



(21)申請案號：109131578

(22)申請日：中華民國 109 (2020) 年 09 月 14 日

(51)Int. Cl. :

C07K14/28 (2006.01)C07K16/30 (2006.01)A61K39/395 (2006.01)A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2019/09/17美國62/901,364
2020/03/05美國62/985,509
2020/07/02美國63/047,824
2020/07/29美國63/058,016

(71)申請人：美商埃派斯進有限公司 (美國) APEXIGEN, INC. (US)
美國

(72)發明人：菲伯特愛倫 L FILBERT, ERIN L. (US)；克麗席納瑟舒瑪 KRISHNAN, SUSHMA (IN)；譚克禮思丁 TAN, CHRISTINE (US)；巴札德蕾納 BAHJAT, RENA (US)；楊曉東 YANG, XIAODONG (US)；雅瓦拉度萊恩 ALVARADO, RYAN (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：
US 20190144556A1

審查人員：吳卓翰

申請專利範圍項數：21 項圖式數：19共 376 頁

(54)名稱

抗TNFR2抗體及使用方法

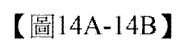
(57)摘要

本發明提供抗腫瘤壞死因子受體 2 (TNFR2)抗體及相關組合物，其可用於多種治療或診斷方法中之任一者，包括治療或診斷致癌疾病、發炎性及/或自體免疫疾病及其他。

Provided are anti-tumor necrosis factor receptor 2 (TNFR2) antibodies and related compositions, which may be used in any of a variety of therapeutic or diagnostic methods, including the treatment or diagnosis of oncological diseases, inflammatory and/or autoimmune diseases, and others.

指定代表圖：

The diagram illustrates the role of TNFR2 in macrophage activation. On the left, a macrophage (巨噬細胞) is shown interacting with a cell expressing TNFR2 and APM600. The right panel shows the macrophage after activation, with TNFR2 and APM600 internalized, leading to the release of inflammatory mediators (black dots).





I854026

【發明摘要】

【中文發明名稱】

抗TNFR2抗體及使用方法

【英文發明名稱】

ANTI-TNFR2 ANTIBODIES AND METHODS OF USE

【中文】

本發明提供抗腫瘤壞死因子受體2 (TNFR2)抗體及相關組合物，其可用於多種治療或診斷方法中之任一者，包括治療或診斷致癌疾病、發炎性及/或自體免疫疾病及其他。

【英文】

Provided are anti-tumor necrosis factor receptor 2 (TNFR2) antibodies and related compositions, which may be used in any of a variety of therapeutic or diagnostic methods, including the treatment or diagnosis of oncological diseases, inflammatory and/or autoimmune diseases, and others.

【指定代表圖】

圖14B

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

抗TNFR2抗體及使用方法

【英文發明名稱】

ANTI-TNFR2 ANTIBODIES AND METHODS OF USE

【技術領域】

【0001】 本發明係關於抗腫瘤壞死因子受體2 (TNFR2)抗體及相關組合物，其可用於多種治療或診斷方法中之任一者，包括治療或診斷致癌疾病、發炎性及/或自體免疫疾病及其他。

【先前技術】

【0002】 TNF- α 為在生理及病理學條件方面起關鍵作用之基本發炎性介體。TNF- α 主要由巨噬細胞及單核球產生且可以26 kDa之膜結合三聚體(mTNF- α)及17 kDa之可溶性三聚體(sTNF- α)形式存在。TNF- α 經由兩種受體TNFR1 (TNFRSF1A；55 kDa)及TNFR2 (TNFRSF1B；75 kDa)發揮其作用，該等受體具有類似的含有4個重複富含半胱胺酸之模體的細胞外域，但亦具有活化不同信號傳導路徑之相異細胞內域。

【0003】 視情況而定，TNFR1為普遍表現之蛋白且可由mTNF- α 與sTNF- α 接合以傳導細胞存活/發炎或細胞凋亡信號。相比之下，TNFR2表現藉由活化狀態調節且主要限制於T細胞及免疫抑制骨髓細胞，亦稱為骨髓來源抑制細胞(MDSC)，其包括單核及顆粒球性骨髓細胞。單核骨髓細胞包括末端分化之巨噬細胞及樹突狀細胞(DC)以及單核球，其在發炎性條件下在組織中分化成巨噬細胞及DC。顆粒球性骨髓細胞包括末端分化之多形核嗜中性白血球、嗜酸性球、嗜鹼性球及肥大細胞之群體。

TNFR2僅可經由mTNF- α 完全接合。不同於TNFR1，TNFR2在其細胞質中不含有死亡域；實際上，其可經由TRAF及NF κ B路徑傳導信號以調節細胞存活及免疫抑制。mTNF亦在細胞中呈現反向信號傳導，在該細胞中該mTNF在受體接合時表現。兩種TNFR均可藉由TACE酶裂解且轉化成可溶性形式，其可藉由自細胞移除受體或充當針對sTNF- α 之誘餌而起使細胞對TNF- α 脫敏之作用。

【0004】 TNFR2在調節免疫系統中發揮重要作用，最可能經由其對表現高含量TNFR2之調節T細胞(Treg)之作用。在小鼠中，藉由降低Treg之功能，TNFR2之缺失使自體免疫疾病及結腸炎加重。在人類中，TNFRSF1B中之已知多形現象使得TNFR2表現減少或與TNF α 之結合減少且妨礙調節T細胞中之TNFR2介導之信號傳導。此等多形現象與自體免疫疾病，包括全身性紅斑性狼瘡症(SLE)、克隆氏病(Crohn's disease)及潰瘍性結腸炎強烈相關。在小鼠及人類中，TNFR2表現於高度抑制性Treg，包括腫瘤中存在之彼等Treg上，但不強烈表現於效應T細胞上。TNFR2表現與許多腫瘤類型中之抑制腫瘤微環境強烈相關。此外，已證明在卵巢癌中，TNFR2+ Treg可削弱TME內之T效應細胞反應(Govindaraj C)。小鼠模型已提供TNFR2妨礙對癌症之免疫反應之作用的進一步證據。此外，已在超過25種腫瘤類型，包括腎癌、結腸癌及卵巢癌上鑑別出TNFR2。功能增強TNFR2突變出現於患有難以治療之罕見CTCL形式之塞紮里症候群(Sézary syndrome)患者中。

【0005】 因此，此項技術中仍需要有效抑制或以其他方式拮抗TNFR2之治療抗體，及治療癌症及發炎性疾病之相關方法。

【發明內容】

【0006】 本發明係關於抗體及其抗原結合片段，其特異性結合於腫瘤壞死因子受體2 (TNFR2)；及其使用方法。一個態樣提供一種經分離之抗體或其抗原結合片段，其結合至TNFR2，包括人類TNFR2，該經分離之抗體或其抗原結合片段包含：

包含分別闡述於SEQ ID NO: 1-3中之VHCDR1、VHCDR2及VHCDR3區的重鏈可變(VH)區；及包含分別闡述於SEQ ID NO: 4-6中之VLCDR1、VLCDR2及VLCDR3區的輕鏈可變(VL)區；

包含分別闡述於SEQ ID NO: 7-9中之VHCDR1、VHCDR2及VHCDR3區的VH區；及包含分別闡述於SEQ ID NO: 10-12中之VLCDR1、VLCDR2及VLCDR3區的VL區；

包含分別闡述於SEQ ID NO: 13-15中之VHCDR1、VHCDR2及VHCDR3區的VH區；及包含分別闡述於SEQ ID NO: 16-18中之VLCDR1、VLCDR2及VLCDR3區的VL區；

包含分別闡述於SEQ ID NO: 19-21中之VHCDR1、VHCDR2及VHCDR3區的VH區；及包含分別闡述於SEQ ID NO: 22-24中之VLCDR1、VLCDR2及VLCDR3區的VL區；

包含分別闡述於SEQ ID NO: 25-27中之VHCDR1、VHCDR2及VHCDR3區的VH區；及包含分別闡述於SEQ ID NO: 28-30中之VLCDR1、VLCDR2及VLCDR3區的VL區；

包含分別闡述於SEQ ID NO: 31-33中之VHCDR1、VHCDR2及VHCDR3區的VH區；及包含分別闡述於SEQ ID NO: 34-36中之VLCDR1、VLCDR2及VLCDR3區的VL區；

包含分別闡述於SEQ ID NO: 37-39中之VHCDR1、VHCDR2及

VHCDR3 區的 VH 區；及包含分別闡述於 SEQ ID NO: 40-42 中之 VLCDR1、VLCDR2 及 VLCDR3 區的 VL 區；

包含分別闡述於 SEQ ID NO: 43-45 中之 VHCDR1、VHCDR2 及 VHCDR3 區的 VH 區；及包含分別闡述於 SEQ ID NO: 46-48 中之 VLCDR1、VLCDR2 及 VLCDR3 區的 VL 區；

包含分別闡述於 SEQ ID NO: 49-51 中之 VHCDR1、VHCDR2 及 VHCDR3 區的 VH 區；及包含分別闡述於 SEQ ID NO: 52-54 中之 VLCDR1、VLCDR2 及 VLCDR3 區的 VL 區；

包含分別闡述於 SEQ ID NO: 55-57 中之 VHCDR1、VHCDR2 及 VHCDR3 區的 VH 區；及包含分別闡述於 SEQ ID NO: 58-60 中之 VLCDR1、VLCDR2 及 VLCDR3 區的 VL 區；

包含分別闡述於 SEQ ID NO: 61-63 中之 VHCDR1、VHCDR2 及 VHCDR3 區的 VH 區；及包含分別闡述於 SEQ ID NO: 64-66 中之 VLCDR1、VLCDR2 及 VLCDR3 區的 VL 區；

包含分別闡述於 SEQ ID NO: 67-69 中之 VHCDR1、VHCDR2 及 VHCDR3 區的 VH 區；及包含分別闡述於 SEQ ID NO: 70-72 中之 VLCDR1、VLCDR2 及 VLCDR3 區的 VL 區；

包含分別闡述於 SEQ ID NO: 73-75 中之 VHCDR1、VHCDR2 及 VHCDR3 區的 VH 區；及包含分別闡述於 SEQ ID NO: 76-78 中之 VLCDR1、VLCDR2 及 VLCDR3 區的 VL 區；

包含分別闡述於 SEQ ID NO: 79-81 中之 VHCDR1、VHCDR2 及 VHCDR3 區的 VH 區；及包含分別闡述於 SEQ ID NO: 82-84 中之 VLCDR1、VLCDR2 及 VLCDR3 區的 VL 區；

包含分別闡述於SEQ ID NO: 85-87中之VHCDR1、VHCDR2及VHCDR3區的VH區；及包含分別闡述於SEQ ID NO: 88-90中之VLCDR1、VLCDR2及VLCDR3區的VL區；

包含分別闡述於SEQ ID NO: 91-93中之VHCDR1、VHCDR2及VHCDR3區的VH區；及包含分別闡述於SEQ ID NO: 94-96中之VLCDR1、VLCDR2及VLCDR3區的VL區；或

包含分別闡述於SEQ ID NO: 97-99中之VHCDR1、VHCDR2及VHCDR3區的VH區；及包含分別闡述於SEQ ID NO: 100-102中之VLCDR1、VLCDR2及VLCDR3區的VL區；

或該抗體或其抗原結合片段之變異體，其包含與(i)及(ii)之重鏈及輕鏈可變區一致之重鏈及輕鏈可變區，但在該等CDR區中有多至1、2、3、4、5、6、7或8個總胺基酸取代。

【0007】 在一些實施例中，該VH區包含與選自SEQ ID NO: 103、105、107、109、111、113、115、117、119、121、123、125、127、129、131、133及135之序列具有至少90%一致性之胺基酸序列。在一些實施例中，該VL區包含與選自SEQ ID NO: 104、106、108、110、112、114、116、118、120、122、124、126、128、130、134及136之序列具有至少90%一致性之胺基酸序列。

【0008】 某些抗體或其抗原結合片段包含：

SEQ ID NO: 103中所闡述之VH區及SEQ ID NO: 104中所闡述之VL區；

SEQ ID NO: 105中所闡述之VH區及SEQ ID NO: 106中所闡述之VL區；

SEQ ID NO: 107中所闡述之VH區及SEQ ID NO: 108中所闡述之VL區；

SEQ ID NO: 109中所闡述之VH區及SEQ ID NO: 110中所闡述之VL區；

SEQ ID NO: 111中所闡述之VH區及SEQ ID NO: 112中所闡述之VL區；

SEQ ID NO: 113中所闡述之VH區及SEQ ID NO: 114中所闡述之VL區；

SEQ ID NO: 115中所闡述之VH區及SEQ ID NO: 116中所闡述之VL區；

SEQ ID NO: 117中所闡述之VH區及SEQ ID NO: 118中所闡述之VL區；

SEQ ID NO: 119中所闡述之VH區及SEQ ID NO: 120中所闡述之VL區；

SEQ ID NO: 121中所闡述之VH區及SEQ ID NO: 122中所闡述之VL區；

SEQ ID NO: 123中所闡述之VH區及SEQ ID NO: 124中所闡述之VL區；

SEQ ID NO: 125中所闡述之VH區及SEQ ID NO: 126中所闡述之VL區；

SEQ ID NO: 127中所闡述之VH區及SEQ ID NO: 128中所闡述之VL區；

SEQ ID NO: 129中所闡述之VH區及SEQ ID NO: 130中所闡述之VL

區；

SEQ ID NO: 131中所闡述之VH區及SEQ ID NO: 132中所闡述之VL

區；

SEQ ID NO: 133中所闡述之VH區及SEQ ID NO: 134中所闡述之VL

區；或

SEQ ID NO: 135中所闡述之VH區及SEQ ID NO: 136中所闡述之VL

區。

【0009】 一些實施例包括一種經分離之抗體或其抗原結合片段，其結合至腫瘤壞死因子受體2 (TNFR2)，該經分離之抗體或其抗原結合片段包含：重鏈可變(VH)區，其包含與選自SEQ ID NO: 103、105、107、109、111、113、115、117、119、121、123、125、127、129、131、133及135之序列具有至少90%一致性之胺基酸序列；及分別地，輕鏈可變(VL)區，其包含與選自SEQ ID NO: 104、106、108、110、112、114、116、118、120、122、124、126、128、130、134及136之序列具有至少90%一致性之胺基酸序列。

【0010】 一些實施例包括一種經分離之抗體或其抗原結合片段，其結合至腫瘤壞死因子受體2 (TNFR2)，該經分離之抗體或其抗原結合片段包含：包含選自表R1中之加底線的序列之VHCDR1、VHCDR2及VHCDR3區之重鏈可變(VH)區；及分別地，包含選自表R2中之加底線的序列之VLCDR1、VLCDR2及VLCDR3區之輕鏈可變(VL)區。

【0011】 一些實施例包括如請求項6之經分離之抗體或其抗原結合片段，其包含：包含選自表R1之胺基酸序列的VH區，及分別地，包含選自表R2之胺基酸序列的VL區。

【0012】 一些實施例包括一種經分離之抗體或其抗原結合片段，其在抗原決定基處結合於人類腫瘤壞死因子受體2 (TNFR2)，該抗原決定基包含以下，由以下組成或基本上由以下組成：一或多個選自如由成熟人類TNFR2序列(FL人類TNFR2之殘基23-461)所定義之R21、Y23、T27、S33、K34、T51及S55之殘基，包括例如其中該抗原決定基包含以下，由以下組成或基本上由以下組成：一或多個選自REY、TAQMCCSK (SEQ ID NO: 328)及TVCDs (SEQ ID NO: 329)之殘基。在一些實施例中，該經分離之抗體或其抗原結合片段包含：包含分別闡述於SEQ ID NO: 37-39中之VHCDR1、VHCDR2及VHCDR3區的重鏈可變(VH)區；及包含分別闡述於SEQ ID NO: 40-42中之VLCDR1、VLCDR2及VLCDR3區的輕鏈可變(VL)區。在一些實施例中，該VH區包含與SEQ ID NO: 115具有至少90%一致性之胺基酸序列。在一些實施例中，該VL區包含與SEQ ID NO: 116具有至少90%一致性之胺基酸序列。在特定實施例中，該經分離之抗體或其抗原結合片段包含SEQ ID NO: 115中所闡述之VH區及SEQ ID NO: 116中所闡述之VL區。

【0013】 在一些實施例中，該經分離之抗體或其抗原結合片段結合於人類TNFR2，例如可溶性及/或細胞表現之人類TNFR2。

【0014】 在一些實施例中，該經分離之抗體或其抗原結合片段結合至至少一個、兩個、三個、四個或五個選自表T1之人類TNFR2肽抗原決定基。

【0015】 在一些實施例中，該抗體經人類化。在一些實施例中，該抗體係選自由以下組成之群：單鏈抗體、scFv、不具有鉸鏈區之單價抗體、微型抗體及前抗體(probody)。在一些實施例中，該抗體為Fab或Fab'

片段。在一些實施例中，該抗體為F(ab')₂片段。在一些實施例中，該抗體為全抗體。

【0016】 在一些實施例中，該抗體包含人類IgG恆定域。在一些實施例中，該IgG恆定域包含IgG1 CH1域。在一些實施例中，該IgG恆定域包含IgG1 Fc區，視情況經修飾之Fc區，視情況經一或多個胺基酸取代修飾。

【0017】 在一些實施例中，該經分離之抗體或其抗原結合片段以約2 nM或更低之K_D結合於人類TNFR2，例如至少一個來自表T1之肽抗原決定基。在一些實施例中，該經分離之抗體或其抗原結合片段以約0.7 nM或更低之K_D結合於人類TNFR2，或以約50 pM或更低之K_D結合於初級T細胞，視情況T_{reg}上之人類TNFR2。

【0018】 在一些實施例中，該經分離之抗體或其抗原結合片段具有以下特徵中之一或多者：

- (a) 抑制TNF- α 與TNFR2之結合；
- (b) 抑制TNFR2信號傳導；
- (c) 活化TNFR2信號傳導；
- (d) 抑制TNFR2三聚作用；
- (e) 交叉反應性結合於人類TNFR2及食蟹獼猴TNFR2；
- (f) 藉由抗體依賴性細胞毒性(ADCC)增加/誘導腫瘤細胞、T_{reg}及/或抑制骨髓細胞(視情況巨噬細胞、嗜中性白血球及骨髓來源抑制細胞(MDSC))之細胞殺滅/耗乏；
- (g) 藉由巨噬細胞介導之抗體依賴性細胞吞噬作用(ADCP)增加/誘導腫瘤細胞、T_{reg}及/或抑制骨髓細胞(視情況巨噬細胞、嗜中性白血球及

MDSC)之細胞殺滅/耗乏；

(h) 減少骨髓細胞(視情況巨噬細胞、嗜中性白血球及MDSC)之免疫抑制；

(i) 將MDSC及/或M2巨噬細胞轉化成促炎性M1巨噬細胞；

(j) 將T_{reg}轉化為效應T細胞；

(k) 將冷性腫瘤轉化成熱性腫瘤；

(l) 減少T_{reg}介導之免疫抑制；或

(m) (a)-(k)中之任何一或多者之組合。

【0019】 在一些實施例中，該經分離之抗體或其抗原結合片段不實質上結合於TNFR1、疱疹病毒侵入介體(HVEM)、CD40、死亡受體6(DR6)及/或骨保護素(OPG)。在一些實施例中，該經分離之抗體或其抗原結合片段為TNFR2拮抗劑。在一些實施例中，該經分離之抗體或其抗原結合片段為TNFR2促效劑。在一些實施例中，該經分離之抗體或其抗原結合片段為雙特異性或多特異性抗體。

【0020】 某些實施例包括編碼如本文所述的經分離之抗體或其抗原結合片段之經分離之聚核苷酸、包含經分離之聚核苷酸之表現載體或包含載體之經分離宿主細胞。

【0021】 亦包括一種組合物，其包含生理學上可接受之載劑及治療有效量之本文所述之經分離之抗體或其抗原結合片段。

【0022】 亦包括用於治療患有癌症，例如與異常TNFR2表現相關之癌症之患者的方法，其包含向該患者投與本文所描述之組合物，從而治療癌症。

【0023】 亦包括用於治療患有癌症，例如與TNFR2拮抗劑介導之免

疫抑制相關之癌症之患者的方法，其包含向該患者投與本文所描述之組合物，從而治療癌症。在一些實施例中，該抗體或其抗原結合片段為TNFR2拮抗劑。

【0024】亦包括用於治療患有發炎性及/或自體免疫疾病之患者的方法，其包含向該患者投與本文所述之組合物，從而治療發炎。在一些實施例中，發炎性及/或自體免疫疾病與異常TNFR2表現相關，例如其中抗體或其抗原結合片段為TNFR2促效劑。在一些實施例中，該發炎性及/或自體免疫疾病與TNFR2促效劑介導之免疫活化相關。

【圖式簡單說明】

【0025】

圖1說明所提出之抗TNFR2抗體在癌症免疫療法中之活性的機制。

圖2說明本文所述之抗體免疫接種及篩選流程。

圖3A-3D展示第一組人類嵌合抗體表徵之結果。在圖3A-3B中，將人類(3A)或食蟹獼猴(3B) TNFR2-His標記之蛋白質以1 $\mu\text{g/mL}$ 塗佈於96孔ELISA盤上且在4°C下培育隔夜。洗滌盤且使用1% BSA阻斷。在室溫(RT)下添加抗體1小時，洗滌且使用抗人類HRP偵測。使用TMB受質發展分析3至5分鐘。在圖3C中，對經工程改造以表現人類TNFR2之CHO細胞進行FACS結合。簡言之，將抗體與200,000個細胞一起在MACS緩衝劑中培育1小時，隨後洗滌且使用抗人類IgG BV421偵測20分鐘。使用Cytoflex或MACSQuant流式細胞儀分析樣品。在圖3D中，藉由在4°C下用1 $\mu\text{g/mL}$ TNFR-Fc塗佈盤隔夜來進行配位體阻斷ELISA。洗滌盤，阻斷且在室溫下培育抗體1小時。洗滌抗體且添加100 ng/mL TNF- α 且在室溫下培育1小時。用小鼠抗人類TNF- α 及抗小鼠IgG HRP洗滌之後偵測TNF-

α 。使用TMB受質發展分析5至7分鐘。

圖4A-4D展示第二組人類嵌合抗體表徵之結果，包括抗體與可溶性(4A)及基於細胞之人類TNFR2 (4C)、食蟹獼猴TNFR2 (4B)之結合，及基於ELISA之TNF- α 阻斷(4D)。如上文圖3A-3D中所描述進行。

圖5展示NFkB HEK報導細胞株上之人類嵌合抗體的TNFR信號傳導。將來自Promega之HEK TNFR報導細胞以每孔50,000個細胞塗鋪於平底盤中。添加10 μ g/mL所指示抗體或0.2 ng/mL TNF- α 且與細胞一起在37℃下培育20小時。使用與上清液呈4:1比率之QuantiBlue試劑來偵測報導子活性10分鐘。藉由SpectroMax在655 nm下讀取盤。資料指示當信號水準較低時，55F6具有一些促效活性而其他抗體不具有顯著活性。

圖6A-6D展示人類化抗體與可溶性(6A)及基於細胞之人類TNFR2 (6C)、食蟹獼猴TNFR2 (6B)之結合，及基於ELISA之TNF- α 阻斷(6D)。

圖7展示人類化候選物之基於細胞之TNF α 阻斷分析。以100,000個細胞/孔塗鋪過度表現TNFR2之CHO細胞。將細胞與所指示抗體一起在冰上培育30分鐘。洗滌細胞且添加14 ng/mL經生物素標記之TNF α 30分鐘。洗掉TNF α 且用SA-PE偵測15分鐘。使用Cytoflex或MACSQuant流式細胞儀分析細胞。重複分析兩次。

圖8展示可溶性TNFR1結合分析。在ELISA盤上在4℃下以1 μ g/mL塗佈TNFR1-His標記之蛋白質隔夜。洗滌盤，阻斷且在室溫下以指示濃度添加抗體1小時。洗滌抗體且用抗人類IgG HRP偵測1小時。使用TMB受質發展分析10分鐘。

圖9A-9B藉由報導子分析展示TNFR2-CHO細胞之ADCC。根據製造商方案使用來自Promega之ADCC報導子生物分析核心套組。簡言之，將

25,000個TNFR2-CHO細胞添加至平孔盤中分析緩衝劑中。以指示濃度添加抗體。每孔添加75,000個效應細胞(E:T=3:1)。在37°C下培育盤6小時。6小時後，將盤平衡至室溫且使用Bio-Glo螢光素酶受質偵測報導子活性，在SpectroMAX盤讀取器上5分鐘之後量測。圖9A展示相對於同型之倍數變化，其以RLU(誘導-背景)/RLU(同型對照組-背景)計算。圖9B展示RLU而非倍數變化。

圖 10A-10F 藉由 Octet [人類化純系 25-71 (A ; $K_{on}=3.58E+05$ 1/Ms ; $K_{off}=5.53E-04$ 1/s) 及 25-108 (B ; $K_{on}=3.76E+05$ 1/Ms ; $K_{off}=2.33E-04$ 1/s)]展示測試抗體與TNFR2之高親和力單價結合，及藉由ELISA展示的與人類TNFR2蛋白質(10C)、藉由ELISA展示的與食蟹獼猴TNFR2蛋白質(10D)、細胞表現之人類TNFR2 (10E)、活化人類 T_{reg} (10F)之結合。

圖11A-11E展示25-71及25-108對TNFR2具有特異性，如藉由不具有與TNFR1 (11A)、疱疹病毒侵入介體(HVEM ; 11B)、CD40 (11C)、死亡受體6 (DR6 ; 11D)及骨保護素(OPG ; 11E)之結合所展示。

圖12A-12B展示經由抗體依賴性細胞毒性(ADCC)的25-71及25-108對表現TNFR2之細胞(12A，轉染物)及表現TNFR2之腫瘤細胞(12B，K562，人類AML細胞株)之細胞殺滅/耗乏。

圖13A-13B展現經由ADCC的測試抗體對表現TNFR2之人類 T_{reg} 之細胞殺滅/耗乏。

圖 14A-14B展示經由巨噬細胞介導之抗體依賴性細胞吞噬作用(ADCP)的25-71及25-108對表現TNFR2之腫瘤細胞之細胞殺滅。

圖15A-15C展示25-71及25-108可逆轉來自兩個不同供體(15B及15C)

之骨髓來源之抑制細胞(MDSC)介導之免疫抑制。抑制百分比=單獨T-
[(T+MDSC)/單獨T]×100。

圖16展示抗體純系25-71與全長人類TNFR2 (SEQ ID NO: 327)之區域之間的抗原決定基位點，該抗原決定基包括全長TNFR2之殘基43、45、49、55、56、73及77。

圖17A-17J展示抗體純系25-71與人類TNFR2之間的相互作用。TNFR2 PDB結構3ALQ在抗原決定基位點上呈灰色，對應於全長人類TNFR2序列之殘基43-45 (REY)；殘基49-56 (TAQMCCSK；SEQ ID NO: 328)；及殘基73-77 (TVCD S；SEQ ID NO: 329)。展示前視圖(A)、後視圖(B)、側視圖1 (C)、側視圖2 (D)及俯視圖(E)之帶狀/表面表示；及前視圖(F)、後視圖(G)、側視圖1 (H)、側視圖2 (I)及俯視圖(J)之帶狀表示。

圖18A-18E展示純系25-71逆轉效應T細胞之T_{reg}抑制。在**18A**中，當添加至抑制分析中時，經純化之T_{reg}表現TNFR2。在**18B-18C**中，資料標繪為T反應細胞之增殖% (B)或Treg抑制% (C)。**圖18D-18E**展示來自1:2 Tresp:Treg比率條件(D)及IgG1對照組(E)之例示性增殖直方圖。

圖19A-19C展示注射Colo205細胞之雌性裸小鼠中純系25-71之抗腫瘤作用(48% TGI)。**19A**概述治療方案，**19B**展示測試劑對腫瘤體積之影響，且**19C**展示對體重之影響。

【實施方式】

相關申請案之交叉參考

【0026】 本申請案根據35 U.S.C. § 119(e)主張2019年9月17日申請之美國臨時申請案第62/901,364號；2020年3月5日申請之美國臨時申請案

第62/985,509號；2020年7月2日申請之美國臨時申請案第63/047,824號；及2020年7月29日申請之美國臨時申請案第63/058,016號的權利；其中每一者以全文引用之方式併入本文中。

【0027】 本發明係關於特異性結合至腫瘤壞死因子受體2 (TNFR2) 之抗體及其抗原結合片段，尤其具有特定抗原決定基特異性及功能特性之抗體。一些實施例涵蓋特定人類化抗體及其片段，其能夠結合於TNFR2、阻斷TNFR2與其配位體腫瘤壞死因子- α (TNF- α)結合，及抑制誘導之下游細胞信號傳導及生物作用。在某些實施例中，抗TNFR2抗體或其抗原結合片段為TNFR2拮抗劑或抑制劑。在一些情況下，TNFR2之拮抗劑藉由阻斷例如腫瘤微環境中之TNFR2之免疫抑制作用增強免疫反應。本文所述之TNFR2拮抗劑抗體適用於治療及預防例如癌症，包括表現TNFR2之癌症。

【0028】 一些實施例係關於抗TNFR2抗體或其抗原結合片段用於診斷、評估及治療與TNFR2活性或其異常表現相關之疾病及病症的用途。本發明抗體用於治療或預防癌症以及其他疾病。

【0029】 除非特定指示相反，否則本發明之實踐將採用此項技術之技能內的病毒學、免疫學、微生物學、分子生物學及重組DNA技術之習知方法，其中許多出於說明之目的而描述於下文中。此類技術在文獻中充分解釋。參見例如 *Current Protocols in Molecular Biology* 或 *Current Protocols in Immunology*, John Wiley & Sons, New York, N.Y.(2009)；Ausubel等人，*Short Protocols in Molecular Biology*, 第3版, Wiley & Sons, 1995；Sambrook及Russell, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual* (第3版, 2001)；Maniatis等人 *Molecular Cloning: A Laboratory*

