaaaatc ggtaaggcc agggggaaaag aaaaaatata aattaaaaca tatagiatgg 1680
gcaagcaggg agctagaacg attcgcagtt aatcctggcc tgttagaaac atcagaaggc 1740
ttagacaaa tactgggaca gctacaacca tccttcaga caggatcaga agaacttaga 1800
tcattatata atacagtagc aaccctctat tgtgtgcatc aaaggataga gataaaagac 1860
accaaggaag ctttagacaa gatagaggaa gagcaaaaca aaagtaagac caccgcacag 1920
caagccgccc ctgatcttca gacctggagg aggagatatg agggacaatt ggagaagtga 1980
attatataaa tataaagtag taaaattga accattagga gtagcaccca ccaaggcaaa 2040

gagaagagtg gtgcagagag aaaaaagac agtgggaata ggagcttgt tccttgggtt 2100
cttgggagca gcaggaagca ctatgggcgc agcgtcaatg acgctgacgg tacaggccag 2160
acaattattg tctggtatag tgcagcagca gaacaatttg ctgagggcta ttgagcgcga 2220
acagcatctg ttgcaactca cagtctgggg catcaagcag ctccaggcaa gaatcctggc 2280
tgtgaaaga tacctaaggg atcaacagct cctggggatt tggggttgct ctgaaaact 2340
catttgcacc actgctgtgc cttggaatgc tagttggagt aataaatctc tggaacagat 2400

ttggaatcac acgacctgga tggagtggga cagagaaatt aacaattaca caagcttaat 2460

 acactcctta attgaagaat cgcaaaacca gcaagaaaag aatgaacaag aattattgga 2520
 attagataaa tgggcaagtt tgtggaattg gtttaacata acaaattggc tgtggtatat 2580
 aaaattattc ataatgatag taggaggcct ggtaggttta agaatagttt ttgctgtact 2640
 ttctatagtg aatagagtta ggcagggata ttcaccatta tcgtttcaga cccacctccc 2700
 aaccccaggg ggacccgaca ggcccgaagg aatagaagaa gaagtgaggag agagagacag 2760
 agacagatcc attcgattag tgaacggatc tcgacggat cggttaactt ttaaaagaaa 2820
 aggggggatt ggggggtaca gtgcagggga aagaatagta gacataatag caacagacat 2880

 acaaaactaaa gaattacaaa aacaaattac aaaattcaaa attttatcgc gatcgcggaa 2940
 tgaaagacc cacctgtagg tttggcaagc tagcttaagt aacgccattt tgcaaggcat 3000
 ggaaaataca taactgagaa tagagaagtt cagatcaagg ttaggaacag agagacagca 3060
 gaatatgggc caaacaggat atctgtggtt agcagttcct gccccggctc agggccaaga 3120
 acagatggtc cccagatgcg gtccccct cagcagttc tagagaacca tcagatgttt 3180
 ccagggtgcc ccaaggacct gaaaatgacc ctgtgcctta tttgaactaa ccaatcagtt 3240
 cgcttctgc ttctgttcgc gcgcttctgc tccccgagct caataaaaga gccacaacc 3300

 cctcactcgg cgcgccagtc cttcgaagta gatctttgtc gatcctacca tccactcgac 3360
 acaccgccca gcggccgctg ccaagcttcc gagctctcga attaattcac ggtaccacc 3420
 atggcctagg gagactagtc gaatcgatat caacctctgg attacaaaat ttgtgaaaga 3480
 ttgactggta ttcttaacta tgttctcct tttacgctat gtggatacgc tgctttaatg 3540
 cctttgtatc atgctattgc ttcccgtatg gctttcattt tctcctcctt gtataaatcc 3600
 tggttgctgt ctctttatga ggagtgtggt cccgttgtca ggcaacgtgg cgtggtgtgc 3660
 actgtgtttg ctgacgcaac ccccactggt tggggcattg ccaccacctg tcagctcctt 3720

 tccgggactt tcgctttccc cctccctatt gccacggcgg aactcatcgc cgctgcctt 3780
 gcccctgctt ggacaggggc tcggtctgtt ggcactgaca attccgtggt gttgtcgggg 3840
 aagctgacgt ccttttcatg gctgctcgcc tigtgttcca cctggattct gcgcgggacg 3900
 tccttctgct acgtcccttc ggccctcaat ccagcggacc ttccttccc eggcctgctg 3960
 ccgctctgc ggctcttcc gcgtcttcgc cttcgcectc agacgagtgc gatctcctt 4020
 tgggccgctt ccccgctgg ttaattaaag tacctttaag accaatgact tacaaggcag 4080
 ctgtagatct tagccacttt ttaaaagaaa aggggggact ggaagggcga attcactccc 4140