Manual (1982) ; *DNA Cloning: A Practical Approach*, 第I及II卷 (D. Glover編) ; *Oligonucleotide Synthesis* (N. Gait編, 1984) ; *Nucleic Acid Hybridization* (B. Hames 及 S. Higgins 編, 1985) ; *Transcription and Translation* (B. Hames及S. Higgins編, 1984) ; *Animal Cell Culture* (R. Freshney 編, 1986) ; Perbal, *A Practical Guide to Molecular Cloning* (1984)及其他類似參考文獻。

【0030】 如本說明書及隨附申請專利範圍中所使用，除非上下文另外明確指示，否則單數形式「一(a/an)」及「該」包括複數個指代物。

【0031】 「約」意謂相對於參考數量、水準、值、數目、頻率、百分比、尺寸、大小、量、重量或長度變化多至20%、15%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%或1%之數量、水準、值、數目、頻率、百分比、尺寸、大小、量、重量或長度。

【0032】 「拮抗劑」係指干擾或以其他方式減少另一試劑或分子之生理作用的試劑(例如抗體)。在一些情況下，拮抗劑特異性結合於另一試劑或分子。包括完全及部分拮抗劑。

【0033】 「促效劑」係指增加或增強另一試劑或分子之生理作用之試劑(例如抗體)。在一些情況下，促效劑特異性結合於另一試劑或分子。包括完全及部分促效劑。

【0034】 在本說明書通篇中，除非上下文另外需要，否則字組「包含(comprise)」或諸如「包含(comprises)」或「包含(comprising)」之變化形式應理解為暗示包括所陳述之要素或整體或者要素或整體組，但不排除任何其他要素或整體或者要素或整體組。

【0035】 「由……組成」意欲包括且限於在片語「由……組成」中

間的任何事物。因此，片語「由……組成」指示所列要素為所需或必選的，且不可存在其他要素。「基本上由……組成」意欲包括該片語中間所列之任何要素，且限於不干擾或有助於所列要素在本發明中所指定之活性或作用的其他要素。因此，片語「基本上由……組成」指示所列要素為所需或必選的，但其他要素視情況選用且視其是否實質上影響所列要素之活性或作用而定，可存在或可不存在。

【0036】 除非另外明確說明，否則本說明書中之各實施例應在加以必要修正後應用於每一其他實施例。

【0037】 術語「調節」及「改變」包括相對於對照組，通常統計學上顯著或生理學上顯著之量或程度的「增加」、「提高」或「刺激」以及「降低」、「減少」或「抑制」。「增加」、「刺激」或「提高」之量通常為「統計學上顯著」之量，且可包括為由無組合物(例如不存在試劑)或對照組合物產生之量的1.1、1.2、1.5、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、30、40、50、60、70、80、90、100倍或更多倍(例如500、1000倍)(包括其間的所有整數及範圍，例如1.5、1.6、1.7、1.8等)的增加。「降低」或「減少」或「抑制」之量通常為「統計學上顯著」之量，且可包括由無組合物(例如不存在試劑)或對照組合物產生之量的1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或100%降低(包括其間的所有整數及範圍)。本文描述比較及「統計學上顯著」之量的實例。

【0038】 「實質上」或「基本上」意謂幾乎全部或完全，例如某一

給定數量之95%、96%、97%、98%、99%或更大。

【0039】 「在統計學上顯著」意謂結果不太可能偶然出現。統計學上之顯著性可藉由此項技術中已知之任何方法來確定。顯著性之常用量度包括p值，其為虛無假設為真之情況下，所觀測事件將發生之頻率或機率。若獲得之p值小於顯著性水準，則駁回虛無假設。在簡單情況下，顯著性水準定義為p值為0.05或更小。

【0040】 對重組DNA、寡核苷酸合成及組織培養及轉化可使用標準技術(例如電穿孔、脂質體轉染)。可根據製造商之說明書或如通常在此項技術中所實現或如本文所描述進行酶促反應及純化技術。此等及相關技術及程序一般可根據此項技術中熟知之習知方法及如在本說明書通篇中所引用及論述之各種通用及更具體參考文獻中所描述來執行。除非提供具體定義，否則本文所描述的與分子生物學、分析化學、合成有機化學以及藥物及醫藥化學結合利用之命名法，以及該等學科之實驗室程序及技術為此項技術中熟知且常用者。可將標準技術用於重組技術、分子生物學、微生物學、化學合成、化學分析、醫藥製備、調配及遞送以及患者治療。

【0041】 在某些實施例中，抗體或其抗原結合片段之特徵在於或包含：包含互補決定區V_HCDR1、V_HCDR2及V_HCDR3序列之重鏈可變區(V_H)序列，及包含互補決定區V_LCDR1、V_LCDR2及V_LCDR3序列之輕鏈可變區(V_L)序列。例示性V_HCDR1、V_HCDR2、V_HCDR3、V_LCDR1、V_LCDR2及V_LCDR3序列提供於下表H1中。

表H1：人類化抗體CDR序列		
CDR	序列	SEQ ID NO:
h600_23_4		
HCDR1	SYTMG	1
HCDR2	FISSSGHTYYANWAKG	2

HCDR3	EGGYGGYDYTGIFNL	3
LCDR1	<u>QATESISSWLA</u>	4
LCDR2	GASTLES	5
LCDR3	QQGYIYTNVDNT	6
h600_23_4_ED		
HCDR1	SYTMG	7
HCDR2	FISSSGHTYYANWAKG	8
HCDR3	<u>DGGYGGYDYTGIFNL</u>	9
LCDR1	QATESISSWLA	10
LCDR2	<u>GASTLES</u>	11
LCDR3	QQGYIYTNVDNT	12
h600_23_24_H		
HCDR1	<u>SYGVN</u>	13
HCDR2	GINTGGSTYYANWAKG	14
HCDR3	TSGNNVYNYFTL	15
LCDR1	QASQSIPSLLA	16
LCDR2	<u>APSTLAS</u>	17
LCDR3	QSYYYGDNTYNNI	18
h600_25_9		
HCDR1	TYDIN	19
HCDR2	IIYTGGITNFANWAKG	20
HCDR3	GGYDSEGYVYPDAFDP	21
LCDR1	QASESISNLLA	22
LCDR2	RASILTS	23
LCDR3	QHGYTGTVNQNV	24
h600_25_37		
HCDR1	NYAMG	25
HCDR2	SRRTDGITYYANWAEG	26
HCDR3	DVGGEWWYFNL	27
LCDR1	QASQSINIYLA	28
LCDR2	DASKLAS	29
LCDR3	QQGINNIG	30
h600_23_37_ED		
HCDR1	NYAMG	31
HCDR2	SRRTDGITYYANWAEG	32
HCDR3	DVGGDGGWYFNL	33
LCDR1	QASQSINIYLA	34

LCDR2	DASKLAS	35
LCDR3	QQGINNIG	36
h600_25_71		
HCDR1	SYAMG	37
HCDR2	DISTSGNAYYATWVKG	38
HCDR3	ADYGGETYAFDP	39
LCDR1	QASQSISSYLN	40
LCDR2	SASTLAS	41
LCDR3	QQGYSDSNIDNV	42
h600_25_92		
HCDR1	SHHMI	43
HCDR2	IIDAGSGSTYYASWAKG	44
HCDR3	GGLTESLGTYFDL	45
LCDR1	QASESIDSGLA	46
LCDR2	DSSTLAS	47
LCDR3	QSNYDTGSSVYDWGS	48
h600_25_108		
HCDR1	DYFMT	49
HCDR2	IINTGGDSYYATWAKG	50
HCDR3	DTGYGGYDYAGSFDP	51
LCDR1	QASENINSWLA	52
LCDR2	EASKLAS	53
LCDR3	QQGYIYIDVGNI	54
h600_24_2		
HCDR1	VSYWIC	55
HCDR2	CTDGGDGSSYYASWVNG	56
HCDR3	DRSDVFNL	57
LCDR1	QAGQSIDSNLA	58
LCDR2	RASTLAS	59
LCDR3	QSFYVTISAMVDYP	60
h600_24_10		
HCDR1	RYAMA	61
HCDR2	YIDTGDSTYYATWAKG	62
HCDR3	VGVRMYL	63
LCDR1	QASQSISSYLS	64
LCDR2	RASTLES	65
LCDR3	QCGYYGGSYIGA	66

h600_24_124		
HCDR1	SYGIS	67
HCDR2	YIYPDYGSTDYATWVNG	68
HCDR3	GYASSSGYYDPKYFGL	69
LCDR1	RASEDIESYLA	70
LCDR2	DASDLAS	71
LCDR3	QHGFYTSRSDSV	72
h600_24_31		
HCDR1	SYDMS	73
HCDR2	YIWSSGSAYYATWAEG	74
HCDR3	RYVGSSYDT	75
LCDR1	QSSQSVSSNNYLS	76
LCDR2	AASYLAS	77
LCDR3	LGDYDNDIDHA	78
h600_24_103		
HCDR1	SYAMG	79
HCDR2	FIDTGGSTYYANWAKG	80
HCDR3	VGARMYL	81
LCDR1	QASQISISNLLA	82
LCDR2	RASTLES	83
LCDR3	QCSYYGGSYIGA	84
h600_HB_11D7.1		
HCDR1	RYYMS	85
HCDR2	YIDPIFGNTYYASWVNG	86
HCDR3	DGDAGYDGYGYGTDL	87
LCDR1	QASENIYSGLA	88
LCDR2	SAFTLAS	89
LCDR3	QTYYYGSVTYFNA	90
h600_HB_28B7.3		
HCDR1	SHYMI	91
HCDR2	IITSSDYIYYARWAKGR	92
HCDR3	YNYDDDGELEFNL	93
LCDR1	QSSQSIDANNDLA	94
LCDR2	LASKLAS	95
LCDR3	LGGYDDDADNT	96
h600_HB_55F6.6		
HCDR1	NNYMC	97

HCDR2	CIYPSIVGPTYTYANWAKG	98
HCDR3	DRYDDYGDYFNL	99
LCDR1	QASQSIYNYLS	100
LCDR2	YASTLAS	101
LCDR3	QSNSGVNGNRYGNA	102

【0042】 因此，在某些實施例中，抗體或其抗原結合片段結合於 TNFR2且包含：

包含選自**表H1**之互補決定區V_HCDR1、V_HCDR2及V_HCDR3序列的重鏈可變區(V_H)序列；及

包含選自**表H1**之互補決定區V_LCDR1、V_LCDR2及V_LCDR3序列的輕鏈可變區(V_L)序列，

包括其特異性結合於至少一個TNFR2多肽或抗原決定基(例如選自**表T1**)之變異體。

【0043】 在某些實施例中，CDR序列如下：

包含分別闡述於SEQ ID NO: 1-3中之VHCDR1、VHCDR2及VHCDR3區的重鏈可變(VH)區；及包含分別闡述於SEQ ID NO: 4-6中之VLCDR1、VLCDR2及VLCDR3區的輕鏈可變(VL)區；

包含分別闡述於SEQ ID NO: 7-9中之VHCDR1、VHCDR2及VHCDR3區的VH區；及包含分別闡述於SEQ ID NO: 10-12中之VLCDR1、VLCDR2及VLCDR3區的VL區；

包含分別闡述於SEQ ID NO: 13-15中之VHCDR1、VHCDR2及VHCDR3區的VH區；及包含分別闡述於SEQ ID NO: 16-18中之VLCDR1、VLCDR2及VLCDR3區的VL區；

包含分別闡述於SEQ ID NO: 19-21中之VHCDR1、VHCDR2及VHCDR3區的VH區；及包含分別闡述於SEQ ID NO: 22-24中之

VLCDR1、VLCDR2及VLCDR3區的VL區；

包含分別闡述於SEQ ID NO: 25-27中之VHCDR1、VHCDR2及VHCDR3區的VH區；及包含分別闡述於SEQ ID NO: 28-30中之VLCDR1、VLCDR2及VLCDR3區的VL區；

包含分別闡述於SEQ ID NO: 31-33中之VHCDR1、VHCDR2及VHCDR3區的VH區；及包含分別闡述於SEQ ID NO: 34-36中之VLCDR1、VLCDR2及VLCDR3區的VL區；

包含分別闡述於SEQ ID NO: 37-39中之VHCDR1、VHCDR2及VHCDR3區的VH區；及包含分別闡述於SEQ ID NO: 40-42中之VLCDR1、VLCDR2及VLCDR3區的VL區；

包含分別闡述於SEQ ID NO: 43-45中之VHCDR1、VHCDR2及VHCDR3區的VH區；及包含分別闡述於SEQ ID NO: 46-48中之VLCDR1、VLCDR2及VLCDR3區的VL區；

包含分別闡述於SEQ ID NO: 49-51中之VHCDR1、VHCDR2及VHCDR3區的VH區；及包含分別闡述於SEQ ID NO: 52-54中之VLCDR1、VLCDR2及VLCDR3區的VL區；

包含分別闡述於SEQ ID NO: 55-57中之VHCDR1、VHCDR2及VHCDR3區的VH區；及包含分別闡述於SEQ ID NO: 58-60中之VLCDR1、VLCDR2及VLCDR3區的VL區；

包含分別闡述於SEQ ID NO: 61-63中之VHCDR1、VHCDR2及VHCDR3區的VH區；及包含分別闡述於SEQ ID NO: 64-66中之VLCDR1、VLCDR2及VLCDR3區的VL區；

包含分別闡述於SEQ ID NO: 67-69中之VHCDR1、VHCDR2及

VHCDR3 區的 VH 區；及包含分別闡述於 SEQ ID NO: 70-72 中之 VLCDR1、VLCDR2 及 VLCDR3 區的 VL 區；

包含分別闡述於 SEQ ID NO: 73-75 中之 VHCDR1、VHCDR2 及 VHCDR3 區的 VH 區；及包含分別闡述於 SEQ ID NO: 76-78 中之 VLCDR1、VLCDR2 及 VLCDR3 區的 VL 區；

包含分別闡述於 SEQ ID NO: 79-81 中之 VHCDR1、VHCDR2 及 VHCDR3 區的 VH 區；及包含分別闡述於 SEQ ID NO: 82-84 中之 VLCDR1、VLCDR2 及 VLCDR3 區的 VL 區；

包含分別闡述於 SEQ ID NO: 85-87 中之 VHCDR1、VHCDR2 及 VHCDR3 區的 VH 區；及包含分別闡述於 SEQ ID NO: 88-90 中之 VLCDR1、VLCDR2 及 VLCDR3 區的 VL 區；

包含分別闡述於 SEQ ID NO: 91-93 中之 VHCDR1、VHCDR2 及 VHCDR3 區的 VH 區；及包含分別闡述於 SEQ ID NO: 94-96 中之 VLCDR1、VLCDR2 及 VLCDR3 區的 VL 區；或

包含分別闡述於 SEQ ID NO: 97-99 中之 VHCDR1、VHCDR2 及 VHCDR3 區的 VH 區；及包含分別闡述於 SEQ ID NO: 100-102 中之 VLCDR1、VLCDR2 及 VLCDR3 區的 VL 區。

【0044】亦包括其變異體，包括結合於 TNFR2 之親和力成熟變異體，例如在例如本文所描述之 V_H CDR1、 V_H CDR2、 V_H CDR3、 V_L CDR1、 V_L CDR2 及/或 V_L CDR3 序列中之一或多者的 CDR 區中具有 1、2、3、4、5、6、7 或 8 個全變異的變異體。例示性「變異」包括胺基酸取代、添加及缺失。

【0045】在某些實施例中，抗體或其抗原結合片段之特徵為或包含

重鏈可變區(V_H)序列及輕鏈可變區(V_L)序列。例示性人類化V_H及V_L序列提供於以下**表H2**中，例示性兔V_H序列提供於以下**表R1**中(V_HCDR1、V_HCDR2及V_HCDR3區加底線)，且例示性兔V_L序列提供於以下**表R2**中(V_LCDR1、V_LCDR2及V_LCDR3區加底線)。

表H2：人類化重鏈及輕鏈序列		
名稱	序列(CDR加底線)	SEQ ID NO:
HC h600_23_4	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGIDLSSYTMGWVRQAPGK GLEWVGFISSSGHTYYANWAKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCAREGGYGGYDYTGIFNLWGQGTLVTVSS	103
LC h600_23_4	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCQATESISSWLAWYQQKPGKA PKLLIYGASTLES ¹ GVPSRFSGSGSGTEFTLTIS ² SLQPD ³ DFATY YCQQGYIYTNVDNTFGGGTKVEIK	104
HC h600_23_4_ED	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGIDLSSYTMGWVRQAPGK GLEWVGFISSSGHTYYANWAKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCARDGGYGGYDYTGIFNLWGQGTLVTVSS	105
LC h600_23_4_ED	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCQATESISSWLAWYQQKPGKA PKLLIYGASTLES ¹ GVPSRFSGSGSGTEFTLTIS ² SLQPD ³ DFATY YCQQGYIYTNVDNTFGGGTKVEIK	106
HC h600_23_24_H	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSLSNSYGVNWVRQAPGK GLEWVGGIN ¹ TGGSTYYANWAKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCARTSGNNVYNYFTLWGQGTLVTVSS	107
LC h600_23_24_H	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQSIPSL ¹ LAWYQQKPGKA PKLLIYAPSTLAS ² GVPSRFSGSGSGTDFTLTIS ³ SLQPE ⁴ DFATY YCQSYYYGDNTYNNIFGGG ⁵ TKVEIK	108
HC h600_25_9	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSLS ¹ TYDINWVRQAPGK GLEWVGIIYTGGITNFANWAKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCARGGYDSEGYVYPDAFDPWGQGTLVTVSS	109
LC h600_25_9	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASESISNLLAWYQQKPGKA PKLLIYRASILTSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS ² SLQPE ³ DFATY YCQHGYTG ⁴ TNVQNVFGGGTKVEIK	110
HC h600_25_37	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGIDLSNYAMGWVRQAPGK GLEWVGSRRTDGITYYANWAEGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCGRDVGGE ¹ GGWYFNLWGQGTLVTVSS	111
LC h600_25_37	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCQASQSINIYLAWYQQKPGKA PKLLIYDASKLAS ¹ GVPSRFSGSGSGTEFTLTIS ² SLQPD ³ DFATY YCQQGINNIGFGGGTKVEIK	112
HC h600_23_37_ED	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGIDLSNYAMGWVRQAPGK GLEWVGSRRTDGITYYANWAEGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCGRDVG ¹ GDGGWYFNLWGQGTLVTVSS	113
LC h600_23_37_ED	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCQASQSINIYLAWYQQKPGKA PKLLIYDASKLAS ¹ GVPSRFSGSGSGTEFTLTIS ² SLQPD ³ DFATY YCQQGINNIGFGGGTKVEIK	114

HC h600_25_71	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGIDLSSYAMGWVRQAPGK GLEWVGDISTSGNAYYATWVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCARADYGGETYAFDPWGQGT LVTVSS	115
LC h600_25_71	DIQMTQSPSSLSASVGDRV TITCQASQSISSYLNWYQQKPGKA PKLLIYSASTLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATY YCQQGYSDSNIDNVFGGGTKVEIK	116
HC h600_25_92	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSLS SHHMIWVRQAPGK GLEWVGIIIDAGSGSTYYASWAKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSL RAEDTAVYYCARGGLTESLGT YFDLWGQGT LVTVSS	117
LC h600_25_92	DIQMTQSPSSLSASVGDRV TITCQASESIDSGLAWYQQKPGKA PKLLIYDSSTLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATY YCQSNYDTGSSVYDWGSFGGGTKVEIK	118
HC h600_25_108	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSLS DYFMTWVRQAPGK GLEWVGIIINTGGDSYYATWAKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCARDTGYGGYDYAGS FDPWGQGT LVTVSS	119
LC h600_25_108	DIQMTQSPSSVSASVGDRV TITCQASENINSWLAWYQQKPGKA PKLLIYEASKLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATY YCQQGYIYIDVGNIFGGGT KVEIK	120
HC h600_24_2	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSFSVSYWICWVRQAPG KGLEWVACTDGGDGSSYYASWVNGRFTISRDN SKNTLYLQMNS LRAEDTAVYYCARDRSDVFN LWGQGT LVTVSS	121
LC h600_24_2	DIQMTQSPSSLSASVGDRV TITCQAGQSIDS NLAWYQQKPGKA PKLLIYRASTLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATY YCQSFYVTISAMVDY PFGGGT KVEIK	122
HC h600_24_10	EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGIDLS RYAMAWVRQAPGK GLEWVG YIDTGDSTYYATWAKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCTNVGVRMYLW GQGT LVTVSS	123
LC h600_24_10	DIQMTQSPSSLSASVGDRV TITCQASQSISSYLSWYQQKPGKA PKLLIYRASTLES GVP SRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATY YCQCGYYGGSYIGAFGGGT KVEIK	124
HC h600_24_124	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGIDFSSYGISWVRQAPGK GLEWVAYIYPDYGSTDYATWVNGRFTISLDN SKNTLYLQMNSL RAEDTAVYYCASGYASSSGYYDPKYFGLW GQGT LVTVSS	125
LC h600_24_124	DIQMTQSPSSLSASVGDRV TITCRASEDIESY LAWYQQKPGKA PKLLIYDASDLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATY YCQHGFYTSRSDSVFGGGTKVEIK	126
HC h600_24_31	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSLS SYDMSWVRQAPGK GLEWVG YIWSSGSAYYATWAEGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCARRYVGSSYDTWGQGT LVTVSS	127
LC h600_24_31	DIQMTQSPSSLSASVGDRV TITCQSSQSVSSNNYLSWYQQKPG KAPKLLIYAASYLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFA TYYCLGDYDNDIDHAFGGGT KVEIK	128
HC h600_24_103	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGIDLSSYAMGWVRQAPGK GLEWVG FIDTGGSTYYANWAKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCANVGARMYLW GQGT LVTVSS	129
LC h600_24_103	DIQMTQSPSSLSASVGDRV TITCQASQSI SNLLAWYQQKPGKA PKLLIYRASTLES GVP SRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATY YCQCSYGGSYIGAFGGGT KVEIK	130

HC h600_HB_11D7.1	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFD <u>FSRY</u> MSWVRQAPGK GLEWVG Y IDPIFGNTYYASWVNGRFTISSDNAKNSLYLQMN SL RAEDTAVYYCARDGDAGYDGYGYGTDLWGQGT LV TVSS	131
LC h600_HB_11D7.1	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASENIYSGLAWYQQKPGKV PKLLIVSAFTLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SL QPEDVATY YCQTYYYGSVTYFNAFGGGTKVEIK	132
HC h600_HB_28B7.3	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSLN <u>SHYMI</u> WVRQAPGK GLEWVG I ITSSDYIYYARWAKGRFTISRDN SKNT LYLQMN SLR AEDTAVYYCARYNYDDDGELFNLWGQGT LV TVSS	133
LC h600_HB_28B7.3	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQSSQSIDANNDLAWYQQKPG KAPKLLIYLASKLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SL QPEDFA TYYCLGGYDDADANTFGGGTKVEIK	134
HC h600_HB_55F6.6	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSFTNNYMCWVRQAPG KGLEWVGCIYPSIVGPTYANWAKGRFTISRDN SKNT LYLQMN SLRAEDTAVYYCVRDRYDDYGDYFNLWGQGT LV TVSS	135
LC h600_HB_55F6.6	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQSIYNYLSWYQQKPGKA PKRLIYYASTLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SL QPEDFATY YCQSN SGV NGNRYGN AF GGGT KVEIK	136

表R1. 例示性兔抗體重鍵序列 (HCDR 1-3加底線)		
名稱	序列	SEQ ID NO:
rab600_24_2	QEQLVESGGGLVQPEGSLALTCKASGFSFSVSYWICWVRQ APGKGLEW IA CTDGGDGSSYYASWVNGRFTISKISSTTVT LQMTSLTAADTAIYFCARDRSDVFN LWG PGTLTVSS	137
rab600_24_25	QSLEESGGGLVKPEGSLTLTCAVSGFDLNSYYWICWARQA PGKGLEW IA CIDGGSTGSAYYASWAKGRLSISKASSTTVT LQMTSLTAADTATYFCARVQSYVG YANY GYPNYFNLWGPG TLTVSS	138
rab600_24_62	QSLEESGGDLVVPGTSLTLTCTASGFDLSSFYIMCWVRQA PGKGLEW IA CIYAVSSGSTYYASWAKGRFTVSR TS STTAT LQMTSLTAADTATYFCARHQSYETYGYVG VY ATYFSLWG PGTLTVSS	139
rab600_24_97	QSLEESGGDLVKPGASLTLTCKASGFSFSSGHDMCWVRQA PGKGLEW IA CIYPDYDITDYASWVNGRFTISLDNAQNTVF LQMTSLTAADTATYFCARSGYGGFRYGFNLWGPGTLTV S S	140
rab600_24_124	QEQLVESGGGLVTLGGSLKL S CKASGIDFSSYGISWVRQA PGKGLEW IA YIYPDYGSTDYATWVNGRFTISLDNAQNTVF LQMTSLTAADTATYFCASGYASSSGYYDPKYFGLWGPGTL TVSS	141
rab600_25_10	QSVEESGGRLVAPGTPLTLTCTVSGIDLSRYAMAWVRQAP GK GLE YIGYIDTGDSTYYATWAKGRFTISRTSTTVHLK IA SPTTEDTATYFCTNVGVRMYLWGPGTLTVSS	142
rab600_25_20	QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCIVSGIDLSRYAMGWVRQAP GK GLE YIGFIDTAGSTYYANWAKGRFTISK T STTVDLK IA SPTTEDTATYFCANVGARMY LWG PGTLTVSS	143

rab600_25_31	QEQLKESGGGLVTPGTPLTLTCTASGFSLSSYDMSWVRQA PGKGLEWIGYIWSSGSAYYATWAEGRFTISKSTTVGLKI TSPTTEDTATYFCARRYVGSSYDTWGQGTTLTVSS	144
rab600_25_103	QEQLKESGGGLVTPGTPLTLTCTVSGIDLSSYAMGWVRQA PGKGLEYIGFIDTGGSTYYANWAKGRFTISRTSTTVDLKI ASPTTEDAATYFCANVGARMYLWGPGTLTVSS	145
rab600_23_7H2.5	QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTASGFSLSNYYMNWVRQAP GKGLEWIGIITDSGTTYASWVKGRFTISKSTTVDLKMT SLTTEDTATYFCAREPDYDGYAGYGYGDLWGQGTTLTVSS	146
rab600_23_8G10.7	QQLEQSGGGAGGGLVKPGGSLELCKASGFTLINSHWICW VRQAPGKGLEWIGCIFAGSAGSTYYATWVSGRFTLSRDID QNTGCLQLNSLTAADTAMYYCARDQNTNTAYDPFYLNWLGQ GTLTVTVSS	147
rab600_23_8G11.5	QSLEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLNSNGMNWVRQAP GKGLEWIGGINAGGSAYYANWAKGRFTISKSTSTMVDLKIT SPTTEDTATYFCAKTSGINVYNYLNLWGQGTTLTVSS	148
rab600_23_9B11.2	QQQLVESGGGLVKPGASLTTLTCKASGFSSNTYYMCWVRQ APGKGLEWIIACIEAGDSESNYASWAKGRFTISKASSTTV TLQMTTLTAADTATYFCARATYDTFGYGDYVYTTPASFNL WGPGLTVTVSS	149
rab600_23_11D7.1	QEQLLEESGGGLVQPGGSLKLSCKASGFDFSRYMSWVRQA PGKGLEWIGYIDPIFGNTYYASWVNGRFTISSHNAQNTLY LQLNNLTAADTATYFCARDGDAGYDGYGYGTDLWGPGTLV TVSS	150
rab600_23_11G12.1	QSLEESGGDLVQPGASLTTLTCTASGFSVNVNSYMCWVRQA PGKGLELIACIDTGSSTWYGSWAKGRFTISKSTNLNTV TLQMTSLTAADTATYFCARARNTYGYGDYVYGGAFDPWGP GTLTVTVSS	151
rab600_23_28B7.3	QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLNSHYMIWVRQAP GKGLEYIGIITSSDIYYARWAKGRFTISKTSSTTVDLKI TSPTTEDTATYSCARYNYDDDGELFNLWGQGTTLTVTVSS	152
rab600_23_37D1.4	QSLEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLNSNGMNWVRQAP GKGLEWIGGINAGGSAYYANWAKGRFTISKSTSTMVDLKIT SPTTEDTATYFCAKTSGINVYNYLNLWGQGTTLTVTVSS	153
rab600_23_37H4.1	QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLNSHYMIWVRQAP GKGLEYIGVITSSDIYYARWAKGRFTISKTSSTTVDLKI TSPTTEDTATYFCARYNYDDDGELFNLWGQGTTLTVTVSS	154
rab600_23_55F6.6	QQQLEESGGDLVKPGASLTVTCTASGFSTNNYYMCWVRQ APGKGLEWIGCIYPSIVGPTYANWAKGRFTISKTSSTTV TLEMTSLTAADTATYFCVRDRYDDYGDYFNLWGPGTLTV SS	155
rab600_23_4	QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGIDLSSYTMGWVRQAP GKGLEYIGFISSSGHTYYANWAKGRFTISKTSSTTVDLKM TSLTTEDTATYFCARDGGYGGYDYTGIFNLWGQGTTLTVS S	156
rab600_23_5	QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLSTYGVSWVRQAP GKGLDWIGIIDSSGSTWYTSWVKGRFTISKSTTVDLKVT SPTTEDTATYFCARESYHNSNFWGQGTTLTVTVSS	157
rab600_23_6	QEQLKESGGRLVTPGTPLTLTCTASGFSLSSYYVSWVRQA	158