aacgaagaca agatctgctt tttgcttgta ctgggtctct ctggttagac cagatctgag 4200
cctgggagct ctctggctaa cttaggaacc cactgcttaa gcctcaataa agcttgccctt 4260
gagtgcctca agtagtgtgt gcccgtctgt tgtgtgactc tggtaactag agatccctca 4320
gaccctttta gtcagtgtgg aaaatctcta gcaggcatgc cagacatgat aagatacatt 4380
gatgagtttg gacaaccac aactagaatg cagtgaaaaa aatgctttat ttgtgaaatt 4440
tgtgatgcta ttgctttatt tgtaaccatt ataagctgca ataaacaagt taacaacaac 4500
aattgcattc attttatgtt tcaggttcag ggggaggtgt gggaggtttt ttggcgcgcc 4560

atcgtcgagg ttccttttag tgagggttaa ttgcgagctt ggcgtaatca tggatcatagc 4620
tgtttcctgt gtgaaattgt tatccgctca caattccaca caacatacga gccggaagca 4680
taaagtgtaa agcctggggg gcctaagtag tgagctaact cacattaatt gcgttgccgt 4740
cactgccgcg tttccagctg gaaaacctgt cgtgccagct gcattaatga atcgccaac 4800
gcgcggggag aggcggtttg cgtattgggc gctcttccgc ttcctcgctc actgactcgc 4860
tgcgctcggg cgttcggctg cggcgagcgg tatcagctca ctcaaaggcg gtaatacggg 4920
tatccacaga atcaggggat aacgcaggaa agaacatgtg agcaaaaggc cagcaaaagg 4980

ccaggaaccg taaaaagcc gcgttgctgg cgtttttcca taggctccgc cccctgacg 5040
agcatcacia aaatcgacgc tcaagtcaga ggtggcgaaa cccgacagga ctataaagat 5100
accaggcgtt tccccctgga agctccctcg tgcgctctcc tgttccgacc ctgcccctta 5160
ccggatacct gtccgccttt ctcccttcgg gaagcgtggc gctttctcat agctcacgct 5220
gtaggtatct cagttcgggt taggtcgttc gctccaagct gggctgtgtg cacgaacccc 5280
ccgttcagcc cgaccgctgc gccttatccg gtaactatcg tcttgagtcc aaccggtaaa 5340
gacacgactt atgccactg gcagcagcca ctggtaacag gattagcaga gcgaggtatg 5400

taggcgggtgc tacagagttc ttgaagtggg ggcctaacta cggtacact agaagaacag 5460
tatttgggat ctgcgctctg ctgaagccag ttaccttcgg aaaaagagtt ggtagctctt 5520
gatccggcaa acaaacacc gctggttagcg gtggtttttt tgtttgcaag cagcagatta 5580
cgcgcagaaa aaaaggatct caagaagatc ctttgatctt tctacgggg tetgacgctc 5640
agtggaacga aaactcacgt taagggattt tggatcatgag attatcaaaa aggatcttca 5700
cctagatcct tttaaattaa aaatgaagtt ttaaatcaat ctaaagtata tatgagtaaa 5760
cttggctcga cagttaccaa tgcttaatca gtgaggcacc tatctcagcg atctgctat 5820

ttcgttcate catagttgcc tgactccccg tcgtgtagat aactacgata cgggagggct 5880
taccatctgg ccccagtgct gcaatgatac cgcgagacce acgctcaccg getccagatt 5940
tatcagcaat aaaccagcca gccggaaggg ccgagcgcag aagtggctct gcaactttat 6000

ccgcctccat ccagtcatt aattgttgc gggaagctag agtaagtagt tcgccagtta 6060
 atagtttgcg caacgttgtt gccattgcta caggcatcgt ggtgtcacgc tcgtcgtttg 6120
 gtatggcttc attcagctcc ggttcccaac gatcaaggcg agttacatga tccccatgt 6180
 tgtgcaaaaa agcggttage tccttcggtc ctccgatcgt tgtcagaagt aagttggccg 6240

 cagtgttate actcatggtt atggcagcac tgcataattc tcttactgtc atgcatccg 6300
 taagatgctt ttctgtgact ggtgagtact caaccaagtc attctgagaa tagtgtatgc 6360
 ggcgaccgag ttgctcttgc ccggcgtcaa tacgggataa taccgcgcca catagcagaa 6420
 ctttaaaagt gctcatcatt ggaaaacgtt cttcggggcg aaaactctca aggatcttac 6480
 cgctgttgag atccagttcg atgtaacca ctcgtgcacc caactgatct tcagcatctt 6540
 ttactttcac cagcgtttct gggtagcaa aacaggaag gcaaaatgcc gcaaaaaagg 6600
 gaataagggc gacacggaaa tgttgaatac tcatactctt cctttttcaa tattattgaa 6660

 gcatttatca gggttattgt ctcatgagcg gatacatatt tgaatgtatt tagaaaaata 6720
 aacaaatagg ggttccgcgc acatttccc gaaaagtgcc ac 6762