	PGKGLEWIGIIHSDGSIYYATWAKGLFTISRTSTTVDLKATSLTTEDTATYFCVRGYPGYTSTFNRDLWQGQTLVTVSS	
rab600_23_8	QSLEESGGDLVQPEGSLTLTCTASGFSFSSSYICWVRQAPGKGLEWIIACIYAGSSGSTYYASWAKGRFTISKTSSTTVTLQMTSLTAADTATYFCARDVGSgyypdVFNFWGPGTLVTVSS	159
rab600_23_21	QEQLKESRGGLVKPGGSLELCCKASGFTLSSSHWICWVRQAPGKGLEWIGCIHAGSSGSAYYASWVNGRFTLSRDIDQSTGCLQLNSLTADTAMYYCARDQTATTYDPYYLNLWGQGTLVTVSS	160
rab600_23_24	QSLEESGGRLVTPGTPLTLTCTASGFSLSNSYGVNWVRQAPGKGLEWIGGINTEGGSTYYANWAKGRFTISKTSAMVDLKVTSPTTEDTATYVCARTSGNNVYNYFTLWQGQTLVTVSS	161
rab600_23_33	QSVEVSGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLTTYMIWVRQAPGKGLEWIGIITSSGSTYYASWAKGRFTISKTSVDLKVTSPTTEDTATYFCARYTYDDDGELEFNLWGQGTLVTVSS	162
rab600_23_45	QSLEESGGGLVKPEGSLTLTCKASGFDLSSYYMCWVRQAPGKGLELIACIYDGSSVSTYYASWAKGRFTMSKTSSTTVTLQMTSLTAADTATYFCARDNLRHAGYQGFNLWGPGTLVTVSS	163
rab600_23_50	QSLEESGGDLVKPGASLTTLTCTASGSSFSNSYYMCWVRQAPGKGLEWIGCIYTGSGSTYYANWAKGRFTISETSSSTTVTLQMTSLTAADTATYFCARYDAAYAGDGYTIGNAFDPWGPGLVTVSS	164
rab600_23_52	QEQLVESGGGLVQPEGSLSLTCTASGFTLNNYCMCWVRQAPGKALEWIIACIAAGSSGTPYYASWAKGRFTISKTSSTTVTLQMTSLTAADTATYFCARIYYSYGYGDVAYGAFDPWGPGLVTVSS	165
rab600_23_53	QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLSSYYMIWVRQAPGKGLEWIGIITSSGSTYYASWAKGRFTISKTSSTTVDLKITSPTTEDTATHFCARYSYNDDEFFNLWGQGTLVTVSS	166
rab600_23_57	QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLSSYAMGWVRQAPGKGLEWIGIIGSGGNTYYATWAKGRFTISRTSTTVDLRITSPTTEDTATYFCARDVGYGDYDALDLWGQGTLVTVSS	167
rab600_23_62	QEQLKESGGGLVQPGGSLKLSCTASGFDFSSHYSWVRQAPGKGLEWIGYIDPVFGNTYYANWVNGRFTISSHNAQNTLYLQLNSLTVADTATYFCARDGEAGYAGYGYGTDLDWGPGTLVTVSS	168
rab600_23_70	QSLEESGGDLVKPEGSLTLTCTASGFSFSAGYWIYWVRQAPGKGLEWIIACIGNGDDDTYYANWAKGRFTISKTSSTTVTLQMTSLTAADTATYFCATDIHGGNSLDLWGPGTLVTVSS	169
rab600_23_71	QSVEESGGRLVTPGTSLTLTCTVSGIDLSSYAMS WVRQAQGKGLEWIGIIGDSGSTWYASWAKGRFTISKTSSTTVDLKITSPTPEDTATYFCAREPDYGGYAGYGYGDLWGQGTLVTVSS	170
rab600_23_75	QEQLKESGGGLVQPGGSLKLSCKASGFDFSHYYMSWVRQAPGKGLEWIGYIDPVFGNTYYANWVNGRFTISSHNAQNTLYLQLNSLTVADTATYFCARDGEAGYAGYGYGTDLDWGPGTLVTVSS	171

rab600_23_79	QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLNSYYMIWVRQAP GKGLEWIGIITSSGYTTYASWAKGRFTISKTSSTTVDLKI TSPTTEDTATYFCARYSYDDDGELFNLWGQGTLLTVSS	172
rab600_23_80	QSLEESGGDLVKPGASLTLTCTASGFSSFNYYMCWVRQA PGKGLEWIIACIYDGDGSTYYATWAKGRFTISKTSSTTVTL QMTSLTAADTATYFCARTYYTYGYNVDDADAALNLWGPGLT TVSS	173
rab600_23_81	QSLEESGGRLVTPGTPLTLTCTASGFSLSNYYVSWVRQAP GKGLEWIGI IETGGNLYYASWAKGRFSLSKTSTTVDLKIT SPTAEDTATYFCVRGYPGYTHTFNRLDLWGQGTLLTVSS	174
rab600_23_82	QEQLEESGGDLVKPGGTLTLTCTASGIDFSSYYMCWVRQ APGKGLEWIIACIYSGSSNSTYYANWAKGRFTISKTSSTTV TLQMTSLTAADTATYFCARDHYAYGYAGVAYGTEYNLWGP GTLTVSS	175
rab600_23_85	QSLEESGGDLVKPGASLTLTCKASGFSSFTYWMCWVRQAP GKGPEWIIACIAAGSSDTPYANWAQGRFTISKTSSTTVTL QMTSLTVADTATYFCARIAYSYGYG DYGYGAFDPWGPGLT TVSS	176
rab600_23_90	QEQLEQSGGGAGRGLVKPGGSLELCCNASGFTLSNSYWIC WVRQAPGKGLEWIGC IFAGSAGSAYYATWVNGRFTLSRDI DQSTGCLQLNSLTAADTAMYICARDQSSTAYDPFY FNSWG QGTLLTVSS	177
rab600_23_102	QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTASGFSLSTYDMIWVRQAP GKGLEWIGYI WSDGITDYASWAKGRFTISKTSSTTVDLKVT SPTTEDTATYFCARDVGYAGYGYFDLWGQGTLLTVSS	178
rab600_23_105	QSLEESGGDLVKPGASLTLTCTASGFSSSSYYMCWVRQA PGKGLEWIIACIYVGSIGSTYYASWAKGRFTISKTSSTTVT LQMTSLTAADTATYFCARDYYTYDYGDYAYGTRLDLWGQG TLTVSS	179
rab600_23_106	QQQLVESGGDLVKPGASLTLTCKASGIDFSSGYDMCWVRQ APGKGLEWIIACFDAASSDTTYASWAKGRFTISRTSSTTV TLQATSLTVADTATYFCATIGYDAAGDWKYAFDPWGPGLT TVSS	180
rab600_23_107	QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLSSNAISWVRQAP GKGLEWIGIINTYDNTAYATWAKGRFSISRTSTTVDLKIT SPATKDTATYFCARDVHNNVVPYYFDMWGQGTLLTVSS	181
rab600_23_108	QSLEESGGDLVKPGASLTLTCTASGFSSFGSYMYWVRQA PGKGLEWIIACIYNGDGSTYYASWAKGRFTISKTSSTTVTL QMTSLTAADTATYFCARTYTSYGYNVDDADAALNLWGPGLT TVSS	182
rab600_23_110	QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLRSYNICWVRQAP GKGLEWVGLIGPAGNAYYASWAKGHFTLSKTSTTVDLIIT SPTTEDTATYFCSRDATIEGMSLWGPGLTVSS	183
rab600_23_114	QEQLEESGGGLVQPGGSLKLSCKASGFDFSGHYMSWVRQA PGKGLEWIGYFDPIFHSTYYASWVNGRFTISSHSAQNTLY LQLNSLTAADTATYFCARDGNAGYDGYGYGTDLWGPGLTV TVSS	184
rab600_23_119	QEQLEESGGDLVKPEGSLTLTCTVSGFSSSSYWICWVRQ APGKGLEWIIACIYAGSSGSTAYANWAKARFTISKTSSTTV ALQMTSLTVADTATYFCARGIYVGYGGNGYADLWGPGLTV	185

	TVSS	
rab600_23_123	QSLEESGGDLVKPGASLTTLCTASGFSFSSGYDMCWVRQA PGKGLEWIA <u>CI</u> YTGDGSTYYASWAKGRFTISKTSSTTVTL QMTSLTAADTATYFCARDIGSDYYA <u>FFNLWGP</u> GLTVTVSS	186
rab600_23_127	QEQLVESGGDLVKPEGSLTLTCTASGFD ^{SV} NAMCWVRQA PGKGPEWIA <u>Y</u> ISNADGSTHYASWVNGRFTISRSTSLNVT LQMTRLTVSDTATYFCARAPYAGYTGYGYLN <u>LWGP</u> GLTV VSS	187
rab600_23_129	QSLEESGGGLVQPEGPLTLTCTASGFSFSSSTYYMCWVRQA PGKGLEWIA <u>CID</u> AGSSTNTYYASWAKGRFTISKTSSTTVT LQMTSLTVADTATYFCARAS <u>YATYGYGDYIATAPQ</u> FFNLW GPGLTVTVSS	188
rab600_23_130	QSLEESGGDLVKPGASLTFTCTASGFSFSGIDYMCWVRQA PGKGLEWIA <u>CI</u> YGGDGGITYYASWAKGRFTISKASSTTVT LQMTSLTAADTATYFCAR <u>VGSRYTGYPNYDDVPEHFKLW</u> PGTLTVTVSS	189
rab600_23_132	QSLEESGGDLVKPGASLTTLCTASGFSFSSSYWICWVRQA PGKGLEWIA <u>CI</u> YGGSGYNIYYASWAKGRFTISKTSPTTVT LQMTSLTGADTATYFCAR <u>GIGVGYGGNGYADLWGP</u> GLTV VSS	190
rab600_23_133	QSLEESGGDLVKPGGTLTLTCKASGIDFSSYYDMCWVRQA PGKGLELIA <u>CI</u> YTSSGSTYYASWAKGRFTISKTSSTTVDL KMTSLTAADTATYFCARD <u>SGYAGYGYFSLWGP</u> GLTVVS S	191
rab600_23_135	QSLEESGGGLVQPEGSLTLTCKASGFSFSSGYDMCWVRQA PGKGLECIACIYTGDSSTWYASWAKGRFTISRPSSSTAVTL QMTSLTAADTATYFCARDRDAGYYGYTYFN <u>LWGP</u> GLTVTV SS	192
rab600_23_140	QSLEESGGDLVKPGASLTTLTCKASGFSFSSGYVMCWVRQA PGKGLEWIA <u>CID</u> TSSGTTWYATWVNGRFTISRSTSLNVT LQMTSLTAADTATYFCARAGYINYSYTSDFDLWGPGLTV VSS	193
rab600_23_141	QEQLVESGGGLVTLGGSLKL ^S CKASGIDFSSYGISWVRQA PGKGLEWIA <u>TID</u> PDYGNTDYASWVNGRFTISLDNAQNTVY LQMTSLTAADTATYFCTRISFASSSGYYSPYFN <u>LWGP</u> GLT VTVSS	194
rab600_23_148	QEQLVESGGGLVTLGGSLKL ^S CKASGFD ^P SSYGSSWVRQA PGKGLEWIA <u>YI</u> YPDYGITDYASWVNGRFTISLDKAQNTVF LQMTSLTAADTATYFCASDVGYAGYAYDRGY <u>YFN</u> LWGPGLT LTVVSS	195
rab600_23_152	QEQLVESGGGLVTLGGSLKL ^S CKASGIDFSNYGFSWVRQA PGKGLEWIA <u>YID</u> PDYGYTDYASWVNGRFTISLDNAQNTVF LQMTSLTAADTATYFCTRDHYTYGDAGYADATSAFD <u>PWGP</u> GTLTVTVSS	196
rab600_23_153	QEQLVESGGDLVKPEGSLTLTCTASGFSFSSSYWICWVRQ APGKGLEWIGCIYTGSSGSTYYASWAKGRFTITKTSSTTV TLQMTSLTAADTATYFCARASGGSSVYMNFFTLWGPGLTV TVSS	197
rab600_23_158	QSLEESGGDLVQPEGSLTLTCTASGFSFSSNYDMCWVRQA PGKGPEWIA <u>CI</u> YTGDDSTYYASWAKGRFTISKTSSTTVTL	198

	QMTSLTAADTATYFCARD <u>IGSDYYAFFNL</u> WGPGTLVTVSS	
rab600_23_163	LSLEESGGDLVKPGASLTTLTCTASGFSYSGSYWICWVRQA AGKGLEWVACIYAGSSGNPYYASWAKGRFTISRASSTAVT LQMTSLTAADTATYFCARD <u>DDYTTDGAGYAYGTRL</u> DLWGQG TLVTVSS	199
rab600_23_165	QQQLEESGGGLVTLGGSLKLSCKASGIDFSSFGITWVRQA PGKGLEWIA ^Y IDPDYGTTDYASWVNGRFTISLDNAQNTVF LQLTSLTAADTATYFCARALYTSGAAGYADATGA <u>FDPWGP</u> GTLVTVSS	200
rab600_23_167	QSLEESGGDLVKPGASLTTLTCKASGFSFSSGYDMCWVRQA PGKGLEWIA ^{CI} YTGDGSTYYASWAKGRFTISKTSSTTVTL QMTSLTAADTATYFCARD <u>IGSDYYAFFNL</u> WGPGTLVTVSS	201
rab600_23_177	QEQLLEESGGDLVKPGASLTTLTCTAAGFTISTTYWICWVRQ APGKGLEWIA ^{CI} YGNGGGTWYASWAKGRFTISKTSSTTVT LQMTSLTAADTATYFCARLLNSYVDENLWGPGTLVTVSS	202
rab600_23_182	QSLEDSSGGDLVKPGASLTLSCTASGFDFSGYYMCWVRQAP GKGLEWIA ^{CIGIGSGSAYYANWAKGRFTISEASSTTVTLQ} MTSLTAADTATYFCGRDRDGGSM <u>SYDL</u> WGPGTLVTVSS	203
rab600_25_9	QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLSTYDINWVRQAP GKGLEWIGI ^I YTGGITNFANWAKGRFTISKTSSTTVDLKIA SPTT <u>EDTATYFCARGGYDS</u> DGYVYPDAFD <u>PWGP</u> GTTLVTVS S	204
rab600_25_14	QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLSSYDMIWVRQAP GEGLEWIGSAAYDGGAYYASWAKGRFTISKTSSTTVDLKM TSPTT <u>EDTATYFCARGGYNDALSLWGQ</u> GTTLVTVSS	205
rab600_25_26	QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLNNYAMGWERQAP GEGLEWIGSMRTDGGTYANWAEGRFTISKTSSTTVDLKIT SPTT <u>EDTATYFCGRDVGGDGGWYFNL</u> WGPGTLVTVSS	206
rab600_25_37	QSVEESGGRLVTPGTPLILTCTVSGIDLSNYAMGWERQAP GEGLEWIGSRRTDGITYANWAEGRFTISRTSTTVDLKIT SPTT <u>EDTATYFCGRDVGGDGGWYFNL</u> WGPGTLVTVSS	207
rab600_25_38	QSVEESGGRLVTPGGSLTLTCTVSGFSLSSYNMQWVRQSP GKGLEWIGIMTIDAGPYAAWAKGRFTISKTSSTTVDLKM TGLT <u>TEDTATYFCARGFFGLWG</u> PGTLVTVSS	208
rab600_25_42	QSLEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGIDLSTYAMIWVRQAP GKGLEYIGFIRPGGSAWYASWAKGRFTISKTSSTTVDREIT SPTT <u>EDTATYFCATYD</u> TYGYGDTRLWGPGTLVTVSS	209
rab600_25_43	QEQLKESGGGLVTPGTPLTLTCTASGFSLSYDMSWVRQA PGKGLEWIGYIWSSGSSYYASWAKGRFTISKTSSTTVGLK ITSPTT <u>EDTATYFCARRYVGSSYVTW</u> GQGTLVTVSS	210
rab600_25_46	QSLEESGGRLVTPGGSLTLTCTVSGIDLSSYPMTWVRQAP GKGLEWIGMIYGSYGAYYASWAKGRFTISKTSSTTVDLKM SLTASDTATYFCGRGSLWGPGTLVTVSS	211
rab600_25_48	QSLEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGIDLSSYAMSWVRQAP GKGLEWIGYIYNDSGSTFYATWARGRFTISGSSTTVDLKM TSLT <u>TEDTATYFCARWDSYGYGDFNL</u> WGPGTLVTVSS	212
rab600_25_51	QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGIDLSSYAMGWERQAP VKGLKWIGFIDVDGSAYYATWAKGRFTISKTSSTTVDLKIT SPTT <u>EDSATYFWTRYDNYGYGDFNL</u> WGPGTLVTVSS	213

rab600_25_54	QEQLKESGGGLVTPGTPLTLTCTASGFSLSTYDMSWVRQA PGKGLEWIGYIWSSGSAYYATWAQGRFTISKSTTVGLKI ASPTTEDTATYFCARRFVGSSYDTWGQGT LVTVSS	214
rab600_25_63	QEQLKESGGGLVTPGTPLTLTCTASGFSLSSYDMSWVRQT PGKGLEWIGYIWSSGSAYYASWAEGRFTISKSTTVGLKI TSPTTEDTATYFCARRFVGSSYDTWGQGT LVTVSS	215
rab600_25_70	QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLSSHYSWVRQAP GKGLEWIGIITSSGSTYYASWAKGRFTISKSTPTVDLEIT SPTTEDTATYFCARDWYDDYGDYRSLWGP GT LVTVSS	216
rab600_25_71	QSVEESEGRVTPGTPLTLTCTVSGIDLSSYAMGWVRQAP GMGLEWIGDISTSGNAYYATWVKGRFTISRTSTTVDLKMA SLTTADTATYFCARADYGGETYAFDPWGP GT LVTVSS	217
rab600_25_75	QSLEESGGRLVTPGGSLTLTCTVSGIDLSSYPMTWVRQAP GKGLEWIGMIYGGSGAYYATWAKGRFTISKSTTVDLKMN SLTASDTATYFCGRGSLWGP GT LVTVSS	218
rab600_25_82	QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTASGFSLSSYDMSWVRQAP GKGLEWIGI IYAGSGTTNYATWAKGRFTISKSTTVDLKI SSPTTEDTATYFCARGGYDS DAYVYPDV FDPWGP GT LVTV SS	219
rab600_25_84	QEQLKESGGGLVTPGTPLTLTCTASGFSLSSYDMSWVRQA PGKGLEWIGYIWSSGSAYYASWAKGRFTISKSTTVGLKI TSPTTEDTATYFCARRFVGSSYDTWGQGT LVTVSS	220
rab600_25_92	QSVEESGGRLVKPDETLTLICTVSGFSLSSHMIWVRQAP GEGLEGIGI IDAGSGSTYYASWAKGRFTISRTSTTVDLKI ASPTTEDTATYFCARGGLTESLGTYFDLWGP GT LVTVSS	221
rab600_25_93	QSLEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFFLSSYEMNWVRQAP GKGLEWIGVIYTDGSAYYASWAKGRFTISKASTTVDLKVT SPTTEDTATYFCARGHPDYSSGMVFNLWGQGT LVTVSS	222
rab600_25_97	QSLEESGGRLVKPDESLTLTCTASGIDLSSYMIWVRQAP GKGLEWIGRIDANSNTYYASWAKGRFTISKSTTVDLKI TSPTTADTATYFCAGDFELWGP GT LVTVSS	223
rab600_25_100	QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLSSYALGWFRQAP GEGLEWIGSMRTDGVTTYANWAEGRFTISKSTTVDLKIT SPTTEDTATYFCGRDVGGDGGWYFNLWGP GT LVTVSS	224
rab600_25_108	QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCKASGFSLSDYFMTWVRQAP GKGLEWIGIINTGGDSYYATWAKGRFTISKSTTVDLKIS SPTTEDTATYFCARDTGYGGYDYAGSFDPWGP GT LVTVSS	225
rab600_25_110	QSVKESGGGLFKPTDTLTLTCTVSGFSLSDYYMSWVRQAP GKGLEYIGIINTGGNTYYASWAKGRFTISKSTTVDLKIS SPTTEDTATYFCARDTGYGGYDYAGSFDPWGP GT LVTVSS	226
rab600_25_111	QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLNSHVMTWVRQAP GKGLEWIGILTSSGYTTYASWAKGRFTISKSTTVDLKIT SPTTEDTATYFCAREGYDYDDSGDY PYYFNIWGP GT LVTV SS	227
rab600_25_114	QSVAESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLSYAMS WVRQAP GKGLEWIGIIGSRDNTHYASWAKGRFTISKSTTVDLKIA SPTTEDTATYFCARDIYGGYGDYTYDWL DLWGQGT LVTVS S	228

表R2. 表R1. 例示性兔抗體輕鏈序列 (LCDR 1-3加底線)		
名稱	序列	SEQ ID NO:
rab600_24_2	DDIVMTQTPASVEAAVGGTVTIKC <u>QAGQS</u> IDSNLAWYQQKPGQPPKLLIYRASTLASGVPSRFRKSGSGTEFALTISDLE CADAATYFC <u>QSFYVTISAMVDY</u> PFGGGTEVVVK	229
rab600_24_25	IEMTQTPSSVSAAVGGTVTINCQSSEDI SYLAWYQQKPGQPPKLLIYHASYLTS <u>SGVPSRFRSGSRSGTEFTLTISDLECD</u> DAATYYCQSAYYSSADNTFGGGTEVVVK	230
rab600_24_62	ALVMTQTPASVSAAVGGTVTINCQASEDIDSYLAWYQQKPGQPPKLLIYYASYLTS <u>SGVPSRFRKSGSGTEYTLTISGVQC</u> DDAATYYCQSAFYSNNTETA FGGGTEVVVK	231
rab600_24_97	ADIVMTQTPASVEVAVGGTVTIKCQASEDIENYLAWYQQKPGQPPKLLIYDASDLTSGVPSRFRKSGSGTQFTLTISDLE CADAATYYCQSVYYTSSDNYNNAFGGGTEVVVK	232
rab600_24_124	IKMTQTPASVSAAVGGTVTINCRASEDIESYLAWYQQKPGQPPKLLIYDASDLASGVPSRVKSGSGTEFTLTISGVRCD DAATYYCQHGFYTSRSDSVFGGGTEVVVK	233
rab600_25_10	DVVMTQTPASVEAAVGGTVTIKCQASQSISSYLSWYQQKPGQPPKLLIYRASTLES <u>SGVPSRFRKSGSGTEFTLTISDLEC</u> ADAATYYCQCGYYGGSYIGAFGGGTEVVVK	234
rab600_25_20	DVVMTQTPASVEAAVGGTVTIKCQASQSIGGVLSWYQQKPGQPPKLLIYRASTLES <u>SGVPSRFRKSGESGTEFTLTISDLEC</u> ADAATYYCQCNYYGGSYIGAFGGGTEVVVK	235
rab600_25_31	AVLTQTPSPVSAAVGGTVTISCQSSQSVSNNNYLSWYQQKPGQPPKLLIYAASYLASGVPPRFRSGSGTQFTLTISGVQ CDDAATYYCLGDYDNDIDHAFGGGTEVVVK	236
rab600_25_103	DVVMTQTPASVEAAVGGTVTINCQASQSI SNLLAWYQQKPGQPPKLLIYRASTLES <u>SGVPSRFRKSGSGTEFTLTISDLEC</u> ADAATYYCQCSYYGGSYIGAFGGGTEVVVK	237
rab600_23_7H2.5	LDIKVTQTPAVSAAVGGTVSINCQASEDIKNYLAWYQQKPGQRPKLLIYDASKLASGVPSRFRKSGSGTEYTLTISDLEC DDAATYYCQHGYITSGXDNT FGGGTEVVVK	238
rab600_23_8G10.7	IEMTQTPFSVSAAVGGTVTINCQASENIYSSLAWYQQKPGQPPKLLIYAASDLASGVPSRFRSGSGSGTEYTLTISGVQCA DAATYYCQSAYSSGSDDNFGGGTEVVVK	239
rab600_23_8G11.5	ADIVMTQTPSPVSAAVGGTVTINCQASQSIYTALAWYQQKSGQPPKLLIYAASTLASGVPSRFRKSGSGTQFTLTISDLE CADAATYYCQNYYYGDNTYNNT FGGGTEVVVK	240
rab600_23_9B11.2	ADIVMTQTPASVEAAVGGTVTIKCQASQTISNLLAWYQQKPGQPPKLLISRASILASGVPSRFRKSGESGTXFTLTITDLE CADAATYYCQSNYYSSSSSYGNTFGGGTEVVVK	241
rab600_23_11D7.1	QVLTQTPSSVSEPVGGTVTINCQASENIYSGLAWYQQKPGQPPKLLIVSAFTLASGVPSRFRKSGTGTEFTLTISGVQCD DAATYYCQTYYYGSVTYFNAFGGGTEVVVK	242
rab600_23_11G12.1	ADIVMTQTPASVEAAVGGTVTIKCQASQSISSYLSWYQQKPGQRPKLLIYQASTLASGVPSRFRKSGSGTEFTLTISDL	243

	ECADAATYYC <u>QGGY</u> FSDNGCYNA <u>F</u> GGGTEVVVK	
rab600_23_28B7.3	AVLTQTPSSVSAAVGGTVTLNC <u>QSSQ</u> SIDANNDLAWYQQK PGQPPKLLIYLASKLASGVPSRFGSGSGTQFTLTISGVQ CDDAATYYC <u>LG</u> GYDDDADNTFGGGTEVVVK	244
rab600_23_37D1.4	ADIVMTQTPSPVSAAVGGTVTINC <u>QASQ</u> SIYTALAWYQQK SGQPPKLLIYAAS ^T LASGVPSRFGSGSGTQFTLTISDLE CADAATYYC <u>Q</u> NYYYGDNTYNNTFGGGTEVVVK	245
rab600_23_37H4.1	AVLTQTPSSVSAAVGGTVTLNC <u>QSSQ</u> SIDANNDLAWYQQK PGQPPKLLIYLASTRASGVPSRFGSGSGTQFTLTISGVQ CYDAATYYC <u>LG</u> GYDDDADNTFGGGTEVVVK	246
rab600_23_55F6.6	ADIVMTQTPASVSVPVGGTVTIKC <u>QASQ</u> SIYNYLSWYQQK PGQPPKRLIYYASTLASGVPSRFGSGSGTEFTLTISDLE CADAATYYC <u>Q</u> NSGVNGNRYGNAFGGGTEVVVK	247
rab600_23_4	ADIVMTQTASPVSAAVGGTVTIKC <u>Q</u> ATESISSWLAWYQQK PGQPPKLLIYGASTLES ^T SGVPSRFGSGSGTEFTLTISGVQ CDDAATYYC <u>Q</u> QGYIYTNVDNTFGGGTEVVVK	248
rab600_23_6	AYDMTQTPASVEVAVGGTVTIKC <u>QASQ</u> TISNELSWYQQKS GQPPKLLIYRASTLASGVPSRFGSGSGTEFTLTISGVEC DDAATYYC <u>Q</u> QGYTTNNVDNLFGGGTEVVVK	249
rab600_23_8	ADIVMTQTPSSVSAAVGGTVTIRC <u>QASE</u> SIGNALAWYQLK PGQRPKLLIYYTSTLASGVPSRFGSGSGTEFTLTISDLE CDAAATYYC <u>Q</u> SYDSVSSYGVGFGGGTEVVVK	250
rab600_23_21	IEMTQTPFSVSAAVGGTVTINC <u>QASE</u> NIYRSLAWYQQKPG QPPKLLIYDASDLASGVPSRFGSGSGTEYTLTISGVQCA DAATYYC <u>Q</u> SAYTSSNTDNAFGGGTEVVVK	251
rab600_23_24	ADIVMTQTPSSVSAAVGGTVTIYC <u>QASQ</u> SIPSLAWYQQK SGQPPKLLIYAPSTLASGVPSRFKASGSGTQFTLTISDLE CADAATYYC <u>Q</u> SYYYGDNTYNNIFGGGTEVVVK	252
rab600_23_33	AVLTQTPSPVSAAVGGTVTISC <u>QSSQ</u> DVDKNNDLAWYQQK PGQPPKLLIYLASTLASGVPSRFGSGSGTQFSLTISGVQ CDDAATYYC <u>LG</u> GYDDDADNAFGGGTEVVVK	253
rab600_23_45	ALVMTQTPASVEAVVGGTVTINC <u>QASQ</u> SISNLLAWYQQKP GQPPKLLIYYASTLASGVPSRFGSGSGTEYTLTIAGVQC ADAAAYYC <u>Q</u> GYYDRSSTDMLAFGGGTEVVVK	254
rab600_23_50	IDMTQTPSSVSAGVGDTVINC <u>QASE</u> NIYSFLAWYQQKPG HSPKLLIYFASKLASGVSSRFGSGSGTQFTLTISDVQCD DAATYYC <u>Q</u> QTYSYSDADNTFGGGTEVVVK	255
rab600_23_52	QVLTQTPSSVSAAVGGTVTINC <u>QSSQ</u> SVYRNNDLAWYQQK PGQPPKLLIYQASKLASGVPSRFGSGSGTQFTLTISDVQ CDDAATYYC <u>LG</u> SYDCSSGDCFTFGGGTEVVVK	256
rab600_23_57	DVVMTQTPSSVSEPVGTVTIKC <u>QASE</u> EISSNLAWYQQKP GQPPKLLMYAASNLASGVSSRLKGSRS ^T GDYTLTISGVQC DDAATYFC <u>Q</u> CTYIGSGYVVAFGGGTEVVVK	257
rab600_23_62	QVLTQTPSSVSEPVGTVTINC <u>QASE</u> NIYNALAWYQQKPG QPPKLLIYRASSLASGVPSRFGSGSGTEFTLTISAVQCD DAATYYC <u>Q</u> TCYYDSATYFNTFGGGTEVVVK	258
rab600_23_70	QVLTQTASPVSAAVGGTVTINC <u>QASQ</u> SVYNKNYLAWFQQK PGQPPKRLIYQASKLASGVSSRFGSGSGTQFTLTISDVQ	259

	CDDAATYYC <u>CLGT</u> YACSSADCNVFGGGTEVVVK	
rab600_23_71	IKMTQTLASVSAAVGGTGSISCQASEDIGNYVAWYQQKPG QPPKLLIYDTSHLASGVPSRFGKSRSGKEFTLTISGVQCD DAATYYCQHGYTSDTDNTFGGGTEVVVK	260
rab600_23_75	QVLTQTPSSVSEPVGGTVTINCQASENIYNSLAWYQQKPG QPPKLLIYQASSLASGVPSRFGSGSGTEFTLTISGVQCD DAATYYCQSYYYSSVTYFNTFGGGTEVVVK	261
rab600_23_79	AVLTQTPSSVSAAVGGTVTINCQSSQSVNNNDLAWYQQKP GQPPKLLIYQASTLASGVDPDRFGSGSGTQFTLTISGVQC DDAATYYC <u>CLGGY</u> DDDA <u>DN</u> AFGGGTEVVVK	262
rab600_23_80	DVVMTPASVSAAVGGTVTINCQASESIYNSLAWYQQKP GQPPKLLIYRASTLASGVPSRFGSGSGTEYTLTISDLEC ADAATYYCQGYLYSSSVSYGNTFGGGTEVVVK	263
rab600_23_81	AYDMTQTPASVEVAVGGTVTIKCQASESIANELSWYQRKS GQPPKLLIYRASTLASGVPSRFGSGSGTQFTLTISGVEC DDAATYYCQQGYTTINIDNLFGGGTEVVVK	264
rab600_23_82	ANIKMTRTPFSVSAAVGGTVTINCQASESVYSNLAWFQQK PGQPPKLLIYAASNPAAGVPSRFGSGSGTEYTLTISGVQ CDDAATYYCQSAYYSGSGDVAFGGGTEVVVK	265
rab600_23_85	ADIVLTQTPASVGAAGGTVTIKCQASQTISTYLAWYQQK PGRPPKLLIYKASTLASGVSSRFGSGSGTEFTLTISDLE CADAATYYCQSYYWGTSDIYAFGGGTEVVVK	266
rab600_23_90	IEMTQTPFSVSAAVGGTVTINCQASENIYSSLAWYQQKPG QPPKLLIYAASDLASGVPSRFGSGSGTEYTLTISGVQCA DVATYYCQHAYYSGIVDNGFGGGTEVVVK	267
rab600_23_102	ALVMTQTPASVEVAVGGTVTIKCQASQSITNYLAWYRQKP GQPPKLLIYGASKLASGVPSRFGSGSGTEYTLTISGVQC DDAATYYCQQGYTSSNVDNPFGGGTEVVVK	268
rab600_23_105	ALVMTQTPSSVSAAVGGTVTINCQASQNIYNSLAWYQQKP GQRPKLLIYYTSNLASGVSSRFGSGSGTEYTLTISDLEC DDAATYYCQSAYYSSSADNAFGGGTEVVVK	269
rab600_23_106	ADIVMTRTPVSVEAAVGGTVTIKCQASESIDSNLAWYQQK PGQPPKLLIYRASTLASGVPSRFGSGSGTEFTLTISDLE CADAATYYCQSNYYTTSTSYGNPFGGGTEVVVK	270
rab600_23_107	AYDMTQTPATVEVAVGGTVTINCQASQSI SNLLAWYQQKP GQRPKLLIYDTSDLASGVPSRFGSGSGTEYTLTITGVEC ADAATYYCQQGYSSSNIDNVFGGGTEVVVK	271
rab600_23_108	ADIVMTQTPFSVSAAVGGTVTINCQASESIYNSLAWYQQK PGQPPKLLIYRASTLASGVPSRFGSGSGTEYTLTISDLE CADATYYCQGYYYSSSSSYGNTFGGGTEVVVK	272
rab600_23_110	QVLTQTPSPVSVAVGGTVTINCQATQSVYDNNALSWYQQK PGQPPKLLIYAASTLASGVPSQFKGSGSGTQFTLTISDVQ CDDAATYHCLGSYSGGIRAFGGGTEVVVK	273
rab600_23_114	QVLTQTPSSVSEPVGATVTINCHASENIYASLAWYQQKPG QPPKLLIYSAFTLASGVPSRFGSGSGTEFTLTISGVQCD DAATYYCQSYYYSSVTYFNVFGGGTEVVVK	274
rab600_23_119	AFEMTQTPSSVEAAVGGTVTIKCQASQSIYNALAWYQQKP GQPPKLLIYFAATLTSGVPSRFGSGSGTEYTLTISDLEC	275

	ADAGTYYYQSYDGVPGFWPFGGGTEVVVK	
rab600_23_123	IVMTQTPSSKSVPGDVTINCQASESVYGNNWLAWYQQK AGQPPKLLIYQASTLASGVPSRFGSGSGTQFTLTISDVV CDDAATYYCTGWKDEIDGIGFGGGTEVVVK	276
rab600_23_127	DVVMTPASVSGPVGGTVTIKCQASQNIDSDLAWYQQKP GQRPKLLIYDASKLASGVPSRFGSGSGYGTEFTLTISGVQC EDAATYYCQYTTYINTYGGAFGGGTEVVVK	277
rab600_23_129	ADIVMTQTPASVEAAVGGTVTINCQASQSSSNLLAWYQQK PGQPPKLLIYRASTLASGVPSRFGSGSGIEFTLTISDLE CADAATYYCQTNYYRSSSSTYEGAFGGGTEVVVK	278
rab600_23_130	AYDMTQTPASVEVAVGGTVTIKCQASQSISNLLAWYQQKP GQPPKLLIYRASDLASGVPSRFGSGSGTEFTLTISGVQC ADAATYYCQQGYSYSNVDNAFGGGTEVVVK	279
rab600_23_132	AFELTQTPSSVEAAVGGTVTIKCQASQSISNALAWYQQKP GQPPKLLIYSASTLASGVPSRFGSGSGTEYTLTISDLEC ADAASYCQGYDGGSSIGFWPFGGGTEVVVK	280
rab600_23_133	AVLTQTPSPVSEPVGGTVTINCQSSQSIYSNNYLSWYQQK PGQPPKLLIYKASTLASGVPSRFGSGSGTQFTLTISDVQ CDDAATYYCAGDYDITTDIVFGGGTEVVVK	281
rab600_23_135	ADIVMTQTPASVEAAVGGTVTIKCQASEDIESYLAWYQQK PGQPPKLLIYGASTLESVPSPRFGSGSGTQFTLTISDLE CADAATYFCQSYYYTDSNDYGANNVFGGGTEVVVK	282
rab600_23_140	DVVMTPASVSEPVGGTITINCQASEDIESYLAWYQQKP GQRPKLLIYGASNLASGVSSRFGSGSGTQFTLTISDLEC ADAATYYCQCTYYATIYANVVFGGGTEVVVK	283
rab600_23_141	QGPTQTPSSVSAVGGTVTINCQTSESVNSNNILSWYQQK PGQPPKLLVYDTSTLASGVPSRFGSGSGTQFTLTISDVQ CDDAATYYCQGSYASSGWYVAFGGGTEVVVK	284
rab600_23_148	QGPTQTPSSVSAVGGTVTINCQTSESFGGGNILSWYQQK PGQPPKLLIYDSSTLTSGVPSRFRGSGSGTQFTLTISGVQ CDDAATYYCQGSDHSGAWYAFGGGTEVVVK	285
rab600_23_152	AVLTQTPSPVSVVVGGTVTIKCQSSQTIYSNYLSWYQQR PGQPPKLLIWSASSLASGVDPDRFGSGSGTQFTLTISGVQC DDAATYYCLGGYDDDADPNAFGGGTEVVVK	286
rab600_23_153	AQVVMTPAVSAVGGTVTIKCQASQNIYSNLAWYQQKP GQPPKLLIYGTSTLASGVPSRFGSGSGTDFTLTISGVQC EDAATYYCQGYYYSSRSADTAFGGGTEVVVK	287
rab600_23_158	IVMTQTPSSKSVPGDVTINCQASESVYGNNWLAWYQQK PGQPPKLLIYLASTLASGVPSRFGSGSGTQFTLTISDVV CDDAATYYCTGFKDEIAGTAFGGGTEVVVK	288
rab600_23_163	ANIVLTQTASPVSGAVGGTVTIKCQASQNIYSNLAWYQQK PGQPPNLLIYYTSTLASGVPSRFGSGSGAEYTLTISGVQ CDDAATYYCQSAYYSGSGNCAFGGGTEVVVK	289
rab600_23_165	QVLTQTPSSTSEPVGGTVTINCQASQSISSYLSWYQQKPG QPPKLLIYSASTLASWVPKRFGSGSRSGTQFTLTISGVQCD DAATYYCLGAYGYTSDDAFAFGGGTEVVVK	290
rab600_23_167	IVMTQTPSSKSVPGDVTINCQASESVYGNNWLAWYQQK TGQPPKLLIYQASTLASGVPSRFGSGSGTQFTLTISDVV	291

	CDDAATYYCTGWKDEIDGIAFGGGTEVVVK	
rab600_23_177	ALVMTQTPSPVSAAVGGTVTINCQASQSVYDSNYLAWFQQ KPGQPPKLLIYWVSTLASGVSPDRFSGSGSGTQFTLTISGV QCDDAATYYCLGLYGDDSF ~~TW~~ AFGGGTEVVVK	292
rab600_23_182	AYDMTQTPASVEVAVGGTVTIKCQASESIYNFLAWYQQKP GQPPKLLIYSASTLASGVPSRFBKSGSGGTEYTLTISDLEC ADAATYYCQQGYDSDVDNAFGGGTEVVVK	293
rab600_25_9	ALVMTQTPASVEADVGGTVTINCQASESISNLLAWYQQKP GQRPKLLIYRASILTSGVSSRFBKSGSGGTEYTLTINGVQC ADAATYYCQHGYTG ~~TNV~~ QNVFGGGTEVVVK	294
rab600_25_14	QVLTQTPSSTSAAVGGTVTINCQSSQSVYKSDWLGWYQQK PGQPPKLLIYKASTLASGVPSRFBKSGSGTQFTLTISDLE CDDAATYYCQGGYSPASYPFGGGTEVVVK	295
rab600_25_26	AYDMTQTPASVEVPVGGTVTIKCQASQSISIIYLAWYQQKP GQPPKLLIRDASDLASGVPSRFTGSGSGAQFTLTISGVEC ADAATYYCQQGLNSIGFGGGTEVVVK	296
rab600_25_37	AGDMTQTPASVEVAVGGTVTIKCQASQSINIYLAWYQQKP GQPPKLLIYDASKLASGVPSRFBKSGSGGTEFTLTISDLEC ADAATYYCQQGINNIGFGGGTEVVVK	297
rab600_25_38	QVLTQTASPVSAAVGGTVSISCSSEN ~~VY~~ KNNYLAWFQHK PGQPPKRLIDSASTLES ~~GV~~ PSRFBKSGSGTQFTLTISGVQ CDDAATYYCVALYSGNIYIVGGGTEVVVK	298
rab600_25_42	AYDMTQTPASVEVAVGGTVTIKCQASESIFSYLAWYQQKP GQRPKLLIYYASTLASGVPSRFBKSGSGTQFTLTISGVEC ADAATYYCQQGYDFS ~~AV~~ DNVFGGGTEVVVK	299
rab600_25_43	AVLTQTPSPVSAAVGGTVTISCSQSSQSVSNNNYLSWYQQK PGQPPKLLIYAASYLETGVPSRFBKSGSGTQFTLTISGVQ CDDAATYYCLGDYDNDVDHAFGGGTEVVVK	300
rab600_25_46	QVLTQTASPVSAAVGSTVTINCQASRSVYN ~~NNY~~ LSWFQQK SGQPPKLLIYSASTLPSGVSSRFBKSGSGTQFTLTISDVQ CDDAATYYCLGNYDCGSADCYAFGGGTEVVVK	301
rab600_25_48	AYDMTQTPASVEAVVGGTVTINCQASQSISNLLAWYQQKP GQRPKLLIYYASTLASGVSSRFBKSGSGGTEFTLTISDVEC ADAATYYCQQGYSSGNLDNGFGGGTEVVVK	302
rab600_25_51	AYDMTQTPASVEVAVGGTVTIKCQASQSIYSYLAWYQQKP GQPPKQLIYYTSTLASGVPSRFBKSGSGGTEFTLTISGVEC ADAATYYCQQGYSKTDLDNAFGGGTEVVVK	303
rab600_25_54	AVLTQTPSPVSAAVGGTVTISCSQSSQSVSNDNYLSWYQQR PEQPPKLLIYAASYLASGVPSRFBKSGSGTQFTLTISGVQ CDDAATYYCLGDYDNDVDHAFGGGTEVVVK	304
rab600_25_63	AVLTQTPSPVSAAVGGTVTISCSQSSQSVSNNNYLSWYQQK PGQPPKLLIYAASYLASGVPSRFBKSGSGTQFTLTISGVQ CDDAATYYCLGDYDNDVDHAFGGGTEVVVK	305
rab600_25_70	AVLTQTPSPVSAAVGGTVTISCSQSSQSVDSNNDLAWYQRK PGQPPKLLIYQASKLASGVPSRFBKSGSGTQFTLTISGVQ CDDAATYYCLGGYDDDADNAFGGGTEVVVK	306
rab600_25_71	ADIVMTQTPASVEAAVGGTVTIKCQASQSISSYLNWYQQK PGQPPKLLIYSASTLASGVPSRFBKSGSGTQFTLTISGVE	307

	CADAATYYC <u>Q</u> QGYSDSNIDNVFGGGTEVVVK	
rab600_25_75	QVLTQTASPVSAAVGNVTVTINCQASQSVYNNNYLSWFQQK PGQPPKLLIYSASTLP SGVSSRFKSGSGTQFTLTIRDVQ CDDAATYYC <u>L</u> GNIDCGSADCYAFGGGTEVVVK	308
rab600_25_82	ALVMTQTPASVEAAVGGTVTINCQASQSI SNLLAWYQQKP GQRPKLLIYRASTLASGVPSRFKSGAGTEYTLTISGVQC DDAATYHCQ <u>H</u> GYTG SNVHNVFGGGTEVVVK	309
rab600_25_84	AVLTQTPSPVSAAVGGTVTISCQSSQSVSNNNYLSWYQQK PGQPPKLLIYAASYLASGVPSRFSGSGSGTQFTLIISGVQ CDDAATYYC <u>L</u> GDYDNDVDHAFGGGTEVVVK	310
rab600_25_92	ADIVMTQTPASVEAAVGGTVTIKCQASESIDSGLAWYQQK PGQRPKLLIYDSSTLASGVPSRFKSGSGTDFTLTISDLE CADAATYYCQSNYDTGSSVYDWGSFGGGTEVVVK	311
rab600_25_93	LVMTQTPSPVSAAVGGTVTISCQASQSLYNKDACS WYQQK PGQPPKLLIYYAFTLASGVPSRFKSGSGTQFTLTISDVQ CDDAATYYCAGDFISSDNGFGGGTEVVVK	312
rab600_25_97	QVLTQTASSVSAAVGGTVTISCQSSQSVYNNNWLAWYQQK PGQRPKLLIYDASKLASGVPSRFKSGSGTRFTLTISDVQ CDDAATYYC <u>L</u> GGYPGGS DVHAFGGGTEVVVK	313
rab600_25_100	AYDMTQTPASVEAVGGTVTIKCQASQSI VTYLAWYQQKP GQPPKLLIYDASDLASGVPSRFKSGSGTQFTLTISGVEC ADAATYYCQQGINNIAFGGGTEVVVK	314
rab600_25_108	AIKMTQTPASVSEPVGGTVTIKCQASENINSWLAWYQQKP GQPPKLLIYEASKLASGVPSRFKSGSGTQFTLTISDLEC ADAATYYCQQGYIYIDVGNI FGGGTEVVVK	315
rab600_25_110	AIKMTQTPSSVSAAVGGTVTINCQASESIS SWLSWYQQKP GQRPKLLIYEASKLASGVPSRFKSGSGTQFTLTISDLEC ADAATYYCQQGYIYIDVGNT FGGGTEVVVK	316
rab600_25_111	AALTQTPSPVSAAVGGTVTIKCQSSQSV DNNNELSWYQQK PGRPPMLLIYAASNLASGVPSRFSGSGSGTQFSLTISGVQ CDDAATYYC <u>L</u> GGYDDDAENAFGGGTEVVVK	317
rab600_25_114	DVVMTQTPASVSEPVGGTVTIKCQASESIGNNLAWYQQKP GQPPKLLIYGTSTLASGVPSRFKGSRS GTEFTLTISDLEC ADAATYYCQCTIYGSSYVESSFGGGTEVVVK	318

【0046】 因此，在某些實施例中，抗體或其抗原結合片段結合於 TNFR2且包含選自表H2之VH及相應VL區。在特定實施例中，VH區包含與選自SEQ ID NO: 103、105、107、109、111、113、115、117、119、121、123、125、127、129、131、133及135之序列具有至少90%、95%、98%、99%或100%一致性之胺基酸序列。在一些實施例中，VL區包含與選自SEQ ID NO: 104、106、108、110、112、114、116、118、120、122、124、126、128、130、134及136之序列具有至少90%、

95%、98%、99%或100%一致性之胺基酸序列。在特定實施例中，抗體或其抗原結合片段包含：

SEQ ID NO: 103中所闡述之VH區及SEQ ID NO: 104中所闡述之VL區；

SEQ ID NO: 105中所闡述之VH區及SEQ ID NO: 106中所闡述之VL區；

SEQ ID NO: 107中所闡述之VH區及SEQ ID NO: 108中所闡述之VL區；

SEQ ID NO: 109中所闡述之VH區及SEQ ID NO: 110中所闡述之VL區；

SEQ ID NO: 111中所闡述之VH區及SEQ ID NO: 112中所闡述之VL區；

SEQ ID NO: 113中所闡述之VH區及SEQ ID NO: 114中所闡述之VL區；

SEQ ID NO: 115中所闡述之VH區及SEQ ID NO: 116中所闡述之VL區；

SEQ ID NO: 117中所闡述之VH區及SEQ ID NO: 118中所闡述之VL區；

SEQ ID NO: 119中所闡述之VH區及SEQ ID NO: 120中所闡述之VL區；

SEQ ID NO: 121中所闡述之VH區及SEQ ID NO: 122中所闡述之VL區；

SEQ ID NO: 123中所闡述之VH區及SEQ ID NO: 124中所闡述之VL

區；

SEQ ID NO: 125中所闡述之VH區及SEQ ID NO: 126中所闡述之VL

區；

SEQ ID NO: 127中所闡述之VH區及SEQ ID NO: 128中所闡述之VL

區；

SEQ ID NO: 129中所闡述之VH區及SEQ ID NO: 130中所闡述之VL

區；

SEQ ID NO: 131中所闡述之VH區及SEQ ID NO: 132中所闡述之VL

區；

SEQ ID NO: 133中所闡述之VH區及SEQ ID NO: 134中所闡述之VL

區；或

SEQ ID NO: 135中所闡述之VH區及SEQ ID NO: 136中所闡述之VL

區。

【0047】 在一些實施例中，抗體或其抗原結合片段結合至腫瘤壞死因子受體2 (TNFR2)，且包含：包含選自**表R1**中之加底線的序列之VHCDR1、VHCDR2及VHCDR3區之重鏈可變(VH)區；及包含選自**表R2**中之加底線的序列之VLCDR1、VLCDR2及VLCDR3區之對應(根據純系名稱)輕鏈可變(VL)區。在一些實施例中，VH區包含選自**表R1**之胺基酸序列，且VL區包含選自**表R2**之對應(根據純系名稱)胺基酸序列。

【0048】 在一些實施例中，如上所述，抗體或其抗原結合片段結合至腫瘤壞死因子受體2 (TNFR2)，例如可溶性或細胞表現之TNFR2。在特定實施例中，TNFR2為人類TNFR2或其肽抗原決定基。人類TNFR2之例示性肽抗原決定基提供於下**表T1**中。

表T1. 例示性TNFR2肽抗原決定基		
域及殘基	序列	SEQ ID NO:
PLAD或CRD1 成熟 TNFR2 之 a.a. 17-54	TCRLREYYDQTAQMCCSKCSPGQHAKVFCTKTSDTVCD	319
PLAD或CRD1 成熟 TNFR2 之 a.a. 18-58	CRL <u>REY</u> YDQ <u>T</u> AQMCC <u>SK</u> CSPGQHAKVFCTKTS <u>D</u> <u>T</u> VCD <u>S</u> CED	327
抗原決定基 成熟 TNFR2 之 a.a. 21-23	REY	N/A
抗原決定基 成熟 TNFR2 之 a.a. 27-34	TAQMCCSK	328
抗原決定基 成熟 TNFR2 之 a.a. 51-55	TVCDS	329
CRD2 成熟 TNFR2 之 a.a. 58-93	DSTYTQLWNWVPECLSCGSRCS	320
CRD3 成熟 TNFR2 之 a.a 106-133	LSKQEGCRLCAPLRKCRPGFGVARPGTE	321
CRD3 成熟 TNFR2 之 a.a. 114-133	LCAPLRKCRPGFGVARPGTE	322
CRD4 成熟 TNFR2 之 a.a. 146-174	TFSNTTSSTDICRPHQICNVVAIPGNAS	323

【0049】 在某些實施例中，抗體或其抗原結合片段特異性結合於人類TNFR2，例如選自表T1之至少一個人類TNFR2肽抗原決定基，例如選自表T1之至少一個、兩個、三個、四個或五個肽抗原決定基。在一些實施例中，抗體或其抗原結合片段在肽抗原決定基處特異性結合於人類TNFR2，該肽抗原決定基包含以下，由以下組成或基本上由以下組成：

一或多個選自如由成熟人類TNFR2序列(FL人類TNFR2之殘基23-461)所定義之R21、Y23、T27、S33、K34、T51及S55之殘基。在一些實施例中，抗體或其抗原結合片段在肽抗原決定基處特異性結合於人類TNFR2，該肽抗原決定基包含以下，由以下組成或基本上由以下組成：一或多個選自REY、TAQMCCSK (SEQ ID NO: 328)及TVCDs (SEQ ID NO: 329)之殘基。在特定實施例中，抗體或其抗原結合片段以約2 nM或更低之 K_D 或約0.7 nM或更低之 K_D 結合於人類TNFR2。在一些實施例中，抗體或其抗原結合片段結合於食蟹獼猴TNFR2，例如其交叉反應性結合於人類TNFR2及食蟹獼猴TNFR2。

【0050】 在一些實施例中，抗體或其抗原結合片段為TNFR2拮抗劑。舉例而言，在一些實施例中，抗體或其抗原結合片段抑制或以其他方式減少TNF- α 與TNFR2之結合。在一些實施例中，抗體或其抗原結合片段抑制或以其他方式減少TNFR2多聚或三聚作用。在一些實施例中，抗體或其抗原結合片段抑制或以其他方式減少例如全身性或腫瘤微環境中之T調節細胞(Treg)之TNFR2介導之活化。在特定實施例中，結合於TNFR2之抗體或其抗原結合片段為TNFR2拮抗劑，且不實質上結合於例如人類TNFR1之腫瘤壞死因子受體1 (TNFR1)。在一些實施例中，抗體或其抗原結合片段不實質上結合於疱疹病毒侵入介體(HVEM)、CD40、死亡受體6 (DR6)及/或骨保護素(OPG)。

【0051】 在一些實施例中，例如活體外或活體內，相對於對照組或參考組，抗TNFR2抗體或其抗原結合片段藉由抗體依賴性細胞毒性(ADCC)增加腫瘤細胞(例如表現TNFR2之腫瘤細胞)、T_{reg}及/或骨髓來源抑制細胞(MDSC)之細胞殺滅/耗乏，例如增加約或至少約10%、15%、

20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、60%、70%、80%、90%、100%、200%、300%、400%、500%、600%、700%、800%、900%、1000%、2000%或更大。在一些實施例中，相對於對照組或參考組，抗TNFR2抗體或其抗原結合片段藉由巨噬細胞介導之抗體依賴性細胞吞噬作用(ADCP)增加腫瘤細胞(例如表現TNFR2之腫瘤細胞)、 T_{reg} 及/或MDSC之細胞殺滅/耗乏，例如增加約或至少約10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、60%、70%、80%、90%、100%、200%、300%、400%、500%、600%、700%、800%、900%、1000%、2000%或更大。在一些實施例中，相對於對照組或參考組，抗TNFR2抗體或其抗原結合片段減少MDSC介導之免疫抑制，例如減少約或至少約10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、60%、70%、80%、90%、100%、200%、300%、400%、500%、600%、700%、800%、900%、1000%、2000%或更大。在一些實施例中，抗TNFR2抗體或其抗原結合片段將MDSC及/或M2巨噬細胞轉化成促炎性M1巨噬細胞，及/或將 T_{reg} 轉化成效應T細胞，例如相對於對照組或參考組，將該轉化增加約或至少約10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、60%、70%、80%、90%、100%、200%、300%、400%、500%、600%、700%、800%、900%、1000%、2000%或更大。在一些實施例中，抗TNFR2抗體或其抗原結合片段將「冷性」腫瘤轉化成「熱性」腫瘤。「冷性」腫瘤為尚未經識別或尚未引起免疫系統之強烈反應之腫瘤。舉例而言，冷性腫瘤之微環境通常具有較低或不顯著含量之CD4+或CD8+ T細胞；實際上，其通常具有相對較高含量之骨髓來源抑制細胞及/或Treg，其分泌免疫抑制性細胞介素以阻礙CD4+或CD8+ T細胞移動至腫瘤

微環境中。相比之下，「熱性」腫瘤為具有高含量之CD4+或CD8+ T細胞，產生發炎腫瘤微環境之腫瘤。在特定實施例中，抗TNFR2抗體或其抗原結合片段具有前述特徵中之任何一或多者之組合。

【0052】 僅出於說明之目的，可使用多種常規方法偵測及定量抗體或其抗原結合片段與TNFR2多肽之間的結合相互作用，該等方法包括biacore分析(例如用適當標記之可溶性試劑，結合於感測器晶片)、使用在細胞表面上表現TNFR2多肽(原生或重組)之細胞之FACS分析、免疫分析、螢光染色分析、ELISA分析及諸如等溫滴定量熱法(ITC)之微量熱法。

【0053】 如此項技術中所熟知，抗體係能夠經由至少一個位於免疫球蛋白分子之可變區中之抗原決定基識別位點特異性結合於諸如碳水化合物、聚核苷酸、脂質、多肽等之目標之免疫球蛋白分子。如本文所用，該術語不僅涵蓋完整多株或單株抗體，且亦涵蓋其片段(諸如dAb、Fab、Fab'、F(ab')₂、Fv)、單鏈(scFv)、其合成變異體、天然存在之變異體、包含具有所需特異性之抗原結合片段之抗體部分的融合蛋白、人類化抗體、嵌合抗體及免疫球蛋白分子之任何其他經修飾構形，其包含具有所需特異性之抗原結合位點或片段(抗原決定基識別位點)。由基因融合構築之「雙功能抗體」、多價或多特異性片段(WO94/13804；P. Holliger等人，Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90 6444-6448, 1993)亦為本文中考慮之特定形式之抗體。本文亦包括包含接合於CH3域之scFv的微型抗體(S. Hu等人，Cancer Res., 56, 3055-3061, 1996)。參見例如Ward, E. S.等人，Nature 341, 544-546 (1989)；Bird等人，Science, 242, 423-426, 1988；Huston等人，PNAS USA, 85, 5879-5883, 1988)；PCT/US92/09965；

WO94/13804 ; P. Holliger等人 , Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90 6444-6448, 1993 ; Y. Reiter等人 , Nature Biotech, 14, 1239-1245, 1996 ; S. Hu等人 , Cancer Res., 56, 3055-3061, 1996 。

【0054】 如本文所用，術語「抗原結合片段」係指含有結合於相關抗原，尤其結合於TNFR2之免疫球蛋白重鏈及/或輕鏈之至少一個CDR的多肽片段。就此而言，本文所描述之抗體之抗原結合片段可包含來自結合TNFR2之抗體的本文所闡述之VH及VL序列之1、2、3、4、5個或所有6個CDR。

【0055】 術語「抗原」係指能夠由選擇性結合劑(諸如抗體)結合，且另外能夠用於動物中以產生能夠結合於彼抗原之抗原決定基之抗體的分子或分子之一部分。抗原可具有一或多個抗原決定基。

【0056】 術語「抗原決定基」包括能夠特異性結合於免疫球蛋白或T細胞受體之任何決定子，較佳多肽決定子。抗原決定基為抗體所結合之抗原之區域。在某些實施例中，抗原決定基決定子包括分子之化學活性表面群組(諸如胺基酸、糖側鏈、磷醯基或磺醯基)，且在某些實施例中，其可具有特定三維結構特徵及/或特定電荷特徵。在某些實施例中，在蛋白質及/或大分子之複雜混合物中，當抗體優先識別其目標抗原時，稱該抗體特異性結合抗原。當平衡解離常數 $\leq 10^{-7}$ 或 10^{-8} M時，稱抗體特異性結合抗原。在一些實施例中，平衡解離常數可 $\leq 10^{-9}$ M或 $\leq 10^{-10}$ M。

【0057】 在某些實施例中，如本文所描述之抗體及其抗原結合片段包括重鏈及輕鏈CDR組，重鏈及輕鏈CDR分別插入於重鏈及輕鏈構架區(FR)組之間，重鏈及輕鏈構架區為該等CDR提供支撐且界定CDR相對於彼此之空間關係。如本文所用，術語「CDR組」係指重鏈或輕鏈V區之三

個高變區。自重鏈或輕鏈之N端開始，此等區分別表示為「CDR1」、「CDR2」及「CDR3」。因此，抗原結合位點包括六個CDR，包含來自重鏈及輕鏈V區中之每一者的CDR組。包含單一CDR (例如CDR1、CDR2或CDR3)之多肽在本文中稱為「分子識別單元」。多種抗原-抗體複合物之結晶學分析已表明，CDR之胺基酸殘基與結合之抗原形成廣泛接觸，其中最廣泛抗原接觸係與重鏈CDR3。因此，分子識別單元主要負責抗原結合位點之特異性。

【0058】如本文所用，術語「FR組」係指四個側接胺基酸序列，其將重鏈或輕鏈V區之CDR組之CDR裝在構架內。一些FR殘基可接觸結合抗原；然而，FR主要負責摺疊V區以形成抗原結合位點，尤其直接鄰近CDR之FR殘基。在FR內，某些胺基殘基及某些結構特徵極度保守。就此而言，所有V區序列含有約90個胺基酸殘基之內部二硫環。當V區摺疊以形成結合位點時，CDR呈現為形成抗原結合表面之突出環模體。一般認為存在FR保守結構區，其影響CDR環摺疊成某些「典型」結構之形狀，與精確CDR胺基酸序列無關。此外，已知某些FR殘基參與非共價域間接觸，該等接觸使抗體重鏈及輕鏈之相互作用穩定。

【0059】免疫球蛋白可變域之結構及位置可參考Kabat, E. A.等人，Sequences of Proteins of Immunological Interest. 第4版, 美國衛生與人群服務部(US Department of Health and Human Services), 1987及現可於國際網路(immuno.bme.nwu.edu)上獲得之其更新來確定。

【0060】「單株抗體」係指均質抗體群體，其中單株抗體由涉及抗原決定基之選擇性結合的胺基酸(天然存在及非天然存在)構成。單株抗體針對單一抗原決定基具高度特異性。術語「單株抗體」不僅涵蓋完整單株

抗體及全長單株抗體，且亦涵蓋其片段(諸如Fab、Fab'、F(ab')₂、Fv)、單鏈(scFv)、其變異體、包含抗原結合部分之融合蛋白、人類化單株抗體、嵌合單株抗體及包含所需特異性及結合抗原決定基之能力之抗原結合片段(抗原決定基識別位點)的免疫球蛋白分子之任何其他經修飾構形。並不意欲限制抗體之來源或其製造方式(例如藉由融合瘤、噬菌體選擇、重組表現、轉殖基因動物等)。該術語包括整個免疫球蛋白以及本文在「抗體」定義下所述之片段等。

【0061】 蛋白分解酶番木瓜蛋白酶優先使IgG分子裂解，從而得到若干片段，其中兩個片段(F(ab)片段)各自包含包括完整抗原結合位點之共價雜二聚體。酶胃蛋白酶能夠使IgG分子裂解，從而提供若干片段，包括包含兩個抗原結合位點之F(ab')₂片段。根據本發明之某些實施例使用之Fv片段可藉由優先蛋白裂解IgM及偶爾蛋白裂解IgG或IgA免疫球蛋白分子而產生。然而，Fv片段更通常使用此項技術中已知之重組技術衍生得到。Fv片段包括有包括抗原結合位點之非共價V_H::V_L雜二聚體，其保留原生抗體分子之許多抗原識別及結合能力。Inbar等人(1972) *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 69:2659-2662；Hochman等人(1976) *Biochem* 15:2706-2710；及Ehrlich等人(1980) *Biochem* 19:4091-4096。

【0062】 在某些實施例中，考慮單鏈Fv或scFv抗體。舉例而言， κ 抗體(III等人，*Prot. Eng.* 10: 949-57 (1997)；微型抗體(Martin等人，*EMBO J* 13: 5305-9 (1994)；雙功能抗體(Holliger等人，*PNAS* 90: 6444-8 (1993)；或賈努辛糖蛋白(Janusin) (Traunecker等人，*EMBO J* 10: 3655-59 (1991)及Traunecker等人，*Int. J. Cancer Suppl.* 7: 51-52 (1992)可使用標準分子生物學技術根據本申請案關於選擇具有所要特異性之抗體

之教示內容來製備。在一些實施例中，可製造涵蓋本發明之配位體之雙特異性或嵌合抗體。舉例而言，嵌合抗體可包含來自不同抗體之CDR及構架區，而可產生經由一個結合域特異性結合至TNFR2且經由第二結合域特異性結合至第二分子之雙特異性抗體。此等抗體可經由重組分子生物學技術產生或可以物理方式結合於一起。

【0063】單鏈Fv (scFv)多肽為共價連接之 $V_H::V_L$ 雜二聚體，其自包括由編碼肽之連接子連接的 V_H 及 V_L 編碼基因之基因融合物表現。Huston等人(1988) *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 85(16):5879-5883。已描述多種方法來辨別化學結構以用於使來自抗體V區之天然聚集但化學分離之輕多肽鏈及重多肽鏈轉化成為scFv分子，該scFv分子將摺疊以形成實質上與抗原結合位點之結構類似之三維結構。參見例如Huston等人之美國專利第5,091,513號及第5,132,405號；及Ladner等人之美國專利第4,946,778號。

【0064】某些實施例包括「前抗體」，或其中一或多個結合位點經遮蔽或以其他方式為惰性，直至藉由在目標或疾病組織中蛋白裂解而活化的抗體。某些此等及相關實施例包含一或多個遮蔽部分，其空間上阻礙抗體之一或多個抗原結合位點，且其經由一或多個蛋白分解可裂解連接子與抗體融合(參見例如Polu及Lowman, *Expert Opin. Biol. Ther.* 14:1049-1053, 2014)。

【0065】在某些實施例中，如本文所描述之TNFR2結合抗體係呈雙功能抗體形式。雙功能抗體為多肽之多聚體，各多肽包含有包含免疫球蛋白輕鏈之結合區的第一域及包含免疫球蛋白重鏈之結合區的第二域，該等兩個域經連接(例如藉由肽連接子)但不能彼此結合以形成抗原結合位點；抗原結合位點係藉由多聚體內之一個多肽之第一域與多聚體內之另一多肽

之第二域結合而形成(WO94/13804)。

【0066】 抗體之dAb片段由VH域組成(Ward, E. S.等人，*Nature* 341, 544-546 (1989))。

【0067】 當將使用雙特異性或多特異性抗體時，此等抗體可為習知雙特異性抗體，其可以多種方式製造(Holliger, P.及Winter G. *Current Opinion Biotechnol.* 4, 446-449 (1993))，例如以化學方式製備或自雜交融合瘤製備，或可為上述雙特異性抗體片段中之任一者。可僅使用可變域，在無Fc區之情況下構築雙功能抗體及scFv，從而潛在地減少抗個體基因型反應之作用。

【0068】 與雙特異性全抗體相對比，雙特異性雙功能抗體亦可尤其適用，因為其可以容易地構築且在大腸桿菌中表現。可使用噬菌體呈現(WO94/13804)自庫容易地選擇具有適當結合特異性之雙功能抗體(及許多其他多肽，諸如抗體片段)。若雙功能抗體之一個臂要保持恆定，例如具有針對抗原X之特異性，則可製造其中另一個臂變化之庫且選擇具有適當特異性之抗體。可藉由杵臼(knobs-into-holes)工程改造來製造雙特異性全抗體(J. B. B. Ridgeway等人，*Protein Eng.*, 9, 616-621, 1996)。

【0069】 在某些實施例中，可提供呈UniBody®形式之本文所述之抗體。UniBody®係移除鉸鏈區之IgG4抗體(參見GenMab Utrecht, The Netherlands；亦參見，例如US20090226421)。此專有抗體技術產生預期治療窗比當前之小抗體型式更長之穩定的更小抗體型式。IgG4抗體被視為惰性的，且因此不與免疫系統相互作用。完全人類IgG4抗體可藉由消除抗體之鉸鏈區修飾，以獲得相對於對應完整IgG4 (GenMab，Utrecht)具有明顯穩定性特性之半分子片段。將IgG4分子切半，在UniBody®上留

下僅一個可結合於同源抗原(例如疾病目標)之區域，且因此使UniBody®單價結合於目標細胞上之僅一個位點。對於某些癌細胞表面抗原而言，此單價結合可能不如使用具有相同抗原特異性之二價抗體可見般地刺激癌細胞生長，且因此UniBody®技術可為可難以用習知抗體治療之一些類型之癌症提供治療選擇。當治療一些形式之癌症時，小尺寸之UniBody®可具有巨大益處，使得分子較佳分佈於較大實體腫瘤之上且可能增加功效。

【0070】 在某些實施例中，本發明之抗體可呈Nanobody®形式。Nanobodies®由單一基因編碼且在幾乎所有原核及真核宿主中高效產生，該等宿主例如大腸桿菌(參見例如美國專利第6,765,087號)、黴菌(例如麴黴 (*Aspergillus*) 或木黴 (*Trichoderma*)) 及酵母(例如酵母 (*Saccharomyces*)、克魯維酵母(*Kluyvermyces*)、漢森酵母(*Hansenula*)或畢赤酵母(*Pichia*) (參見例如美國專利第6,838,254號)。產生過程可擴大規模且已產生數公斤數量之Nanobodies®。奈米抗體可調配成具有較長存放期之即用型溶液。Nanoclone®方法(參見例如WO 06/079372)係基於B細胞之自動高通量選擇產生針對所要目標之奈米抗體之專有方法。

【0071】 在某些實施例中，如本文所揭示之抗TNFR2抗體或其抗原結合片段經人類化。此係指一般使用重組技術製備之嵌合分子，其具有來源於非人類物種之免疫球蛋白的抗原結合位點及基於人類免疫球蛋白之結構及/或序列的分子之剩餘免疫球蛋白結構。抗原結合位點可包含融合至恆定域上之完整可變域或僅接枝至可變域中之適當構架區上之CDR。抗原決定基結合位點可為野生型或經一或多個胺基酸取代修飾。此消除作為人類個體中之免疫原的恆定區，但保留對外來可變區之免疫反應之可能性 (LoBuglio, A. F.等人，(1989) *Proc Natl Acad Sci USA* 86:4220-4224；

Queen 等人，*PNAS* (1988) 86:10029-10033；Riechmann 等人，*Nature* (1988) 332:323-327)。用於人類化本文所揭示之抗TNFR2抗體之說明性方法包括美國專利第7,462,697號中所述之方法。根據某些實施例之說明性人類化抗體包含**表H1**及**表H2**中所提供之人類化序列。

【0072】 另一方法不僅聚焦於提供人類來源之恆定區，且亦修飾可變區，從而將其重塑成儘可能接近人類形式。已知重鏈與輕鏈之可變區含有三個互補決定區(CDR)，該等互補決定區回應於相關抗原決定基而變化且決定結合能力，由在給定物種中相對保守且假定為CDR提供骨架之四個構架區(FR)側接。當關於特定抗原決定基製備非人類抗體時，可變區可藉由將來源於非人類抗體之CDR接枝在待修飾之人類抗體中所存在之FR上來「重塑」或「人類化」。以下已報導此方法應用於各種抗體：Sato, K. 等人，(1993) *Cancer Res* 53:851-856. Riechmann, L. 等人，(1988) *Nature* 332:323-327；Verhoeyen, M. 等人，(1988) *Science* 239:1534-1536；Kettleborough, C. A. 等人，(1991) *Protein Engineering* 4:773-3783；Maeda, H. 等人，(1991) *Human Antibodies Hybridoma* 2:124-134；Gorman, S. D. 等人，(1991) *Proc Natl Acad Sci USA* 88:4181-4185；Tempest, P. R. 等人，(1991) *Bio/Technology* 9:266-271；Co, M. S. 等人，(1991) *Proc Natl Acad Sci USA* 88:2869-2873；Carter, P. 等人，(1992) *Proc Natl Acad Sci USA* 89:4285-4289；及 Co, M. S. 等人，(1992) *J Immunol* 148:1149-1154。在一些實施例中，人類化抗體保留所有CDR序列(例如含有來自兔抗體之所有六個CDR的人類化兔抗體)。在一些實施例中，人類化抗體具有一或多個相對於原始抗體改變之CDR (一個、兩個、三個、四個、五個、六個)，亦稱為來自原始抗體之一或多個

CDR「所衍生」的一或多個CDR。

【0073】 在某些實施例中，本發明之抗體可為嵌合抗體。就此而言，嵌合抗體由與不同抗體之異源Fc部分可操作地連接或以其他方式融合的抗TNFR2抗體之抗原結合片段構成。在某些實施例中，異源Fc域來源於人類。在一些實施例中，異源Fc域可來自出自親本抗體之不同Ig類別，包括IgA（包括子類IgA1及IgA2）、IgD、IgE、IgG（包括子類IgG1、IgG2、IgG3及IgG4）及IgM。在其他實施例中，異源Fc域可由來自不同Ig類別中之一或多者的CH2及CH3域構成。如上文關於人類化抗體所指出，人類化抗體之抗TNFR2抗原結合片段可僅包含本文所描述之抗體之CDR中之一或多者（例如本文所描述之抗體之1、2、3、4、5或6個CDR），或可包含整個可變域（VL、VH或兩者）。

【0074】 在某些實施例中，TNFR2結合抗體包含本文所描述之抗體之CDR中之一或多者。就此而言，在一些情況下已展示，在仍保留所要特異性結合之同時，可轉移僅抗體之VHCDR3（Barbas等人，*PNAS*（1995）92: 2529-2533）。亦參見McLane等人，*PNAS*（1995）92:5214-5218，Barbas等人，*J. Am. Chem. Soc.*（1994）116:2161-2162。

【0075】 Marks等人（*Bio/Technology*, 1992, 10:779-783）描述產生抗體可變域之基因譜（repertoire）的方法，其中在可變域區域之5'端處或附近引導之共同引子與針對人類VH基因之第三構架區之共同引子結合使用，以提供不具有CDR3之VH可變域之基因譜。Marks等人進一步描述此基因譜如何可與特定抗體之CDR3組合。使用類似技術，本發明所述抗體之CDR3來源之序列可用不具有CDR3之VH或VL域基因譜改組，且經改組完全VH或VL域與同源VL或VH域組合，得到結合TNFR2之抗體或其抗

原結合片段。該基因譜接著可呈現於適合宿主系統中，諸如WO 92/01047之噬菌體呈現系統，以使得可選擇適合抗體或其抗原結合片段。基因譜可由至少約 10^4 個個別成員及高若干數量級，例如至約 10^6 至 10^8 或 10^{10} 或更多個成員組成。亦由Stemmer (Nature, 1994, 370: 389-391)揭示類似改組或組合技術，其描述與 β -內醯胺酶基因相關聯之技術，但觀測到該方法可用於抗體之產生。

【0076】 另一替代方案係產生帶有一或多個本文所述之CDR來源之序列的新穎VH或VL區，其使用一或多個所選VH及/或VL基因之隨機突變誘發以在整個可變域內產生突變來實現。此類技術由Gram等人(1992, Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 89:3576-3580)描述，其使用易錯PCR。另一種可使用之方法為引導VH或VL基因之CDR區突變誘發。此類技術由Barbas等人，(1994, Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 91:3809-3813)及Schier等人(1996, J. Mol. Biol. 263:551-567)所揭示。

【0077】 在某些實施例中，本文所述之抗體之特定VH及/或VL可用於篩選互補可變域之庫以鑑別具有所要特性(諸如對TNFR2之增加的親和力)之抗體。此類方法描述於例如Portolano等人，J. Immunol. (1993) 150:880-887；Clarkson等人，Nature (1991) 352:624-628中。

【0078】 其他方法亦可用於混合及匹配CDR以鑑別具有所要結合活性，諸如結合至TNFR2之抗體。舉例而言：Klimka等人，*British Journal of Cancer* (2000) 83: 252-260，描述使用小鼠VL及具有保留自小鼠VH之CDR3及FR4之人類VH庫的篩選方法。在獲得抗體之後，相對於人類VL庫篩選VH，以獲得結合抗原之抗體。Beiboer等人，J. Mol. Biol. (2000) 296:833-849描述使用完整小鼠重鏈及人類輕鏈庫之篩選方法。在獲得抗

體之後，使一個VL與保留之小鼠CDR3的人類VH庫組合。獲得能夠結合抗原之抗體。Rader等人，PNAS (1998) 95:8910-8915描述類似於上文Beiboer等人之方法。

【0079】 此等剛描述之技術本身在此項技術中已知如此。然而，熟習此項技術者將能夠使用此類技術，使用此項技術中之常規方法獲得根據本文所述之若干實施例的抗體或其抗原結合片段。

【0080】 本文亦揭示一種用於獲得對TNFR2抗原具有特異性之抗體抗原結合域的方法，該方法包含藉助於本文中陳述之VH域之胺基酸序列中的一或多個胺基酸的添加、缺失、取代或插入提供為該VH域之胺基酸序列變異體的VH域，視情況將由此提供之VH域與一或多個VL域組合；及測試VH域或一或多個VH/VL組合以鑑別對TNFR2具有特異性且視情況具有一或多種所要特性之特異性結合成員或抗體抗原結合結構域。VL域可具有實質上如本文中所陳述之胺基酸序列。可使用類似方法，其中本文中所揭示之VL域之一或多種序列變異體與一或多種VH域組合。

【0081】 與抗體或多肽「特異性結合」或「優先結合」(在本文中可互換使用)之抗原決定基為此項技術中充分理解之術語，且確定此類特定或優先結合之方法亦為此項技術中所熟知。若分子與特定細胞或物質之反應或結合比其與替代性細胞或物質更頻繁、更快速，持續時間更長及/或親和力更大，則稱其呈現「特異性結合」或「優先結合」。若與抗體與其他物質結合相比，其與目標的結合具有更大親和力、親合力、更容易及/或持續時間更長，則抗體「特異性結合」或「優先結合」於目標。舉例而言，特異性或優先結合於TNFR2抗原決定基之抗體係與一個TNFR2抗原決定基之結合，比起與其他TNFR2抗原決定基或非TNFR2抗原決定基之

結合，具有更大親和力、親合力、更容易及/或持續時間更長的抗體。藉由閱讀此定義亦應理解，例如特異性或優先結合至第一目標之抗體(或部分或抗原決定基)可或可不特異性或優先結合至第二目標。因此，「特異性結合」或「優先結合」未必需要(儘管其可包括)排他性結合。一般而言，但不一定，提及結合意謂優先結合。

【0082】 免疫結合一般係指免疫球蛋白分子與免疫球蛋白具有特異性之抗原之間出現的類型之非共價相互作用，例如(以說明方式而非限制)由於靜電、離子、親水性及/或疏水性吸引或排斥、空間力、氫鍵結、凡得瓦爾力(van der Waals force)及其他相互作用。免疫結合相互作用之強度或親和力可以相互作用之解離常數(K_d)表示，其中較小的 K_d 表示較大的親和力。所選多肽之免疫結合特性可使用此項技術中熟知之方法定量。一種此類方法需要量測抗原結合位點/抗原複合物形成及解離之速率，其中該等速率視複合搭配物之濃度、相互作用之親和力及同等影響兩個方向上速率之幾何參數而定。因此，「結合速率常數」(K_{on})及「解離速率常數」(K_{off})可藉由計算濃度及結合與解離之實際速率來確定。 K_{off}/K_{on} 之比率能夠抵消所有與親和力無關之參數，且因此等於解離常數 K_d 。一般參見Davies等人(1990) *Annual Rev. Biochem.* 59:439-473。

【0083】 關於抗原決定基之術語「免疫活性」或「剩餘免疫活性」係指在不同條件下，例如在抗原決定基已經受還原及變性條件之後，抗TNFR2抗體結合於抗原決定基之能力。

【0084】 根據一些實施例之抗體或其抗原結合片段可為與(i)特異性結合於抗原，及(ii)包含本文所揭示之VH及/或VL域，或包含本文所揭示之VH CDR3，或此等中之任一者之變異體的本文所描述之任何抗體競爭

結合於TNFR2之一種抗體或其抗原結合片段。抗體之間的競爭可例如使用ELISA及/或藉由標記特定報導子分子至一種抗體(其可在其他未標記抗體存在下偵測到)，以能夠鑑別結合相同抗原決定基或重疊抗原決定基之特異性抗體，來活體外容易地分析。因此，本文提供一種特異性抗體或其抗原結合片段，其包含與結合至TNFR2之本文所描述之抗體競爭之人類抗體抗原結合位點。

【0085】就此而言，如本文所用，術語「與……競爭」，「抑制結合」及「阻斷結合」(例如，指抑制/阻斷配位體(例如，TNF- α)及/或反受體與TNFR2之結合，或指抑制/阻斷抗TNFR2抗體與TNFR2之結合)可互換使用且涵蓋部分及完全抑制/阻斷。抑制/阻斷配位體及/或反受體與TNFR2較佳降低或改變當配位體及/或反受體在無抑制或阻斷之情況下結合至TNFR2時存在之正常水準或類型之細胞信號傳導。抑制及阻斷亦意欲包括相比於未與抗TNFR2抗體接觸之配位體，與如本文所揭示之抗TNFR2抗體接觸時配位體及/或反受體與TNFR2之結合的任何可量測之降低，例如阻斷配位體(例如TNF- α)及/或反受體與TNFR2至少約10%、20%、30%、40%、50%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%。

【0086】免疫球蛋白之恆定區展示比可變區小之序列多樣性，且負責結合多種天然蛋白質以引發重要生物化學事件。在人類中，存在五種不同類別之抗體，包括IgA (其包括子類IgA1及IgA2)、IgD、IgE、IgG (其包括子類IgG1、IgG2、IgG3及IgG4)及IgM。此等抗體類別之間的區別特徵係其恆定區，但在V區中可存在更微小差異。

【0087】抗體之Fc區與許多Fc受體及配位體相互作用，賦予一系列

重要的功能能力，稱為效應功能。在一個實施例中，抗TNFR2抗體包含Fc區。對於IgG，Fc區包含Ig域CH2及CH3及通向CH2之N端鉸鏈。IgG類別之Fc受體之重要家族為Fc γ 受體(Fc γ R)。此等受體介導抗體與免疫系統之細胞隊組(cellular arm)之間的通信(Raghavan等人，1996, Annu Rev Cell Dev Biol 12:181-220；Ravetch等人，2001, Annu Rev Immunol 19:275-290)。在人類中，此蛋白質家族包括Fc γ RI (CD64)，包括同功異型物Fc γ RIa、Fc γ RIb及Fc γ RIc；Fc γ RII (CD32)，包括同功異型物Fc γ RIIa (包括同種異型H131及R131)、Fc γ RIIb (包括Fc γ RIIb-1及Fc γ RIIb-2)及Fc γ RIIc；及Fc γ RIII (CD16)，包括同功異型物Fc γ RIIIa (包括同種異型V158及F158)及Fc γ RIIIb (包括同種異型Fc γ RIIIb-NA1及Fc γ RIIIb-NA2) (Jefferis等人，2002, Immunol Lett 82:57-65)。此等受體通常具有介導與Fc結合之細胞外域、跨膜區及可介導細胞內之一些信號傳導事件之細胞內域。此等受體在多種免疫細胞中表現，該等免疫細胞包括單核球、巨噬細胞、嗜中性白血球、樹突狀細胞、嗜酸性球、肥大細胞、血小板、B細胞、大顆粒淋巴球、蘭氏細胞(Langerhans' cell)、自然殺手(NK)細胞及T細胞。Fc/Fc γ R複合物之形成將此等效應細胞募集至結合抗原之位點，通常引起細胞內之信號傳導事件及諸如釋放發炎介體、B細胞活化、內飲作用、吞噬作用及細胞毒性發作之重要後續免疫反應。

【0088】 介導細胞毒性及吞噬細胞效應功能之能力為抗體除滅所靶向細胞之潛在機制。其中表現Fc γ R之非特異性細胞毒性細胞識別目標細胞上之結合的抗體且隨後引起目標細胞之溶解的細胞介導之反應稱為抗體依賴性細胞介導之細胞毒性(ADCC)。(Raghavan等人，1996, Annu Rev Cell Dev Biol 12:181-220；Ghetie等人，2000, Annu Rev Immunol

18:739-766；Ravetch等人，2001, *Annu Rev Immunol* 19:275-290)。其中表現FcγR之非特異性細胞毒性細胞識別目標細胞上之結合的抗體且隨後引起目標細胞之吞噬作用的細胞介導之反應稱為抗體依賴性細胞介導之吞噬作用(ADCP)。在Cg2 (CH2)域之N端及前述鉸鏈處，所有FcγR結合Fc上之相同區域。此相互作用在結構上良好表徵(Sondermann等人，2001, *J Mol Biol* 309:737-749)，且已解析結合至人類FcγRIIIb之細胞外域之人類Fc的若干結構(pdb寄存編號1E4K) (Sondermann等人，2000, *Nature* 406:267-273.) (pdb寄存編號1IIS及1IIX) (Radaev等人，2001, *J Biol Chem* 276:16469-16477)。

【0089】不同IgG子類對FcγR具有不同親和力，其中IgG1及IgG3通常比IgG2及IgG4實質上更佳地結合至受體(Jefferis等人，2002, *Immunol Lett* 82:57-65)。所有FcγR結合IgG Fc上之相同區域，但具有不同親和力：高親和力結合子FcγRI對IgG1具有之 10^{-8} M^{-1} 之 K_d ，而低親和力受體FcγRII及FcγRIII一般分別以 10^{-6} 及 10^{-5} 結合。FcγRIIIa與FcγRIIIb之細胞外域96%一致；然而，FcγRIIIb不具有細胞內信號傳導域。此外，FcγRI、FcγRIIa/c及FcγRIIIa為免疫複合物觸發之活化之正調節因子，其特徵在於具有基於免疫受體酪胺酸之活化模體(ITAM)的細胞內域，而FcγRIIb具有基於免疫受體酪胺酸之抑制模體(ITIM)且因此為抑制性的。因此，前者稱為活化受體，且FcγRIIb稱為抑制受體。受體在不同免疫細胞上之表現模式及含量亦不同。又一層複雜性為人類蛋白質體中存在多種FcγR多形現象。具有臨床意義之尤其相關多形現象為V158/F158 FcγRIIIa。與F158異型相比，人類IgG1以更大的親和力結合至V158異型。親和力之此差異及推測上其對ADCC及/或ADCP之作用已展示為抗

CD20抗體利妥昔單抗(rituximab) (Rituxan®，IDEC製藥公司之註冊商標)之功效之顯著決定因素。具有V158異型之患者有利地對利妥昔單抗治療起反應；然而，具有較低親和力F158異型之患者反應不良(Cartron等人，2002, Blood 99:754-758)。大約10%至20%人類為V158/V158同型接合，45%為V158/F158異型接合，且35%至45%人類為F158/F158同型接合(Lehrnbecher等人，1999, Blood 94:4220-4232；Cartron等人，2002, Blood 99:754-758)。因此，80%至90%之人類反應不良，亦即，其具有F158 FcγRIIIa之至少一個對偶基因。

【0090】 Fc區亦涉及補體級聯之活化。在經典補體路徑中，C1與其C1q次單元結合於IgG或IgM之Fc片段，其已與一或多個抗原形成複合物。在某些實施例中，Fc區之修飾包含改變(提高或降低)如本文所描述之TNFR2特異性抗體活化補體系統之能力的修飾(參見例如美國專利7,740,847)。為評估補體活化，可進行補體依賴性細胞毒性(CDC)分析(參見例如Gazzano-Santoro等人，J. Immunol. Methods, 202:163 (1996))。

【0091】 因此，在某些實施例中，本發明提供抗TNFR2抗體，其具有功能特性改變，諸如CDC、ADCC或ADCP活性降低或增強，或對特定FcγR之結合親和力增強或血清半衰期增加之經修飾Fc區。本文中考慮之其他經修飾Fc區描述於例如以下中：發佈之美國專利7,317,091；7,657,380；7,662,925；6,538,124；6,528,624；7,297,775；7,364,731；公佈之美國申請案US2009092599；US20080131435；US20080138344；及公佈之國際申請案WO2006/105338；WO2004/063351；WO2006/088494；WO2007/024249。

【0092】 因此，在某些實施例中，具有所要結合特異性之抗體可變

域與免疫球蛋白恆定域序列融合。在某些實施例中，融合物具有Ig重鏈恆定域，其包含鉸鏈、C_H2及C_H3區之至少一部分。在一些情況下，具有存在於融合物中之至少一者中之含有輕鏈鍵結所需之位點的第一重鏈恆定區(C_H1)為較佳的。將編碼免疫球蛋白重鏈融合物及(若需要)免疫球蛋白輕鏈之DNA插入至單獨的表現載體中，且共轉染至適合宿主細胞中。在實施例中，當用於構築之不等比率之三個多肽鏈提供所要雙特異性抗體之最佳產率時，此為調節三個多肽片段之相互比例提供較大靈活性。然而，當相等比率之至少兩個多肽鏈之表現產生高產率時或當該等比率對所要鏈組合之產率無明顯作用時，可將兩個或所有三個多肽鏈之編碼序列插入至單一表現載體中。

【0093】 本發明抗體(及其抗原結合片段及變異體)亦可經修飾以包括抗原決定基標籤或標記，例如用於純化或診斷應用。存在許多用於製造抗體結合物之此項技術中已知之連接基團，包括例如美國專利第5,208,020號或歐洲專利0 425 235 B1，及Chari等人，Cancer Research 52: 127-131 (1992)中所揭示之該等連接基團。連接基團包括二硫基、硫醚基團、酸不穩定基團、光不穩定基團、肽酶不穩定基團或酯酶不穩定基團，如以上鑑別之的專利中所揭示，二硫基及硫醚基團較佳。

【0094】 在一些實施例中，如本文所描述之TNFR2特異性抗體可與在本文中稱為結合物的另一試劑或治療化合物結合或可操作地連接。試劑或治療化合物可為多肽試劑、聚核苷酸試劑、細胞毒性劑、化學治療劑、細胞介素、抗血管生成劑、酪胺酸激酶抑制劑、毒素、放射性同位素或其他治療活性劑。化學治療劑、細胞介素、抗血管生成劑、酪胺酸激酶抑制劑及其他治療劑已描述於本文中，且所有此等前述治療劑可用作抗體結合

物。此類結合物可用於例如使試劑或化合物靶向作用位點，例如以 TNFR2 之表現為特徵之腫瘤或腫瘤微環境。

【0095】 在一些實施例中，抗體結合或可操作地連接至毒素，包括但不限於細菌、真菌、植物或動物來源之小分子毒素、多肽、核酸及酶活性毒素，包括其片段及/或變異體。小分子毒素包括但不限於沙泊寧(saporin) (Kuroda K等人，The Prostate 70:1286-1294 (2010)；Lip, WL.等人，2007 Molecular Pharmaceutics 4:241-251；Quadros EV.等人，2010 Mol Cancer Ther; 9(11); 3033-40；Polito L., 等人2009 British Journal of Haematology, 147, 710-718)、卡奇黴素(calicheamicin)、美登素(maytansine) (美國專利第5,208,020號)、新月毒素(trichothene)及 CC1065。毒素包括但不限於RNA酶、介樂寧(gelonin)、烯二炔、蓖麻毒素、相思子毒素、白喉毒素、霍亂毒素、介樂寧、綠膿桿菌(*Pseudomonas*)外毒素(PE40)、志賀桿菌(*Shigella*)毒素、產氣莢膜梭菌(*Clostridium perfringens*)毒素及商陸(pokeweed)抗病毒蛋白質。

【0096】 在一些實施例中，抗體或其抗原結合片段與一或多個類美登素(maytansinoid)分子結合。類美登素為藉由抑制微管蛋白聚合起作用之有絲分裂抑制劑。美登素首次自東非灌木齒葉美登木(*Maytenus serrata*)分離而得(美國專利第3,896,111號)。隨後，發現某些微生物亦產生類美登素，諸如美登醇及C-3美登醇酯(美國專利第4,151,042號)。合成美登醇及其衍生物及類似物揭示於例如以下中：美國專利第4,137,230號；第4,248,870號；第4,256,746號；第4,260,608號；第4,265,814號；第4,294,757號；第4,307,016號；第4,308,268號；第4,308,269號；第4,309,428號；第4,313,946號；第4,315,929號；第4,317,821號；第

4,322,348 號；第 4,331,598 號；第 4,361,650 號；第 4,364,866 號；第 4,424,219 號；第 4,450,254 號；第 4,362,663 號；及第 4,371,533 號。含有類美登素之免疫結合物及其治療用途揭示於例如美國專利第 5,208,020 號、第 5,416,064 號及歐洲專利 EP 0 425 235 B1 中。Liu 等人，Proc. Natl. Acad. Sci. USA 93:8618-8623 (1996) 描述免疫結合物，其包含連接至針對人類大腸直腸癌之單株抗體 C242 的命名為 DM1 的類美登素。發現該結合物對所培養之結腸癌細胞具有高細胞毒性且在活體內腫瘤生長分析中展示抗腫瘤活性。

【0097】 抗體-類美登素結合物藉由使抗體化學連接至類美登素分子來製備，而不會顯著降低抗體或類美登素分子任一者之生物活性。每抗體分子平均結合 3-4 個類美登素分子已展示增強目標細胞之細胞毒性的功效，而不負面地影響抗體之功能或溶解性，不過預期甚至每抗體一個毒素分子亦能相對於使用裸抗體增強細胞毒性。類美登素為此項技術中所熟知且可藉由已知技術合成或自天然來源分離。適合類美登素揭示於例如美國專利第 5,208,020 號中及上文提及之其他專利及非專利公開案中。較佳類美登素為美登醇及在芳族環中或在美登醇分子之其他位置經修飾之美登醇類似物，諸如各種美登醇酯。

【0098】 相關之另一結合物包含結合於一或多個卡奇黴素分子之抗體。抗生素之卡奇黴素家族能夠在亞皮莫耳濃度下產生雙股 DNA 斷裂。亦可使用卡奇黴素之結構類似物 (Hinman 等人，1993, Cancer Research 53:3336-3342；Lode 等人，1998, Cancer Research 58:2925-2928) (美國專利第 5,714,586 號；美國專利第 5,712,374 號；美國專利第 5,264,586 號；美國專利第 5,773,001 號)。海兔毒素 (dolastatin) 10 類似物，諸如奧瑞他

汀E (auristatin E, AE)及單甲基奧瑞他汀E (MMAE)可用作本發明所揭示之抗體或其變異體之結合物(Doronina等人, 2003, Nat Biotechnol 21(7):778-84; Francisco等人, 2003 Blood 102(4):1458-65)。適用酶活性毒素包括但不限於白喉A鏈、白喉毒素之非結合活性片段、外毒素A鏈(來自綠膿桿菌(*Pseudomonas aeruginosa*))、蓖麻毒素A鏈、相思子毒素A鏈、莫迪素A鏈、 α -帚麴菌素、油桐(*Aleurites fordii*)蛋白、康乃馨蛋白、美洲商陸(*Phytolacca americana*)蛋白(PAPI、PAPII及PAP-S)、苦瓜(*Momordica charantia*)抑制劑、麻瘋樹毒蛋白、巴豆毒素、肥皂草抑制劑(*Saponaire officinalis*)、介樂寧、有絲分裂素、侷限麴菌素、酚黴素、伊諾黴素(enomycin)及單端孢黴烯(tricothecene)。參見例如PCT WO 93/21232。本發明進一步考慮其中結合物或融合物形成於如本文所描述之TNFR2特異性抗體與具有核分解活性之化合物(例如核糖核酸酶或DNA核酸內切酶, 諸如去氧核糖核酸酶(DNA酶))之間的實施例。

【0099】 在一些實施例中, 本文揭示之抗體可結合或可操作地連接於放射性同位素以形成放射性結合物。多種放射性同位素可用於產生放射性結合物抗體。實例包括但不限於 ^{90}Y 、 ^{123}I 、 ^{125}I 、 ^{131}I 、 ^{186}Re 、 ^{188}Re 、 ^{211}At 及 ^{212}Bi 。

【0100】 在某些實施例中, 本文所描述之抗體可與治療部分結合, 該治療部分諸如細胞毒素(例如, 細胞生長抑制劑或殺細胞劑)、治療劑或放射性元素(例如, α -發射體、 γ -發射體等)。細胞毒素或細胞毒素劑包括對細胞有害之任何試劑。實例包括太平洋紫杉醇(paclitaxel/paclitaxol)、細胞遲緩素B (cytochalasin B)、短桿菌素D (gramicidin D)、溴化乙錠、吐根素(emetine)、絲裂黴素(mitomycin)、依託泊苷(etoposide)、替諾泊

苷(tenoposide)、長春新鹼(vincristine)、長春鹼(vinbiastine)、秋水仙鹼(coichicin)、小紅莓(doxorubicin)、道諾黴素(daunorubicin)、二羥基炭疽菌素二酮(dihydroxy anthracin dione)、米托蒽醌(mitoxantrone)、光神黴素(mithramycin)、放線菌素D (actinomycin D)、1-去氫睪固酮、糖皮質激素、普魯卡因(procaine)、四卡因(tetracaine)、利多卡因(lidocaine)、普萘洛爾(propranolol)及嘌呤黴素(puromycin)及其類似物或同系物。一個例示性細胞毒素為沙泊寧(可購自 Advanced Targeting Systems, San Diego, CA)。治療劑包括但不限於抗代謝物(例如甲胺喋呤(methotrexate)、6-巯基嘌呤、6-硫鳥嘌呤、阿糖胞苷(cytarabine)、5-氟尿嘧啶、達卡巴嗪(decarbazine))、烷基化劑(例如甲基二(氯乙基)胺(mechlorethamine)、噻替派苯丁酸氮芥(thioepa chlorambucil)、美法侖(melphalan)、卡莫司汀(carmustine) (BSNU) 及洛莫司汀(lomustine) (CCNU)、環硫磷醯胺(cyclophosphamide)、白消安(busulfan)、二溴甘露醇(dibromomannitol)、鏈佐黴素(streptozotocin)、絲裂黴素C(mitomycin C)，及順二氯二胺鉑(II) (DDP) 順鉑)、蒽環黴素(anthracyclines) (例如道諾黴素(daunorubicin) (先前為柔紅黴素(daunomycin))及小紅莓)、抗生素(例如放線菌素d(dactinomycin) (先前為放線菌素)、博萊黴素(bleomycin)、光神黴素(mithramycin)及安麴黴素(anthracyclin) (AMC))，及抗有絲分裂劑(例如長春新鹼及長春鹼)。

【0101】此外，在某些實施例中，TNFR2特異性抗體(包括如本文所提供之其功能片段，諸如抗原結合片段)可結合於治療部分，諸如適用於結合放射金屬離子之放射性材料或巨環螯合劑。在某些實施例中，巨環螯合劑為1,4,7,10-四氮雜環十二烷-N,N',N'',N'''-四乙酸(DOTA)，其可經

由連接子分子附接至抗體。此類連接子分子在此項技術中通常已知且描述於Denardo等人，1998, Clin Cancer Res. 4:2483-90；Peterson等人，1999, Bioconjug. Chem. 10:553；及Zimmerman等人，1999, Nucl. Med. Biol. 26:943-50。

【0102】 在一些實施例中，抗體可結合於「受體」(諸如抗生蛋白鏈菌素)以用於腫瘤預靶向，其中向患者投與抗體-受體結合物，隨後使用清除劑自循環移除未結合之結合物，接著投與結合於細胞毒性劑(例如放射性核苷酸)之「配位體」(例如抗生物素蛋白)。在一些實施例中，抗體與酶結合或可操作地連接以便採用抗體依賴性酶介導之前藥療法(ADEPT)。可藉由使抗體與使前藥(例如肽基化學治療劑，參見PCT WO 81/01145)轉化為活性抗癌藥物之前藥活化酶結合或可操作地連接來使用ADEPT。參見例如PCT WO 88/07378及美國專利第4,975,278號。適用於ADEPT之免疫結合物之酶組分包括能夠以一定方式作用於前藥以將其轉化成其活性較大的細胞毒性形式之任何酶。適用於此等及相關實施例之方法的酶包括但不限於鹼性磷酸酶，其適用於將含磷酸酯前藥轉化成游離藥物；芳基硫酸酯酶，其適用於將含硫酸酯前藥轉化成游離藥物；胞嘧啶脫胺酶，其適用於將無毒5-氟胞嘧啶轉化成抗癌藥物5-氟尿嘧啶；蛋白酶，諸如沙雷菌屬(*serratia*)蛋白酶、嗜熱菌蛋白酶、枯草桿菌蛋白酶、羧肽酶及組織蛋白酶(諸如組織蛋白酶B及L)，其適用於將含肽前藥轉化成游離藥物；D-丙氨羧肽酶，其適用於轉化含有D-胺基酸取代基之前藥；碳水化合物裂解酶，諸如 β -半乳糖苷酶及神經胺糖酸苷酶，其適用於將糖基化前藥轉化成游離藥物； β -內酰胺酶，其適用於將 β -內酰胺衍生化藥物轉化成游離藥物；以及青黴素酰胺酶，諸如青黴素V酰胺酶或青黴素G酰胺酶，其適用

於在其胺氮分別經苯氧基乙醯基或苯乙醯基衍生化之藥物轉化成游離藥物。或者，具有酶活性之抗體(在此項技術中亦稱為「抗體酶(abzyme)」)可用於將前藥轉化為游離活性藥物(參見例如Massey, 1987, Nature 328: 457-458)。可製備抗體-抗體酶結合物以遞送抗體酶至腫瘤細胞群體。

【0103】 免疫結合物可使用多種雙功能蛋白質偶合劑來製造，諸如N-丁二醯亞胺基-3-(2-吡啶基二硫基)丙酸酯(SPDP)、丁二醯亞胺基-4-(N-順丁烯二醯亞胺基甲基)環己烷-1-甲酸酯、亞胺基硫雜環戊烷(IT)、醯亞胺酯之雙功能衍生物(諸如己二醯亞胺酸二甲酯鹽酸鹽)、活性酯(諸如辛二酸二丁二醯亞胺酯)、醛(諸如戊二醛)、雙疊氮基化合物(諸如雙(對疊氮基苯甲醯基)己二胺)、雙重氮鎘衍生物(諸如雙-(對重氮鎘苯甲醯基)-乙二胺)、二異氰酸酯(諸如甲苯2,6-二異氰酸酯)及雙活性氟化合物(諸如1,5-二氟-2,4-二硝基苯)。特定偶合劑包括N-丁二醯亞胺基-3-(2-吡啶基二硫基)丙酸酯(SPDP) (Carlsson等人, Biochem. J. 173:723-737 [1978])及N-丁二醯亞胺基-4-(2-吡啶基硫基)戊酸酯(SPP)以提供二硫鍵。連接子可為促進一或多種可裂解組分釋放之「可裂解連接子」。舉例而言，可使用酸不穩定連接子(Cancer Research 52: 127-131 (1992)；美國專利第5,208,020號)。

【0104】 本文中亦考慮本發明之抗體(及多肽)之其他修飾。舉例而言，抗體可連接至多種非蛋白質聚合物中之一者，例如聚乙二醇、聚丙二醇、聚氧化烯或聚乙二醇與聚丙二醇之共聚物。抗體亦可包覆於例如藉由凝聚技術或藉由界面聚合製備之微膠囊(例如分別為羥甲基纖維素或明膠微膠囊及聚(甲基丙烯酸甲酯)微膠囊)中、膠態藥物遞送系統(例如脂質體、白蛋白微球體、微乳液、奈米粒子及奈米膠囊)中或巨乳液中。此類

技術揭示於Remington's Pharmaceutical Sciences, 第16版, Oslo, A.編, (1980)中。

【0105】如本文所用,「載劑」包括醫藥學上可接受之載劑、賦形劑或穩定劑,其在所採用之劑量及濃度下對暴露於其之細胞或哺乳動物無毒性。通常生理學上可接受之載劑為水性pH緩衝溶液。生理學上可接受之載劑的實例包括緩衝劑,諸如磷酸鹽、檸檬酸鹽及其他有機酸;抗氧化劑,包括抗壞血酸;低分子量(少於約10個殘基)多肽;蛋白質,諸如血清白蛋白、明膠或免疫球蛋白;親水性聚合物,諸如聚乙烯吡咯啉酮;胺基酸,諸如甘胺酸、麩醯胺酸、天冬醯胺、精胺酸或離胺酸;單醣、雙醣及其他碳水化合物,包括葡萄糖、甘露糖或糊精;螯合劑,諸如EDTA;糖醇,諸如甘露糖醇或山梨糖醇;成鹽相對離子,諸如鈉;及/或非離子界面活性劑,諸如聚山梨醇酯20 (TWEEN™)聚乙二醇(PEG)及泊洛沙姆(poloxamer) (PLURONICS™)及其類似物。

【0106】抗TNFR2抗體之所要功能特性可使用熟習此項技術者已知之多種方法評估,如親和力/結合分析(例如表面電漿共振、競爭性抑制分析);細胞毒性分析、細胞存活率分析、細胞增殖或分化分析、癌細胞及/或腫瘤生長抑制,使用活體外或活體內模型。其他分析可測試本文所述之抗體阻斷正常TNFR2介導之反應之能力。亦可測試本文所述之抗體之活體外及活體內功效。此類分析可使用熟習此項技術者已知之公認方案(參見例如Current Protocols in Molecular Biology (Greene出版附屬公司及 John Wiley & Sons公司, NY, NY); Current Protocols in Immunology (編輯: John E. Coligan, Ada M. Kruisbeek, David H. Margulies, Ethan M. Shevach, Warren Strober 2001 John Wiley & Sons, NY, NY); 或市售

套組進行。

【0107】 在某些實施例中，本發明進一步提供編碼如本文所述之抗體或其抗原結合片段之經分離核酸，例如編碼如本文所述之CDR或VH或VL域之核酸。核酸包括DNA及RNA。此等及相關實施例可包括編碼如本文所描述之結合TNFR2之抗體之聚核苷酸。如本文所用，術語「經分離之聚核苷酸」應意謂基因體、cDNA或合成來源或其一些組合之聚核苷酸，藉助於其來源，經分離之聚核苷酸(1)不與在自然界中其中存在該經分離之聚核苷酸之聚核苷酸之所有或一部分相關聯，(2)連接至在自然界中不與其連接之聚核苷酸，或(3)在自然界中不作為較大序列之部分存在。

【0108】 術語「可操作地連接」意謂應用該術語之組分呈允許其在適合條件下執行其固有功能之關係。舉例而言，「可操作地連接」於蛋白質編碼序列之轉錄控制序列與該蛋白質編碼序列接合以便在與控制序列之轉錄活性相容之條件下實現蛋白編碼序列之表現。

【0109】 如本文所用，術語「控制序列」係指可影響其所接合或可操作地連接之編碼序列的表現、加工或細胞內定位之聚核苷酸序列。此類控制序列之性質可視宿主生物體而定。在特定實施例中，原核生物之轉錄控制序列可包括啟動子、核糖體結合位點及轉錄終止序列。在其他特定實施例中，真核生物之轉錄控制序列可包括包含一個或複數個轉錄因子識別位點之啟動子、轉錄強化序列、轉錄終止序列及聚腺苷酸化序列。在某些實施例中，「控制序列」可包括前導序列及/或融合搭配物序列。

【0110】 如本文中所提及，術語「聚核苷酸」意謂單股或雙股核酸聚合物。在某些實施例中，包含聚核苷酸之核苷酸可為核糖核苷酸或去氧

核糖核苷酸或任一類型核苷酸之修飾形式。該等修飾包括鹼基修飾，諸如溴尿苷；核糖修飾，諸如阿拉伯糖苷及2',3'-二去氧核糖；及核苷酸間鍵聯修飾，諸如硫代磷酸酯、二硫代磷酸酯、硒代磷酸酯、二硒代磷酸酯、苯胺硫代磷酸酯、苯胺磷酸酯及磷醯胺酸酯。術語「聚核苷酸」特定包括單股及雙股形式之DNA。

【0111】術語「天然存在之核苷酸」包括去氧核糖核苷酸及核糖核苷酸。術語「經修飾之核苷酸」包括具有經修飾或經取代之糖基團及其類似物的核苷酸。術語「寡核苷酸鍵」包括寡核苷酸鍵，諸如硫代磷酸酯、二硫代磷酸酯、硒代磷酸酯、二硒代磷酸酯、苯胺硫代磷酸酯、苯胺磷酸酯、磷醯胺酸酯及其類似物。參見例如LaPlanche等人，1986, Nucl. Acids Res., 14:9081；Stec等人，1984, J. Am. Chem. Soc., 106:6077；Stein等人，1988, Nucl. Acids Res., 16:3209；Zon等人，1991, Anti-Cancer Drug Design, 6:539；Zon等人，1991, OLIGONUCLEOTIDES AND ANALOGUES: A PRACTICAL APPROACH, 第87-108頁(F. Eckstein編), Oxford University Press, Oxford England；Stec等人，美國專利第5,151,510號；Uhlmann及Peyman, 1990, Chemical Reviews, 90:543，其揭示內容出於任何目的以引用的方式併入本文中。寡核苷酸可包括使得能夠偵測寡核苷酸或其雜交之可偵測標記。

【0112】術語「載體」用以指用以將編碼資訊轉移至宿主細胞之任何分子(例如核酸、質體或病毒)。術語「表現載體」係指適用於轉化宿主細胞且含有引導及/或控制插入之異源核酸序列之表現的核酸序列之載體。表現包括但不限於諸如轉錄、轉譯及RNA拼接(若存在內含子)之過程。

【0113】 如熟習此項技術者將理解，聚核苷酸可包括基因體序列、基因體外及質體編碼之序列及表現或可適於表現蛋白質、多肽、肽及其類似物之較小的經工程改造之基因區段。此類區段可自然地分離，或由熟習此項技術者以合成方式修飾。

【0114】 如熟習此項技術者亦將認知，聚核苷酸可為單股(編碼或反義)或雙股，且可為DNA (基因體、cDNA或合成)或RNA分子。RNA分子可包括HnRNA分子，其含有內含子且以一對一方式對應於DNA分子；及mRNA分子，其不含內含子。額外編碼或非編碼序列可(但未必)存在於根據本發明之聚核苷酸內，且聚核苷酸可(但未必)連接至其他分子及/或支撐材料。聚核苷酸可包含原生序列或可包含編碼此類序列之變異體或衍生物之序列。

【0115】 因此，根據此等及相關實施例，本發明亦提供編碼本文所述之抗TNFR2抗體之聚核苷酸。在某些實施例中，聚核苷酸之限制條件為包含編碼如本文所述之抗體之聚核苷酸序列中之一些或全部及此類聚核苷酸之互補序列。

【0116】 在其他相關實施例中，聚核苷酸變異體可與編碼本文所述之抗TNFR2抗體之聚核苷酸序列具有實質性一致性。舉例而言，使用本文所述之方法(例如使用標準參數之BLAST分析，如下所述)，聚核苷酸可為與諸如編碼本文所述之抗體之序列的參考聚核苷酸序列相比，包含至少70%序列一致性，較佳至少75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%或更高序列一致性之聚核苷酸。熟習此項技術者將認識到此等值可適當地調節以確定由兩個核苷酸序列編碼之蛋白質的對應一致性，其藉由考量密碼簡併、胺基酸相似性、閱讀框架定位及其類似者。

【0117】 通常，聚核苷酸變異體將含有一或多個取代、添加、缺失及/或插入，較佳使得相對於由本文特定闡述之聚核苷酸序列編碼之抗體，由變異聚核苷酸編碼之抗體的結合親和力不實質上降低。

【0118】 在某些實施例中，聚核苷酸片段可包含與編碼如本文所述之抗體之序列一致或互補的序列之各種長度之連續片段或基本上由其組成。舉例而言，聚核苷酸之限制條件為包含以下或基本上由以下組成：編碼本文揭示之抗體或其抗原結合片段之序列之至少約5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、110、120、130、140、150、200、300、400、500或1000或更多個連續核苷酸以及其間之全部中間長度。不難理解，在此情形下，「中間長度」意謂給出值之間的任何長度，諸如50、51、52、53等；100、101、102、103等；150、151、152、153等；包括200-500；500-1,000中之全部整數，及其類似者。如本文所述之聚核苷酸序列可在一或兩個末端由不存在於原生序列中之額外核苷酸延伸。此額外序列可在編碼本文所述之抗體之聚核苷酸之任一末端或在編碼本文所述之抗體之聚核苷酸之兩端由1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20個核苷酸組成。

【0119】 在一些實施例中，聚核苷酸之限制條件為能夠在中等至高度嚴格之條件下與編碼本文提供之抗體或其抗原結合片段之聚核苷酸序列、或其片段、或其互補序列雜交。雜交技術在分子生物學技術中已熟知。出於說明的目的，適用於測試如本文所提供之聚核苷酸與其他聚核苷

酸之雜交之中等嚴格條件包括在5× SSC、0.5% SDS、1.0 mM EDTA (pH 8.0)之溶液中預洗滌；在50°C -60°C、5× SSC下雜交隔夜；之後在65°C下用含有0.1% SDS之2×、0.5×及0.2× SSC中的每一者洗滌兩次，持續20分鐘。熟習此項技術者將理解，雜交之嚴格度可容易地諸如藉由改變雜交溶液之鹽含量及/或進行雜交之溫度來操縱。舉例而言，在一些實施例中，適合的高度嚴格雜交條件包括上文所述之雜交條件，不同之處在於雜交溫度增加，例如增加至60°C -65°C或65°C -70°C。

【0120】 在某些實施例中，例如聚核苷酸變異體、片段及雜交序列之上文所描述之聚核苷酸編碼結合TNFR2之抗體或其抗原結合片段。在某些實施例中，此類聚核苷酸編碼至少約50%、至少約70%且在某些實施例中，至少約90%結合於TNFR2之抗體或抗原結合片段或其CDR以及本文特定闡述之抗體序列。在其他實施例中，此類聚核苷酸編碼以與本文所闡述之抗體相比更大的親和力結合於TNFR2之抗體或抗原結合片段或其CDR，例如其以定量方式至少約105%、106%、107%、108%、109%或110%結合，以及本文所特定闡述之抗體序列。

【0121】 如本文中其他地方所描述，代表性多肽(例如如本文所提供之變異TNFR2特異性抗體，例如具有如本文所提供之抗原結合片段之抗體蛋白質)之三維結構的確定可經由常規方法進行，以使得可實際上模型化使用所選天然或非天然胺基酸的一或多個胺基酸之取代、添加、缺失或插入，以達到確定如此衍生之結構變異體是否保留本發明物種之空間填充特性之目的。熟習此項技術者已知多種電腦程式以確定抗體內之適當胺基酸取代(或編碼胺基酸序列之適當聚核苷酸)，以使得例如維持親和力或實現較佳親和力。

【0122】 不管編碼序列本身之長度如何，本文所述之聚核苷酸或其片段可與其他DNA序列，諸如啟動子、聚腺苷酸化信號、額外限制酶位點、多個選殖位點、其他編碼區段及其類似物組合，使得其總長度可顯著變化。因此考慮可採用幾乎任何長度之核酸片段，其中總長度較佳受製備簡易性及預期重組DNA方案中之用途限制。舉例而言，考慮總長度約10,000、約5000、約3000、約2,000、約1,000、約500、約200、約100、約50個鹼基對長及其類似長度(包括所有中間長度)之說明性聚核苷酸區段適用。

【0123】 當比較聚核苷酸序列時，若兩個序列中之核苷酸之序列在關於最大對應性進行比對(如下所述)時相同，則兩個序列稱為「一致」。兩個序列之間的比較通常藉由在比較窗比較序列以鑑別且比較局部區之序列類似性來進行。如本文所用，「比較窗」係指具有至少約20個、通常30至約75個、40至約50個連續位置之區段，其中兩個序列經最佳比對之後，序列可與具有相同數目之連續位置的參考序列進行比較。

【0124】 用於比較之最佳序列比對可使用生物資訊軟體之Lasergene®套件中之Megalign™程式(DNASTAR公司, Madison, WI)使用預設參數來進行。此程式收錄以下參考文獻中描述之若干比對流程：Dayhoff, M.O., (1978), A model of evolutionary change in proteins - Matrices for detecting distant relationships. In Dayhoff, M.O. (編) *Atlas of Protein Sequence and Structure*, National Biomedical Research Foundation, Washington DC 第5卷，增刊3，第345-358頁；Hein J., *Unified Approach to Alignment and Phylogenesis*，第626-645頁(1990)；*Methods in Enzymology* 第183卷, Academic Press公司, San Diego, CA；

Higgins, D.G.及Sharp, P.M., *CABIOS* 5:151-153 (1989) ; Myers, E.W.及Muller W., *CABIOS* 4:11-17 (1988) ; Robinson, E.D., *Comb. Theor* 11:105 (1971) ; Santou, N. Nes, M., *Mol. Biol. Evol.* 4:406-425 (1987) ; Sneath, P.H.A.及Sokal, R.R., *Numerical Taxonomy - the Principles and Practice of Numerical Taxonomy*, Freeman Press, San Francisco, CA (1973) ; Wilbur, W.J. 及 Lipman, D.J., *Proc. Natl. Acad., Sci. USA* 80:726-730 (1983) 。

【0125】 或者，用於比較之最佳序列比對可藉由以下進行：Smith 及 Waterman, *Add. APL. Math* 2:482(1981) 之局部一致性演算法；Needleman及Wunsch, *J. Mol. Biol.* 48:443 (1970)之一致性比對演算法；Pearson及Lipman, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 85: 2444 (1988)之類似性搜尋方法；此等演算法之電腦化實施方式(Wisconsin Genetics套裝軟體, Genetics Computer Group (GCG), 575 Science Dr., Madison, WI中之GAP、BESTFIT、BLAST、FASTA及TFASTA)；或觀察。

【0126】 適用於確定序列一致性及序列類似性百分比之演算法的一個實例係BLAST及BLAST 2.0演算法，其分別描述於Altschul等人，*Nucl. Acids Res.* 25:3389-3402 (1977)，及Altschul等人，*J. Mol. Biol.* 215:403-410 (1990)中。BLAST及BLAST 2.0可例如與本文所述之參數一起使用，以在兩個或更多個聚核苷酸當中確定序列一致性百分比。進行BLAST分析之軟體為可經由國家生物技術資訊中心(National Center for Biotechnology Information)公開獲得。在一個說明性實例中，對於核苷酸序列，可使用參數M (對於匹配殘基對的獎勵評分；始終>0)及N (對於錯配殘基的懲罰評分；始終<0)計算累計評分。當以下情況時，字命中

(word hit)沿各方向之延伸停止：累積比對評分自其達成之最大值降低數量X；累積累積由於一或多個負分殘基比對之累加而變成零或以下；或達至任一序列之末端。BLAST演算法參數W、T及X確定比對之靈敏度及速度。BLASTP程式(就核苷酸序列而言)使用以下預設值：字長(W)係11，且期望值(E)係10，且BLOSUM62評分矩陣(參見Henikoff及Henikoff, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 89:10915 (1989))比對(B)係50，期望值(E)係10，M=5，N=-4，且比較兩股。

【0127】 在某些實施例中，「序列一致性百分比」藉由經至少20個位置之比較窗比較兩個最佳比對序列確定，其中比較窗中之聚核苷酸序列部分相比於用於兩個序列之最佳比對的參考序列(其不包含添加或缺失)可包含20%或更小，通常5%至15%，或10%至12%之添加或缺失(亦即，間隙)。百分比如下來計算：確定兩個序列中存在的一致核酸鹼基之位置數以得到匹配位置數，匹配位置數除以參考序列中之總位置數(亦即窗大小)，及結果乘以100，得到序列一致性百分比。

【0128】 一般熟習此項技術者應瞭解，由於遺傳密碼之簡併，存在許多編碼如本文所述之抗體的核苷酸序列。此等聚核苷酸中之一些與編碼結合於TNFR2之抗體之原生或原始聚核苷酸序列的核苷酸序列具有最小序列一致性。儘管如此，本發明明確地考慮因密碼子使用差異而變化之聚核苷酸。在某些實施例中，特定考慮已針對哺乳動物表現密碼子最佳化之序列。

【0129】 在一些實施例中，諸如位點特異性突變誘發之突變誘發方法可用於製備本文所描述之抗體之變異體及/或衍生物。藉由此方法，可經由使編碼多肽序列之基礎聚核苷酸突變誘發，對多肽序列進行特定修

飾。此等技術提供一種製備及測試序列變異體之簡單方法，例如藉由引入一或多種核苷酸序列變化至聚核苷酸中而併入以上考慮選項中之一或多者。

【0130】 位點特異性突變誘發允許產生突變體，其經由使用編碼所要突變體之DNA序列的特定寡核苷酸序列，以及足夠數目之相鄰核苷酸，以提供具有足夠尺寸及序列複雜性之引子序列，從而在所穿過之缺失連接片段之兩側上形成穩定雙螺旋。突變可用於所選聚核苷酸序列，以改良、更改、減少、改變或以其他方式變化聚核苷酸本身之特性，及/或更改所編碼多肽之特性、活性、組成、穩定性或一級序列。

【0131】 在某些實施例中，本發明人考慮編碼本文揭示之抗體或其抗原結合片段之聚核苷酸序列的突變誘發，以改變所編碼多肽之一或多種特性，諸如抗體或其抗原結合片段之結合親和力，或特定Fc區之功能，或Fc區對特定FcγR之親和力。位點特異性突變誘發之技術為此項技術中熟知，且廣泛用於產生多肽與聚核苷酸之變異體。舉例而言，位點特異性突變誘發通常用於改變DNA分子之特定部分。在此類實施例中，採用長度通常包含約14至約25個核苷酸左右之引子，其中在序列連接片段之兩側的約5至約10個殘基發生改變。

【0132】 如熟習此項技術者將瞭解，位點特異性突變誘發技術通常採用以單股於雙股形式存在之噬菌體載體。適用於定點突變誘發之典型載體包括諸如M13噬菌體之載體。此等噬菌體易商業上獲得且其用途一般為熟習此項技術者所熟知。消除了將相關基因由質體轉移至噬菌體之步驟的定點突變誘發中通常亦採用雙股質體。

【0133】 一般而言，根據本發明之定點突變誘發如下進行：首先獲

得單股載體或將其序列內包括編碼所要肽之DNA序列的雙股載體之兩個股解鏈分開。一般以合成方式製備帶有所要突變序列之寡核苷酸引子。此引子接著黏接單股載體，且經受DNA聚合酶，諸如大腸桿菌聚合酶I Klenow片段，以完成帶有突變之股的合成。因此，形成異雙螺旋，其中一個股編碼原始非突變序列且第二股帶有所要突變。此異雙螺旋載體接著用以轉化適當細胞，諸如大腸桿菌細胞，且選擇包括帶有突變序列配置之重組載體之純系。

【0134】 使用定點突變誘發製備所選編碼肽之DNA區段的序列變異體提供一種產生潛在適用的物種之方法且不意欲為限制性的，因為存在可獲得肽之序列變異體及編碼其之DNA序列的其他方式。舉例而言，編碼所要肽序列之重組載體可用諸如羥胺之突變劑處理，以獲得序列變異體。出於彼目的，關於此等方法及方案之特定細節見於Maloy等人，1994；Segal, 1976；Prokop及Bajpai, 1991；Kuby, 1994；及Maniatis等人，1982 (各自以引用的方式併入本文中)之教示內容中。

【0135】 如本文所用，術語「寡核苷酸引導之突變誘發程序」係指模板依賴性方法及載體介導之傳播，其使得特定核酸分子之濃度相對於其初始濃度增加，或可偵測信號(諸如擴增)之濃度增加。如本文所用，術語「寡核苷酸引導之突變誘發程序」意指涉及引子分子之模板依賴性擴展之方法。術語模板依賴性方法係指RNA或DNA分子之核酸合成，其中核酸之新合成股之序列係藉由熟知互補鹼基配對規則定向(參見例如Watson, 1987)。通常，載體介導之方法涉及將核酸片段引入至DNA或RNA載體中、載體之純系擴增及經擴增核酸片段之回收。此類方法之實例由美國專利第4,237,224號提供，其以全文引用的方式特定併入本文中。

【0136】可採用產生多肽變異體之另一方法，循環性序列重組 (recursive sequence recombination)，如美國專利第5,837,458號中所述。在此方法中，進行重組及篩選或選擇之迭代循環以「演化」出例如結合親和力增加之個別聚核苷酸變異體。某些實施例亦提供呈質體、載體、轉錄或表現卡匣形式之構築體，其包含至少一種如本文所述之聚核苷酸。

【0137】在許多實施例中，將編碼目標單株抗體之核酸直接引入至宿主細胞中，且在足以誘導所編碼之抗體之表現之條件下培育細胞。本發明抗體使用熟習此項技術者熟知之標準技術以及本文提供之多肽及核酸序列來製備。多肽序列可用於確定編碼藉此揭示之特定抗體之適當核酸序列。核酸序列可根據熟習此項技術者熟知之標準方法最佳化以反映特定密碼子對於各種表現系統之「偏好」。

【0138】根據某些相關實施例，提供一種重組宿主細胞，其包含一或多種如本文所述之構築體；編碼任何抗體、CDR、VH或VL域，或其抗原結合片段之核酸；及一種產生所編碼之產物的方法，該方法包含自其編碼核酸表現。表現可能適宜藉由在適當條件下培養含有核酸之重組宿主細胞來實現。在藉由表現產生之後，抗體或其抗原結合片段可使用任何適合之技術分離及/或純化，且接著視需要使用。

【0139】如本文所提供之抗體或其抗原結合片段，及編碼核酸分子及載體可以實質上純或均質的形式例如自其天然環境分離及/或純化，或在核酸之情況下，不含或實質上不含與編碼具有所要的功能之多肽的序列不同來源之核酸或基因。核酸可包含DNA或RNA，且可整體或部分合成。除非上下文另外需要，否則對本文中闡述之核苷酸序列之提及涵蓋具有指定序列之DNA分子，且涵蓋具有其中U取代T之指定序列的RNA分

子。

【0140】 用於在多種不同宿主細胞中選殖及表現多肽之系統為熟知的。適合宿主細胞包括細菌、哺乳動物細胞、酵母及桿狀病毒系統。此項技術中可用於表現異源多肽之哺乳動物細胞株包括中國倉鼠卵巢細胞、HeLa細胞、幼倉鼠腎細胞、NSO小鼠黑素瘤細胞及許多其他細胞。常見的較佳細菌宿主為大腸桿菌。

【0141】 抗體及抗原結合片段在諸如大腸桿菌之原核細胞中之表現在此項技術中沿用已久。參見例如Pluckthun (Bio/Technology 9: 545-551, 1991)。熟習此項技術者亦可用在真核細胞中在培養物中表現作為產生抗體或其抗原結合片段之選項，參見最近綜述，例如Ref, M. E. (1993) Curr. Opinion Biotech. 4: 573-576；Trill J. J.等人(1995) Curr. Opinion Biotech 6: 553-560。

【0142】 可選擇或構築含有適當調節序列(包括啟動子序列、終止子序列、聚腺苷酸化序列、強化子序列、標記基因及視需要選用之其他序列)之適合的載體。載體可視需要為質體、病毒(例如噬菌體)或噬菌粒。其他細節參見例如Molecular Cloning: a Laboratory Manual: 第2版, Sambrook等人, 1989, Cold Spring Harbor Laboratory Press。舉例而言，例如用於製備核酸構築體、突變誘發、定序、將DNA引入細胞中及基因表現以及分析蛋白質之許多用於操縱核酸之已知技術及方案詳細地描述於Current Protocols in Molecular Biology, 第二版, Ausubel等人編, John Wiley & Sons, 1992或其後續更新中。

【0143】 術語「宿主細胞」用以指細胞，其中已引入或能夠引入編碼本文所述抗體中之一或多者的核酸序列，且進一步表現或能夠表現所選

相關基因，諸如編碼任何本文所述抗體之基因。該術語包括母細胞之子代，無論子代在形態或基因構成方面是否與原始母細胞一致，只要存在所選基因即可。因此，亦考慮一種包含將此類核酸引入宿主細胞中之方法。引入可採用任何可用技術。對於真核細胞，適合技術可包括磷酸鈣轉染、DEAE-聚葡萄糖、電穿孔、脂質體介導之轉染及使用反轉錄病毒或其他病毒，例如牛痘或對於昆蟲細胞使用桿狀病毒進行之轉導。對於細菌細胞，適合技術可包括氯化鈣轉化、電穿孔及使用噬菌體進行之轉染。引入之後可接著引起或允許自核酸表現，例如藉由在用於基因表現之條件下培養宿主細胞。在一些實施例中，核酸整合至宿主細胞之基因體(例如染色體)中。整合可根據標準技術藉由包括促進與基因體重組之序列來促進。

【0144】 在某些實施例中，本發明亦提供一種方法，其包含在表現系統中使用如上文所述之構築體以表現特定多肽，諸如如本文所述之TNFR2特異性抗體。術語「轉導」用以指基因通常藉由噬菌體自一個細菌轉移至另一個細菌。「轉導」亦係指藉由反轉錄病毒獲取及轉移真核細胞序列。術語「轉染」用以指細胞攝取外來或外源DNA，且當外源DNA已引入細胞膜內時，細胞經「轉染」。多種轉染技術為此項技術中所熟知且揭示於本文中。參見例如Graham等人，1973, *Virology* 52:456；Sambrook等人，2001, *MOLECULAR CLONING, A LABORATORY MANUAL*, Cold Spring Harbor Laboratories；Davis等人，1986, *BASIC METHODS IN MOLECULAR BIOLOGY*, Elsevier；及Chu等人，1981, *Gene* 13:197。此類技術可用於將一或多個外源DNA部分引入適合之宿主細胞中。

【0145】 如本文所用，術語「轉化」係指細胞的遺傳特徵之變化，

且當細胞已經修飾以含有新DNA時，細胞已經轉化。舉例而言，細胞在其自其原生狀態經遺傳修飾之情況下經轉化。在轉染或轉導之後，轉化DNA可藉由物理整合至細胞之染色體中而與細胞之DNA重組，或可以游離型元件形式短暫維持而不複製，或可以質體形式獨立複製。當DNA隨著細胞分裂而複製時，細胞視為已經穩定轉化。術語「天然存在」或「原生」在與諸如核酸分子、多肽、宿主細胞及其類似物之生物材料結合使用時，係指存在於自然界中且未經人為操縱的材料。類似地，如本文所用，「非天然存在」或「非原生」係指不存在於自然界中或已經人為結構修飾或合成的材料。

【0146】 術語「多肽」、「蛋白質」及「肽」及「糖蛋白」可互換使用，且意謂不限於任何特定長度之胺基酸聚合物。該術語不排除諸如豆蔻醯化、硫酸化、糖基化、磷酸化及信號序列之添加或缺失的修飾。術語「多肽」或「蛋白質」意謂一或多個胺基酸鏈，其中各鏈包含由肽鍵共價連接之胺基酸，且其中該多肽或蛋白質可包含複數個由肽鍵非共價及/或共價連接在一起之鏈，其具有原生蛋白質(亦即藉由天然存在且特別是非重組細胞產生之蛋白質)或由基因工程改造或重組細胞產生之蛋白質的序列，且包含具有原生蛋白質之胺基酸序列的分子，或對原生序列之一或多個胺基酸進行缺失、添加及/或取代而得之分子。術語「多肽」及「蛋白質」特定地涵蓋本發明之結合於TNFR2之抗體，或對抗TNFR2抗體之一或多個胺基酸進行缺失、添加及/或取代而得之序列。因此，「多肽」或「蛋白質」可包含一個(稱為「單體」)或複數個(稱為「多聚體」)胺基酸鏈。

【0147】 本文所提及之術語「經分離之蛋白」意謂目標蛋白(1)不含

至少一些在自然界中將通常與其一起存在之其他蛋白質，(2)基本上不含來自相同來源(例如來自相同物種)之其他蛋白質，(3)由來自不同物種之細胞表現，(4)已與至少約50%在自然界中與其結合之聚核苷酸、脂質、碳水化合物或其他材料分離，(5)不與在自然界中「經分離之蛋白」所結合之蛋白質之部分結合(藉由共價或非共價相互作用)，(6)與在自然界中不與其結合之多肽可操作地結合(藉由共價或非共價相互作用)，或(7)不存在於自然界中。此類經分離之蛋白質可由可具有合成來源之基因體DNA、cDNA、mRNA或其他RNA或其任何組合編碼。在某些實施例中，經分離之蛋白質實質上不含其天然環境中存在的將干擾其用途(治療、診斷、預防、研究或其他用途)的蛋白質或多肽或其他污染物。

【0148】 術語「多肽片段」係指可為單體或多聚的多肽，其具有天然存在之或以重組方式產生之多肽之胺基端缺失、羧基端缺失及/或內部缺失或取代。在某些實施例中，多肽片段可包含至少5至約500個胺基酸長的胺基酸鏈。應瞭解，在某些實施例中，片段為至少5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、110、150、200、250、300、350、400或450個胺基酸長。尤其適用之多肽片段包括功能域，包括抗體之抗原結合域或片段。在抗TNFR2抗體之情況下，適用片段包括但不限於：重鏈或輕鏈之CDR區，尤其CDR3區；重鏈或輕鏈之可變區；抗體鏈之一部分或僅其可變區，包括兩個CDR；及其類似物。

【0149】 多肽可包含蛋白質之N端處之信號(或前導)序列，其共轉

譯或轉譯後引導蛋白質之轉移。亦考慮本文中所提供之包括信號肽之任何多肽胺基酸序列以在無此類信號或前導肽之情況下用於本文中所描述之任何用途。如熟習此項技術者將認識到，信號肽通常在加工期間裂解且不包括於活性抗體蛋白質中。多肽亦可與連接子或其他序列框內融合或結合以便於合成、純化或鑑別多肽(例如聚-His)或增強多肽與固體支撐物之結合。

【0150】 肽連接子/間隔子序列亦可用以使多個多肽組件必要時以足以確保各多肽摺疊成其二級及/或三級結構之距離分隔開。可使用在此項技術中熟知之標準技術將此類肽連接子序列併入至融合多肽中。

【0151】 某些肽間隔子序列可例如基於以下進行選擇：(1)其能呈現可撓性延伸構形；(2)其不能呈現可與第一及第二多肽上之功能抗原決定基相互作用之二級結構；及/或(3)不具有可與多肽功能抗原決定基反應之疏水性或帶電殘基。

【0152】 在一個說明性實施例中，肽間隔子序列含有例如Gly、Asn及Ser殘基。間隔子序列中亦可包括其他接近中性的胺基酸，諸如Thr及Ala。

【0153】 可適用作間隔子之其他胺基酸序列包括以下中所揭示之序列：Maratea等人，*Gene* 40:39 46 (1985)；Murphy等人，*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 83:8258 8262 (1986)；美國專利第4,935,233號及美國專利第4,751,180號。

【0154】 其他說明性間隔子可包括例如Glu-Gly-Lys-Ser-Ser-Gly-Ser-Gly-Ser-Glu-Ser-Lys-Val-Asp (SEQ ID NO: 324) (Chaudhary等人，1990, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 87:1066-1070)及Lys-Glu-Ser-Gly-

Ser-Val-Ser-Ser-Glu-Gln-Leu-Ala-Gln-Phe-Arg-Ser-Leu-Asp (SEQ ID NO: 325) (Bird等人，1988, Science 242:423-426)。

【0155】 在一些實施例中，當第一及第二多肽具有可用以分隔功能域且防止空間干擾之非必需N端胺基酸區時，不需要間隔子序列。兩個編碼序列可在無任何間隔子的情況下，或藉由使用由例如五聚體Gly-Gly-Gly-Gly-Ser (SEQ ID NO: 326)重複1至3次構成之可撓性多酶切點接頭直接融合。此類間隔子已用於藉由插入VH與VL之間來構築單鏈抗體(scFv) (Bird等人，1988, Science 242:423-426；Huston等人，1988, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 85:5979-5883)。

【0156】 在某些實施例中，肽間隔子經設計以實現形成單鏈抗體之可變區的兩個β片之間的恰當相互作用。

【0157】 在某些實施例中，肽間隔子係在1至5個胺基酸之間、在5至10個胺基酸之間、在5至25個胺基酸之間、在5至50個胺基酸之間、在10至25個胺基酸之間、在10至50個胺基酸之間、在10至100個胺基酸之間或任何中間範圍之胺基酸。在一些實施例中，肽間隔子之長度包含約1、5、10、15、20、25、30、35、40、45、50個或更多個胺基酸。

【0158】 考慮本文所述之抗體之一或多個胺基酸序列修飾。舉例而言，可能需要改良抗體之結合親和力及/或其他生物特性。舉例而言，抗體之胺基酸序列變異體可藉由將適當核苷酸變化引入編碼抗體或其鏈之聚核苷酸中或藉由肽合成來製備。此類修飾包括例如在抗體之胺基酸序列內殘基之缺失及/或插入及/或取代。可進行缺失、插入及取代之任何組合以獲得最終抗體，其限制條件為最終構築體具有所要特徵(例如與TNFR2之高親和力結合)。胺基酸變化亦可改變抗體之轉譯後過程，諸如改變糖基

化位點之數目或位置。上文針對本發明之多肽所述之變化及修飾中之任一者可包括於本發明之抗體中。

【0159】 本發明提供本文所揭示之抗體之變異體。在某些實施例中，此類變異抗體或抗原結合片段或其CDR，以及本文所特定闡述之抗體序列至少約50%、至少約70%，且在某些實施例中，至少約90%結合於TNFR2。在其他實施例中，此類變異抗體或抗原結合片段或其CDR，以及本文所特定闡述之抗體序列以與本文所闡述之抗體相比更大的親和力結合於TNFR2，例如其以定量方式至少約105%、106%、107%、108%、109%或110%結合。

【0160】 代表性多肽(例如如本文所提供之變異TNFR2特異性抗體，例如具有如本文所提供之抗原結合片段之抗體蛋白質)之三維結構的確定可經由常規方法進行，以使得可實際上模型化使用所選天然或非天然胺基酸的一或多個胺基酸之取代、添加、缺失或插入，以達到確定如此衍生之結構變異體是否保留本發明物種之空間填充特性之目的。參見例如 Donate等人，1994 *Prot. Sci.* 3:2378；Bradley等人，*Science* 309: 1868-1871 (2005)；Schueler-Furman等人，*Science* 310:638 (2005)；Dietz等人，*Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 103:1244 (2006)；Dodson等人，*Nature* 450:176 (2007)；Qian等人，*Nature* 450:259 (2007)；Raman等人 *Science* 327:1014-1018 (2010)。可用於此等及相關實施例，諸如用於如本文所提供之TNFR2特異性抗體、其抗原結合域之合理設計的電腦演算法之一些額外非限制性實例包括VMD，其係使用3-D圖形及內置腳本展示、動畫化及分析大生物分子系統之分子觀測程式(參見 Theoretical and Computational Biophysics Group, University of Illinois at Urbana-

Champagne之網站，ks.uiuc.edu/Research/vmd/。許多其他電腦程式在此項技術中已知且熟習此項技術者可獲得，且其允許自能量最小化構形之空間填充模型確定原子尺寸(凡得瓦爾力半徑(van der Waals radii))；GRID，其試圖確定不同化學基團之高親和力區，由此增強結合，Monte Carlo 搜尋，其計算數學比對，及CHARMM (Brooks等人(1983) *J. Comput. Chem.* 4:187-217)及AMBER (Weiner等人(1981) *J. Comput. Chem.* 106: 765)，其評估力場計算結果；及分析(亦參見Eisenfield等人(1991) *Am. J. Physiol.* 261:C376-386；Lybrand (1991) *J. Pharm. Belg.* 46:49-54；Froimowitz (1990) *Biotechniques* 8:640-644；Burbam等人(1990) *Proteins* 7:99-111；Pedersen (1985) *Environ. Health Perspect.* 61:185-190；及Kini等人(1991) *J. Biomol. Struct. Dyn.* 9:475-488)。多種適當計算電腦程式亦可購自諸如Schrödinger (Munich, Germany)。

【0161】 在一些實施例中，抗TNFR2抗體及其人類化型式衍生自兔單株抗體，且尤其使用APXiMAB™技術產生。此等抗體因其需要最小序列修飾而為有利的，由此有助於在使用突變譜系引導(mutational lineage guided，MLG)之人類化技術(參見例如美國專利第7,462,697號)人類化之後保持功能特性。因此，製造本發明之抗TNFR2抗體之說明性方法包括例如美國專利5,675,063及7,429,487中所述之APXiMAB™兔單株抗體技術。就此而言，在某些實施例中，在兔中產生本發明之抗TNFR2抗體。在特定實施例中，使用能夠與兔脾細胞或周邊B淋巴球融合之來源於兔之永生B淋巴球產生雜交細胞，其產生抗體。永生B淋巴球不以可偵測方式表現內源性免疫球蛋白重鏈，且在某些實施例中，可含有改變之免疫球蛋白重鏈編碼基因。

【0162】**組合物及使用方法**

本發明提供包含TNFR2特異性抗體或其抗原結合片段之組合物，且以多種治療性設置，包括治療癌症、發炎性及自體免疫疾病及其他疾病投與此類組合物。

【0163】 以純形式或適當醫藥組合物形式投與本文所述之TNFR2特異性抗體可經由用於類似效用之試劑的任一公認投與模式來進行。醫藥組合物可藉由將抗體或含抗體之組合物與適當的生理學上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑組合來製備，且可調配成固體、半固體、液體或氣體形式之製劑，諸如錠劑、膠囊、散劑、顆粒、軟膏、溶液、栓劑、注射劑、吸入劑、凝膠、微球體及霧劑。另外，其他醫藥活性成分(包括如本文中其他地方所描述之其他抗癌劑)及/或適合之賦形劑(諸如鹽、緩衝劑及穩定劑)可(但不必)存在於組合物內。投藥可藉由多種不同途徑來達成，包括經口、非經腸、經鼻、靜脈內、皮內、皮下或局部。較佳投與模式視待治療或預防之病狀的性質而定。在投藥之後，減少、抑制、預防或延遲癌症之進展及/或轉移的量視為有效的。

【0164】 在某些實施例中，如由活腫瘤量之統計學上顯著之減少(例如，腫瘤質量減少至少50%)或由改變(例如，具有統計學顯著性地降低)之掃描尺寸所指示，投藥量足以引起腫瘤消退。

【0165】 治療之精確劑量及持續時間隨所治療之疾病而變化，且可使用已知測試方案憑經驗確定，或藉由在此項技術中已知之模型系統中測試組合物且自其推斷來確定。亦可進行對照臨床試驗。劑量亦可隨待緩解之病狀之嚴重程度而變化。醫藥組合物一般經調配且投與以發揮治療學上

適用之作用，同時最小化非所要副作用。組合物可一次性投與，或可分成多個較小劑量以一定時間間隔投與。對於任何特定個體，特定劑量方案可根據個體需要隨時間調節。

【0166】 含TNFR2特異性抗體組合物可單獨或與其他已知癌症治療(諸如輻射療法、化學療法、移植、免疫療法、激素療法、光動力療法等)組合投與。組合物亦可與抗生素組合投與。

【0167】 因此，投與此等及相關醫藥組合物之典型途徑包括但不限於經口、局部、經皮、吸入、非經腸、舌下、經頰、經直腸、經陰道、玻璃體內及鼻內。如本文所用，術語非經腸包括皮下注射、靜脈內、肌肉內、胸骨內注射或輸注技術。根據某些實施例之醫藥組合物經調配以便允許其中所含之活性成分在向患者投與組合物時為生物可用的。將投與個體或患者之組合物可呈一或多個劑量單位之形式，其中例如錠劑可為單個劑量單位，且呈霧劑形式之本文所述之TNFR2特異性抗體之容器可容納複數個劑量單位。製備此類劑型之實際方法對熟習此項技術者為已知的或將顯而易見；例如參見*Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 第20版(Philadelphia College of Pharmacy and Science, 2000)。在任何情況下，待投與之組合物將含有治療有效量之本發明抗體，用於根據本文中之教示內容治療相關疾病或病狀。

【0168】 醫藥組合物可呈固體或液體形式。在一個實施例中，一或多種載劑為微粒，以使得組合物呈例如錠劑或散劑形式。一或多種載劑可為液體，並且組合物為例如口服油、可注射液體或適用於例如吸入投與之霧劑。當意欲用於經口投與時，醫藥組合物較佳呈固體或液體形式，其中半固體、半液體、懸浮液及凝膠形式包括在本文視為固體或液體之形式

內。

【0169】 作為用於經口投與之固體組合物，醫藥組合物可調配為散劑、顆粒、壓縮錠劑、丸劑、膠囊、口嚼錠、粉片或其類似物。此類固體組合物將通常含有一或多種惰性稀釋劑或可食用載劑。另外，可存在以下中之一或多者：黏合劑，諸如羧基甲基纖維素、乙基纖維素、微晶纖維素、黃蓍膠或明膠；賦形劑，諸如澱粉、乳糖或糊精；崩解劑，諸如海藻酸、海藻酸鈉、澱粉羥基乙酸鈉、玉米澱粉及其類似物；潤滑劑，諸如硬脂酸鎂或Sterotex；助滑劑，諸如膠態二氧化矽；甜味劑，諸如蔗糖或糖精；調味劑，諸如胡椒薄荷、水楊酸甲酯或柑橘調味劑；及著色劑。當醫藥組合物呈膠囊(例如明膠膠囊)形式時，除以上類型之材料之外，其可含有諸如聚乙二醇或油之液體載劑。

【0170】 醫藥組合物可呈液體形式，例如酏劑、糖漿、溶液、乳液或懸浮液。舉兩個例子，液體可用於經口投與或用於藉由注射遞送。當意欲用於經口投藥時，除了本發明化合物之外，某些組合物亦含有甜味劑、防腐劑、染料/著色劑及增香劑中之一或多者。在意欲藉由注射投與之組合物中，可包括界面活性劑、防腐劑、濕潤劑、分散劑、懸浮劑、緩衝劑、穩定劑及等張劑中之一或多者。

【0171】 液體醫藥組合物，無論其為溶液、懸浮液或其他類似形式，均可包括以下佐劑中之一或多者：無菌稀釋劑，諸如注射用水，生理食鹽水溶液，較佳生理鹽水，林格氏溶液(Ringer's solution)，等張氯化鈉，不揮發性油，諸如可充當溶劑或懸浮介質之合成單酸甘油酯或二酸甘油酯，聚乙二醇，丙三醇，丙二醇或其他溶劑；抗細菌劑，諸如苯甲醇或對羥基苯甲酸甲酯；抗氧化劑，諸如抗壞血酸或亞硫酸氫鈉；螯合劑，諸

如乙二胺四乙酸；緩衝劑，諸如乙酸鹽、檸檬酸鹽或磷酸鹽；及張力調節劑，諸如氯化鈉或右旋糖。非經腸製劑可封裝於由玻璃或塑膠製成的安瓿、拋棄式注射器或多劑量小瓶中。生理鹽水為例示性佐劑。可注射醫藥組合物較佳地為無菌的。

【0172】 意欲用於非經腸或經口投與之液體醫藥組合物應含有一定量的如本文所揭示之TNFR2特異性抗體以使得將獲得適合劑量。通常，此量為組合物中至少0.01%抗體。當意欲用於經口投藥時，此量可在0.1%與約70%組合物重量之間變化。某些口服醫藥組合物含有約4%與約75%之間的抗體。在某些實施例中，製備醫藥組合物及製劑以使得稀釋之前非經腸劑量單元含有0.01重量%至10重量%之間的抗體。

【0173】 醫藥組合物可意欲用於局部投與，在此情況下載劑可適合地包含溶液、乳液、軟膏或凝膠基質。舉例而言，基質可包含以下中之一或多者：石蠟脂、羊毛蠟、聚乙二醇、蜂蠟、礦物油、稀釋劑(諸如水及醇)以及乳化劑及穩定劑。增稠劑可存在於用於局部投與之醫藥組合物中。若意欲用於經皮投藥，則組合物可包括經皮貼片或離子導入療法裝置。醫藥組合物可意欲以例如栓劑形式經直腸投與，該栓劑將在直腸中熔融且釋放藥物。用於經直腸投與之組合物可含有油性基質作為適合的無刺激性賦形劑。此類基質包括但不限於羊毛蠟、可可脂及聚乙二醇。

【0174】 醫藥組合物可包括各種材料，其改變固體或液體劑量單位之物理形式。舉例而言，組合物可包括圍繞活性成分形成包覆殼層之材料。形成包覆殼層之材料通常為惰性的，且可選自例如糖、蟲膠及其他腸溶包覆劑。或者，活性成分可包覆於明膠膠囊中。呈固體或液體形式之醫藥組合物可包括結合於抗體且藉此幫助遞送化合物之試劑。可以此能力起

作用之適合試劑包括其他單株或多株抗體、一或多種蛋白質或脂質體。醫藥組合物可基本上由可以霧劑形式投與之劑量單位組成。術語霧劑用於表示介於膠態性質之系統至由加壓包裝組成之系統範圍內的多種系統。遞送可藉由液化或壓縮氣體或藉由分配活性成分的適合之泵系統。霧劑可以單相、雙相或三相系統形式遞送以便遞送一或多種活性成分。霧劑之遞送包括必需容器、活化劑、閥、次容器及其類似物，其在一起可形成套組。一般熟習此項技術者在無不當實驗之情況下可確定較佳霧劑。

【0175】 醫藥組合物可藉由醫藥技術中熟知之方法製備。舉例而言，意欲藉由注射投與之醫藥組合物可藉由組合包含如本文所描述之TNFR2特異性抗體及視情況選用之鹽、緩衝劑及/或穩定劑中之一或多者的組合物與無菌蒸餾水以便形成溶液來製備。可添加界面活性劑以促進形成均勻溶液或懸浮液。界面活性劑為與抗體組合物非共價相互作用以促進抗體在水性遞送系統中之溶解或均勻懸浮的化合物。

【0176】 組合物可以治療有效量投與，該治療有效量將視包括以下的多種因素而變化：所用特定化合物(例如TNFR2特異性抗體)之活性；化合物之代謝穩定性及作用時長；患者之年齡、體重、一般健康狀況、性別及飲食；投與模式及時間；排泄速率；藥物組合；特定病症或病狀之嚴重程度；及經受療法之個體。一般而言，治療有效日劑量為(對於70 kg哺乳動物)約0.001 mg/kg (亦即，0.07 mg)至約100 mg/kg (亦即，7.0 g)；較佳地，治療有效劑量為(對於70 kg哺乳動物)約0.01 mg/kg (亦即，0.7 mg)至約50 mg/kg (亦即，3.5 g)；更佳地，治療有效劑量為(對於70 kg哺乳動物)約1 mg/kg (亦即，70 mg)至約25 mg/kg (亦即，1.75 g)。

【0177】 包含本發明之TNFR2特異性抗體之組合物的投與亦可與一

或多種其他治療劑之投與同時、在其之前或在其之後。此類組合療法可包括投與含有抗體及一或多種額外活性劑之單一醫藥劑型，以及投與包含呈其自身獨立醫藥劑型的本發明抗體及各活性劑之組合物。舉例而言，如本文所描述之抗體及其他活性劑可呈諸如錠劑或膠囊之單一口服劑量組合物一起向患者投與，或各試劑以獨立口服劑型形式投與。類似地，如本文所述之抗體及其他活性劑可呈單一非經腸劑量組合物(諸如在生理食鹽水溶液或其他生理學上可接受之溶液中)一起向患者投與，或各試劑以獨立非經腸劑型形式投與。在使用獨立劑型之情況下，包含抗體及一或多種額外活性劑之組合物可在基本上相同之時間，亦即並行投與，或在分別錯開之時間，亦即依序及以任何次序投與；應理解組合療法包括所有此等方案。

【0178】 因此，在某些實施例中，亦考慮本發明之抗TNFR2抗體組合物與一或多種其他治療劑之組合投與。此類治療劑可為此項技術中公認之如本文所述之特定疾病狀態，諸如類風濕性關節炎、炎症或癌症之標準治療。所考慮之例示性治療劑包括細胞介素、生長因子、類固醇、NSAID、DMARD、抗炎劑、化學治療劑、放射線治療劑或其他活性劑及輔助劑。

【0179】 在某些實施例中，本文所揭示之抗TNFR2抗體與一或多種癌症免疫治療劑組合投與。在某些情況下，免疫治療劑調節個體之免疫反應，例如以提高或維持癌症相關或癌症特異性免疫反應，且藉此增加免疫細胞抑制或減少癌細胞。例示性免疫治療劑包括多肽，例如抗體及其抗原結合片段、配位體及小型肽以及其混合物。亦包括小分子、細胞(例如免疫細胞，諸如T細胞)、各種癌症疫苗、基因療法或包括諸如溶瘤病毒之病毒劑的其他基於聚核苷酸之試劑及此項技術中已知之其他試劑作為免疫治

療劑。因此，在某些實施例中，癌症免疫治療劑係選自免疫檢查點調節劑、癌症疫苗、溶瘤病毒、細胞介素及基於細胞之免疫療法中之一或多者。

【0180】 在某些實施例中，癌症免疫治療劑為免疫檢查點調節劑。特定實例包括一或多種抑制性免疫檢查點分子之「拮抗劑」及一或多種刺激性免疫檢查點分子之「促效劑」。一般而言，免疫檢查點分子為免疫系統之增強信號(協同刺激分子)或降低信號之組分，其靶向具有癌症治療潛能，因為癌細胞可干擾免疫檢查點分子之天然功能(參見例如Sharma及Allison, *Science*. 348:56-61, 2015；Topalian等人，*Cancer Cell*. 27:450-461, 2015；Pardoll, *Nature Reviews Cancer*. 12:252-264, 2012)。在一些實施例中，免疫檢查點調節劑(例如拮抗劑、促效劑)「結合」或「特異性結合」一或多個免疫檢查點分子，如本文所描述。

【0181】 在一些實施例中，免疫檢查點調節劑為一或多種抑制性免疫檢查點分子之拮抗劑或抑制劑。例示性抑制性免疫檢查點分子包括計劃性死亡配位體1 (PD-L1)、計劃性死亡配位體2 (PD-L2)、計劃性死亡1 (PD-1)、T細胞活化之V域Ig抑制因子(VISTA)、細胞毒性T淋巴球相關蛋白4 (CTLA-4)、吲哚胺 2,3-二加氧酶(IDO)、色胺酸 2,3-二加氧酶(TDO)、T細胞免疫球蛋白域及黏蛋白域3 (TIM-3)、淋巴球活化基因-3 (LAG-3)、B及T淋巴球弱化子(BTLA)、CD160、具有Ig域及ITIM域之T細胞免疫受體(TIGIT)及信號調節蛋白 α (SIRP α)。

【0182】 在某些實施例中，試劑為PD-1 (受體)拮抗劑或抑制劑，其靶向已展示恢復腫瘤環境中之免疫功能(參見例如Phillips等人，*Int Immunol*. 27:39-46, 2015)。PD-1為屬於免疫球蛋白超家族且表現於T細

胞及促B細胞上之細胞表面受體。PD-1與兩種配位體PD-L1及PD-L2相互作用。PD-1例如藉由降低或防止T細胞之活化，繼而降低自體免疫性且促進自體耐受性來充當抑制性免疫檢查點分子。PD-1之抑制作用係至少部分經由促進淋巴結中之抗原特異性T細胞之細胞凋亡且同時亦減少調節T細胞(抑制T細胞)之細胞凋亡的雙重機制來實現。PD-1拮抗劑或抑制劑之一些實例包括特異性結合於PD-1且降低其免疫抑制活性中之一或多者，例如其下游信號傳導或其與PD-L1之相互作用的抗體或抗原結合片段或小分子。PD-1拮抗劑或抑制劑之特定實例包括抗體納武單抗(nivolumab)、派立珠單抗(pembrolizumab)、PDR001、MK-3475、AMP-224、AMP-514及皮立珠單抗(pidilizumab)，及其抗原結合片段(參見例如美國專利第8,008,449號；第8,993,731號；第9,073,994號；第9,084,776號；第9,102,727號；第9,102,728號；第9,181,342號；第9,217,034號；第9,387,247號；第9,492,539號；第9,492,540號；及美國申請案第2012/0039906號；第2015/0203579號)。

【0183】 在一些實施例中，試劑為PD-L1拮抗劑或抑制劑。如上文所提及，PD-L1為PD-1受體之天然配位體中之一者。PD-L1拮抗劑或抑制劑之一般實例包括特異性結合於PD-L1且降低其免疫抑制活性中之一或多者，例如其與PD-1受體之結合的抗體或抗原結合片段或小分子。PD-L1拮抗劑之特定實例包括抗體阿特珠單抗(atezolizumab) (MPDL3280A)、阿維魯單抗(avelumab) (MSB0010718C)及德瓦魯單抗(durvalumab) (MEDI4736)及其抗原結合片段(參見例如美國專利第9,102,725號；第9,393,301號；第9,402,899號；第9,439,962號)。

【0184】 在一些實施例中，試劑為PD-L2拮抗劑或抑制劑。如上文

所提及，PD-L2為PD-1受體之天然配位體中之一者。PD-L2拮抗劑或抑制劑之一般實例包括特異性結合於PD-L2且降低其免疫抑制活性中之一或多者，例如其與PD-1受體之結合的抗體或抗原結合片段或小分子。

【0185】 在某些實施例中，試劑為VISTA拮抗劑或抑制劑。VISTA尺寸為大約50 kDa且屬於免疫球蛋白超家族(其具有一個IgV域)及B7家族。其主要在白血球中表現，且其轉錄部分地由p53控制。有證據表明VISTA可充當T細胞上之配位體及受體兩者以抑制T細胞效應功能且維持周邊耐受性。VISTA在腫瘤浸潤性淋巴球(諸如骨髓來源抑制細胞及調節T細胞)中以高含量產生，且其用抗體阻斷引起黑素瘤及鱗狀細胞癌之小鼠模型中腫瘤生長延遲。例示性抗VISTA拮抗劑抗體包括例如WO 2018/237287中所述之抗體，該文獻以全文引用之方式併入本文中。

【0186】 在一些實施例中，試劑為CTLA-4拮抗劑或抑制劑。細胞毒性T淋巴球相關蛋白4 (CTLA4或CTLA-4)亦稱為分化簇152 (CD152)，為一種例如藉由在其結合於抗原呈現細胞之表面上之CD80或CD86時傳輸抑制信號至T細胞，而充當抑制性免疫檢查點分子的蛋白質受體。CTLA-4拮抗劑或抑制劑之一般實例包括特異性結合於CTLA-4之抗體或抗原結合片段或小分子。特定實例包括抗體伊匹單抗(ipilimumab)及曲美單抗(tremelimumab)及其抗原結合片段。威信伊匹單抗之至少一些活性係由抗體依賴性細胞介導之細胞毒性(ADCC)殺滅表現CTLA-4之抑制Treg來介導。

【0187】 在一些實施例中，試劑為IDO拮抗劑或抑制劑，或TDO拮抗劑或抑制劑。IDO及TDO為具有免疫抑制特性之色胺酸分解代謝酶。舉例而言，已知IDO抑制T細胞及NK細胞，產生及活化Treg及骨髓來源抑制

細胞，且促進腫瘤血管生成。IDO及TDO拮抗劑或抑制劑之一般實例包括特異性結合於IDO或TDO之抗體或抗原結合片段或小分子(參見例如Platten等人，Front Immunol. 5: 673, 2014)且降低或抑制一或多種免疫抑制活性。IDO拮抗劑或抑制劑之特定實例包括因多莫得(indoximod) (NLG-8189)、1-甲基-色胺酸(1MT)、 β -咔啉(去甲哈爾滿(norharmane)；9H-吡啶并[3,4-b]吡啶)、迷迭香酸及艾卡噪司他(epacadostat) (參見例如Sheridan, Nature Biotechnology. 33:321-322, 2015)。TDO拮抗劑或抑制劑之特定實例包括680C91及LM10 (參見例如Pilotte等人，PNAS USA. 109:2497-2502, 2012)。

【0188】 在一些實施例中，試劑為TIM-3拮抗劑或抑制劑。T細胞免疫球蛋白域及黏蛋白域3 (TIM-3)表現於活化之人類CD4+ T細胞上且調節Th1及Th17細胞介素。TIM-3亦藉由在與其配位體半乳糖凝集素-9相互作用時觸發細胞死亡來充當Th1/Tc1功能之負調節因子。TIM-3促成抑制腫瘤微環境，且其過度表現與多種癌症之不良預後相關(參見例如Li等人，Acta Oncol. 54:1706-13, 2015)。TIM-3拮抗劑或抑制劑之一般實例包括特異性結合於TIM-3且降低或抑制其免疫抑制活性中之一或多者的抗體或抗原結合片段或小分子。

【0189】 在一些實施例中，試劑為LAG-3拮抗劑或抑制劑。淋巴球活化基因-3 (LAG-3)表現於活化T細胞、自然殺手細胞、B細胞及漿細胞樣樹突狀細胞上。其以類似於CTLA-4及PD-1之方式負調節T細胞之細胞增殖、活化及內穩態(參見例如Workman及Vignali. European Journal of Immun. 33: 970-9, 2003；以及Workman等人，Journal of Immun. 172: 5450-5, 2004)，且已報導在Treg抑制功能中發揮作用(參見例如Huang等

人，Immunity. 21: 503-13, 2004)。LAG3亦將CD8+ T細胞維持於耐受性狀態且與PD-1組合以維持CD8 T細胞耗竭。LAG-3拮抗劑或抑制劑之一般實例包括特異性結合於LAG-3且抑制其免疫抑制活性中之一或多者的抗體或抗原結合片段或小分子。特定實例包括抗體BMS-986016及其抗原結合片段。

【0190】 在一些實施例中，試劑為BTLA拮抗劑或抑制劑。在T細胞活化期間誘導B及T淋巴球弱化子(BTLA；CD272)之表現，且其經由與腫瘤壞死家族受體(TNF-R)及B7家族細胞表面受體之相互作用而抑制T細胞。BTLA為腫瘤壞死因子(受體)超家族成員14 (TNFRSF14)之配位體，亦稱為疱疹病毒侵入介體(HVEM)。BTLA-HVEM複合物例如藉由抑制人類CD8+癌症特異性T細胞之功能來負調節T細胞免疫反應(參見例如Derré等人，J Clin Invest 120:157-67, 2009)。BTLA拮抗劑或抑制劑之一般實例包括特異性結合於BTLA-4且降低其免疫抑制活性中之一或多者的抗體或抗原結合片段或小分子。

【0191】 在一些實施例中，試劑為HVEM拮抗劑或抑制劑，例如特異性結合於HVEM且干擾其與BTLA或CD160之相互作用的拮抗劑或抑制劑。HVEM拮抗劑或抑制劑之一般實例包括特異性結合於HVEM，視情況減少HVEM/BTLA及/或HVEM/CD160相互作用，且藉此降低HVEM之免疫抑制活性中之一或多者的抗體或抗原結合片段或小分子。

【0192】 在一些實施例中，試劑為CD160拮抗劑或抑制劑，例如特異性結合於CD160且干擾其與HVEM之相互作用的拮抗劑或抑制劑。CD160拮抗劑或抑制劑之一般實例包括特異性結合於CD160，視情況減少CD160/HVEM相互作用，且藉此降低或抑制其免疫抑制活性中之一或多

者的抗體或抗原結合片段或小分子。

【0193】 在一些實施例中，試劑為TIGIT拮抗劑或抑制劑。T細胞Ig及ITIM域(TIGIT)為發現於多種淋巴細胞表面上，且例如經由Treg抑制抗腫瘤免疫性的共抑制受體(Kurtulus等人，J Clin Invest. 125:4053-4062, 2015)。TIGIT拮抗劑或抑制劑之一般實例包括特異性結合於TIGIT且降低其免疫抑制活性中之一或多者的抗體或抗原結合片段或小分子(參見例如 Johnston等人，Cancer Cell. 26:923-37, 2014)。

【0194】 在某些實施例中，試劑為SIRP α 拮抗劑或抑制劑。SIRP α 為主要由骨髓細胞表現之調節膜醣蛋白，其與廣泛表現之跨膜蛋白CD47相互作用以負控制先天性免疫細胞之效應功能，諸如宿主細胞吞噬作用。某些癌細胞例如藉由過度表現CD47來活化抑制性SIRP α -CD47信號傳導路徑，且藉此抑制巨噬細胞介導之吞噬作用。SIRP α 抑制劑已展示單獨且與其他癌症治療協同地減少癌症生長及轉移(參見例如 Yanagita, JCI Insight. 2017年1月12日; 2(1): e89140)。SIRP α 拮抗劑或抑制劑之一般實例包括特異性結合於SIRP α 且干擾SIRP α -CD47信號傳導之抗體或抗原結合片段或小分子(參見以上)。

【0195】 在某些實施例中，免疫檢查點調節劑為一或多種刺激性免疫檢查點分子之促效劑。例示性刺激性免疫檢查點分子包括CD40、OX40、糖皮質激素誘導之TNFR家族相關基因(GITR)、CD137 (4-1BB)、CD27、CD28、CD226及疱疹病毒侵入介體(HVEM)。

【0196】 在一些實施例中，試劑為CD40促效劑。CD40表現於抗原呈現細胞(APC)及一些惡性病上。其配位體為CD40L (CD154)。在APC上，接合引起協同刺激分子之上調，在抗腫瘤免疫反應中可能無需T細胞

輔助。CD40促效劑療法在APC成熟及其自腫瘤至淋巴結之遷移中發揮重要作用，引起升高的抗原呈現及T細胞活化。抗CD40促效劑抗體在動物模型中產生實質反應及持久抗癌免疫性，此為至少部分藉由細胞毒性T細胞介導之作用(參見例如Johnson等人Clin Cancer Res. 21: 1321-1328, 2015；以及 Vonderheide 及 Glennie, Clin Cancer Res. 19:1035-43, 2013)。CD40促效劑之一般實例包括特異性結合於CD40且提高其免疫刺激活性中之一或多者的抗體或抗原結合片段或小分子或配位體。特定實例包括CP-870,893、達西珠單抗(dacetuzumab)、Chi Lob 7/4、ADC-1013、CD40L、rhCD40L及其抗原結合片段。CD40促效劑之特定實例包括但不限於APX005 (參見例如US 2012/0301488)及APX005M (參見例如US 2014/0120103)。

【0197】 在一些實施例中，試劑為OX40促效劑。OX40 (CD134)促進效應T細胞及記憶T細胞之擴增，且抑制T調節細胞之分化及活性(參見例如Croft等人，Immunol Rev. 229:173-91, 2009)。其配位體為OX40L (CD252)。因為OX40信號傳導影響T細胞活化及存活，所以其在引發淋巴結中之抗腫瘤免疫反應中及維持腫瘤微環境中之抗腫瘤免疫反應中發揮關鍵作用。OX40促效劑之一般實例包括特異性結合於OX40且提高其免疫刺激活性中之一或多者的抗體或抗原結合片段或小分子或配位體。特定實例包括OX86、OX-40L、Fc-OX40L、GSK3174998、MEDI0562 (人類化OX40促效劑)、MEDI6469 (鼠類OX40促效劑)及MEDI6383 (OX40促效劑)及其抗原結合片段。

【0198】 在一些實施例中，試劑為GITR促效劑。糖皮質激素誘導之TNFR家族相關基因(GITR)增加T細胞擴增，抑制Treg之抑制活性，且

延長T效應細胞之存活。GITR促效劑已展示經由損失Treg譜系穩定性促進抗腫瘤反應(參見例如Schaer等人, *Cancer Immunol Res.* 1:320-31, 2013)。此等不同機制展示GITR在引發淋巴結中之免疫反應中及維持腫瘤組織中之免疫反應中發揮重要作用。其配位體為GITRL。GITR促效劑之一般實例包括特異性結合於GITR且提高其免疫刺激活性中之一或多者的抗體或抗原結合片段或小分子或配位體。特定實例包括GITRL、INCAGN01876、DTA-1、MEDI1873及其抗原結合片段。

【0199】 在一些實施例中，試劑為CD137促效劑。CD137 (4-1BB) 為腫瘤壞死因子(TNF)受體家族之成員，且CD137之交聯增強T細胞增殖、IL-2分泌、存活及細胞溶解活性。CD137介導之信號傳導亦保護諸如CD8+ T細胞之T細胞避免活化誘導之細胞死亡。CD137促效劑之一般實例包括特異性結合於CD137且提高其免疫刺激活性中之一或多者的抗體或抗原結合片段或小分子或配位體。特定實例包括CD137 (或4-1BB)配位體(參見例如Shao及Schwarz, *J Leukoc Biol.* 89:21-9, 2011)及抗體烏圖木單抗(utomilumab)，包括其抗原結合片段。

【0200】 在一些實施例中，試劑為CD27促效劑。CD27之刺激增加初始T細胞之抗原特異性擴增，且有助於T細胞記憶及T細胞免疫性之長期維持。其配位體為CD70。促效劑抗體靶向人類CD27刺激T細胞活化及抗腫瘤免疫性(參見例如Thomas等人, *Oncoimmunology.* 2014;3:e27255. doi:10.4161/onci.27255；及He等人, *J Immunol.* 191:4174-83, 2013)。CD27促效劑之一般實例包括特異性結合於CD27且提高其免疫刺激活性中之一或多者的抗體或抗原結合片段或小分子或配位體。特定實例包括CD70及抗體瓦里木單抗(varlilumab)及CDX-1127 (1F5)，包括其抗原結

合片段。

【0201】 在一些實施例中，試劑為CD28促效劑。CD28由CD4+ T細胞、一些CD8+ T細胞組成性表現。其配位體包括CD80及CD86，且其刺激增加T細胞擴增。CD28促效劑之一般實例包括特異性結合於CD28且提高其免疫刺激活性中之一或多者的抗體或抗原結合片段或小分子或配位體。特定實例包括CD80、CD86、抗體TAB08及其抗原結合片段。

【0202】 在一些實施例中，試劑為CD226促效劑。CD226為與TIGIT共有配位體之刺激受體，且與TIGIT相反，CD226之接合增強T細胞活化(參見例如Kurtulus等人，J Clin Invest. 125:4053-4062, 2015；Bottino等人，J Exp Med. 1984:557-567, 2003；以及Tahara-Hanaoka等人，Int Immunol. 16:533-538, 2004)。CD226促效劑之一般實例包括特異性結合於CD226且提高其免疫刺激活性中之一或多者的抗體或抗原結合片段或小分子或配位體(例如CD112、CD155)。

【0203】 在一些實施例中，試劑為HVEM促效劑。疱疹病毒侵入介體(HVEM)，亦稱為腫瘤壞死因子受體超家族成員14 (TNFRSF14)，為TNF受體超家族人類細胞表面受體。HVEM在包括T細胞、APC及其他免疫細胞之多種細胞上發現。不同於其他受體，HVEM在休眠T細胞上以高水準表現且在活化時下調。HVEM信號傳導已展示在T細胞活化早期及在淋巴結中之腫瘤特異性淋巴球群體擴增期間發揮關鍵作用。HVEM促效劑之一般實例包括特異性結合於HVEM且提高其免疫刺激活性中之一或多者的抗體或抗原結合片段或小分子或配位體。

【0204】 在某些實施例中，本文所揭示之抗TNFR2抗體與一或多種雙特異性或多特異性抗體組合投與。舉例而言，某些雙特異性或多特異性

抗體能夠(i)結合至且抑制一或多種抑制性免疫檢查點分子，且亦(ii)結合至且促效一或多種刺激性免疫檢查點分子。在某些實施例中，雙特異性或多特異性抗體(i)結合至且抑制PD-L1、PD-L2、PD-1、CTLA-4、IDO、TDO、TIM-3、LAG-3、BTLA、CD160及/或TIGIT中之一或多者，且亦(ii)結合至且促效CD40、OX40糖皮質激素誘導之TNFR家族相關基因(GITR)、CD137 (4-1BB)、CD27、CD28、CD226及/或疱疹病毒侵入介體(HVEM)中之一或多者。

【0205】 在一些實施例中，本文所揭示之抗TNFR2抗體與一或多種癌症疫苗組合投與。在某些實施例中，癌症疫苗係選自以下中之一或多者：奧克非格(Oncophage)、人類乳頭狀瘤病毒HPV疫苗(視情況加德西(Gardasil)或卉妍康(Cervarix))、B型肝炎疫苗(視情況安在時(Engerix-B)、重組B型肝炎疫苗(Recombivax HB)或雙福立適(Twinrix))及西普亮塞-T (sipuleucel-T) (普羅旺(Provence))，或包含選自以下中之一或多者的癌症抗原：人類Her2/neu、Her1/EGF受體(EGFR)、Her3、A33抗原、B7H3、CD5、CD19、CD20、CD22、CD23 (IgE受體)、MAGE-3、C242抗原、5T4、IL-6、IL-13、血管內皮生長因子VEGF (例如VEGF-A) VEGFR-1、VEGFR-2、CD30、CD33、CD37、CD40、CD44、CD51、CD52、CD56、CD74、CD80、CD152、CD200、CD221、CCR4、HLA-DR、CTLA-4、NPC-1C、肌腱蛋白、波形蛋白、胰島素樣生長因子1受體(IGF-1R)、 α -胎蛋白、胰島素樣生長因子1 (IGF-1)、碳酸酐酶9 (CA-IX)、癌胚抗原(CEA)、鳥苷酸環化酶C、NY-ESO-1、p53、存活素、整合素 $\alpha v \beta 3$ 、整合素 $\alpha 5 \beta 1$ 、葉酸受體1、跨膜醣蛋白NMB、纖維母細胞活化蛋白 α (FAP)、糖蛋白75、TAG-72、MUC1、MUC16 (或CA-

125)、磷脂醯絲胺酸、前列腺特異性膜抗原(PMSA)、NR-LU-13抗原、TRAIL-R1、腫瘤壞死因子受體超家族成員10b (TNFRSF10B或TRAIL-R2)、SLAM家族成員7 (SLAMF7)、EGP40泛癌瘤抗原、B細胞活化因子(BAFF)、血小板衍生生長因子受體、糖蛋白EpCAM (17-1A)、計劃性死亡-1、蛋白二硫鍵異構酶(PDI)、再生肝磷酸酶3 (PRL-3)、前列腺酸磷酸酶、Lewis-Y抗原、GD2 (一種在神經外胚層來源之腫瘤上表現的雙唾液酸神經節苷脂)、磷脂肌醇蛋白聚醣-3 (GPC3)及間皮素。

【0206】 在一些實施例中，本文所揭示之抗TNFR2抗體與一或多種溶瘤病毒組合投與。在一些實施例中，溶瘤病毒係選自以下中之一或多者：塔利拉赫 (talimogene laherparepvec) (T-VEC)、柯薩奇病毒 (coxsackievirus) A21 (CAVATAK™)、安柯瑞(Oncorine) (H101)、派拉瑞普 (pelareorep) (REOLYSIN®)、塞內加谷病毒 (Seneca Valley virus) (NTX-010)、塞尼卡病毒 (*Senecavirus*) SVV-001、ColoAd1、SEPREHVIR (HSV-1716)、CGTG-102 (Ad5/3-D24-GMCSF)、GL-ONC1、MV-NIS及DNX-2401。

【0207】 在某些實施例中，癌症免疫治療劑為細胞介素。例示性細胞介素包括干擾素(IFN)- α 、IL-2、IL-12、IL-7、IL-21及顆粒球-巨噬細胞群落刺激因子(GM-CSF)。

【0208】 在某些實施例中，癌症免疫治療劑為基於細胞之免疫療法，例如基於T細胞之授受免疫療法。在一些實施例中，基於細胞之免疫療法包含癌症抗原特異性T細胞，視情況為離體衍生T細胞。在一些實施例中，癌症抗原特異性T細胞係選自以下中之一或多者：經嵌合抗原受體(CAR)修飾之T細胞及經T細胞受體(TCR)修飾之T細胞、腫瘤浸潤性淋巴

球(TIL)及肽誘導之T細胞。在特定實施例中，經CAR修飾之T細胞靶向CD-19 (參見例如Maude等人，Blood. 125:4017-4023, 2015)。

【0209】 在一些實施例中，本文所揭示之抗TNFR2抗體用作授受免疫療法，例如自體免疫療法之一部分。因此，某些實施例包括治療有需要之患者之癌症的方法，其包含：

(a)與本文所述之抗TNFR2抗體或其抗原結合片段一起培育離體衍生之免疫細胞；及

(b)向患者投與自體免疫細胞。

【0210】 在一些情況下，離體衍生之免疫細胞為自待治療之患者獲得的自體細胞。在一些實施例中，自體免疫細胞包含淋巴球、自然殺手(NK)細胞、巨噬細胞及/或樹突狀細胞(DC)。在一些實施例中，淋巴球包含T細胞，視情況細胞毒性T淋巴球(CTL)。關於授受T細胞及NK細胞免疫療法的描述，參見例如June, J Clin Invest. 117: 1466-1476, 2007；Rosenberg及Restifo, Science. 348:62-68, 2015；Cooley等人，Biol. of Blood and Marrow Transplant. 13:33-42, 2007；及Li及Sun, Chin J Cancer Res. 30:173-196, 2018。在一些實施例中，T細胞包含包含癌症抗原特異性T細胞，其針對至少一種「癌症抗原」，如本文所述。在某些實施例中，抗TNFR2抗體或其抗原結合片段增強授受轉移之免疫細胞之功效。

【0211】 在某些實施例中，本文所揭示之抗TNFR2抗體可與任何數目的化學治療劑一起投與。化學治療劑之實例包括烷基化劑，諸如噻替派(thiotepa)及環磷醯胺(CYTOXAN™)；磺酸烷基酯，諸如白消安(busulfan)、英丙舒凡(improsulfan)及哌泊舒凡(piposulfan)；氮丙啶，諸

如苯唑多巴(benzodopa)、卡波醌(carboquone)、米特多巴(meturedopa)及尤利多巴(uredopa)；乙烯亞胺及甲基三聚氰胺，包括六甲蜜胺(altretamine)、三仲乙基三聚氰胺、三仲乙基磷醯胺、三仲乙基硫代磷醯胺及三羥甲基蜜胺；氮芥，諸如氯芥苯丁酸(chlorambucil)、蔡氮芥(chlornaphazine)、氯磷醯胺(cholophosphamide)、雌氮芥(estramustine)、異環磷醯胺(ifosfamide)、甲基二(氯乙基)胺(mechlorethamine)、氧化甲基二(氯乙基)胺鹽酸鹽(mechlorethamine oxide hydrochloride)、美法侖(melphalan)、新氮芥(novembichin)、苯芥膽甾醇(phenesterine)、潑尼氮芥(prednimustine)、曲磷胺(trofosfamide)、尿嘧啶氮芥(uracil mustard)；亞硝基脲，諸如卡莫司汀(carmustine)、氯脲菌素(chlorozotocin)、福莫司汀(fotemustine)、洛莫司汀(lomustine)、尼莫司汀(nimustine)、雷莫司汀(ranimustine)；抗生素，諸如阿克拉黴素(aclacinomycin)、放射菌素(actinomycin)、安麴黴素(authramycin)、偶氮絲胺酸(azaserine)、博萊黴素、放線菌素C(cactinomycin)、卡奇黴素(calicheamicin)、卡拉比辛(carabycin)、洋紅黴素(carminomycin)、嗜癌菌素(carzinophilin)、色黴素(chromomycins)、放線菌素D(dactinomycin)、道諾黴素、地托比星(detorubicin)、6-重氮基-5-側氧基-L-正白胺酸、小紅莓(doxorubicin)、表柔比星(epirubicin)、依索比星(esorubicin)、艾達黴素(idarubicin)、麻西羅黴素(marcellomycin)、絲裂黴素(mitomycin)、黴酚酸(mycophenolic acid)、諾加黴素(nogalamycin)、橄欖黴素(olivomycins)、培洛黴素(peplomycin)、潑非黴素(potfiromycin)、嘌呤黴素(puromycin)、奎那黴素(quelamycin)、羅多比星(rodorubicin)、鏈黑菌素(streptonigrin)、鏈脲

菌素(streptozocin)、殺結核菌素(tubercidin)、烏苯美司(ubenimex)、淨司他丁(zinostatin)、左柔比星(zorubicin)；抗代謝物，諸如甲胺喋呤(methotrexate)及5-氟尿嘧啶(5-FU)；葉酸類似物，諸如迪諾特寧(denopterin)、甲胺喋呤、蝶羅呤(pteropterin)、曲美沙特(trimetrexate)；嘌呤類似物，諸如氟達拉賓(fludarabine)、6-巰基嘌呤、硫咪嘌呤(thiamiprine)、硫鳥嘌呤(thioguanine)；嘧啶類似物，諸如安西他濱(ancitabine)、阿紮胞苷(azacitidine)、6-氮雜尿苷、卡莫氟(carmofur)、阿糖胞苷(cytarabine)、二去氧尿苷(dideoxyuridine)、去氧氟尿苷(doxifluridine)、依諾他濱(enocitabine)、氟尿苷(floxuridine)、5-FU；雄激素，諸如卡魯甾酮(calusterone)、丙酸屈他雄酮(dromostanolone propionate)、環硫雄醇(epitiostanol)、美雄烷(mepitiostane)、甾內酯(testolactone)；抗腎上腺藥，諸如胺魯米特(aminogluthimide)、米托坦(mitotane)、曲洛司坦(trilostane)；葉酸補充劑，諸如亞葉酸；乙醯葡萄糖酯(aceglatone)；醛磷醯胺糖苷(aldophosphamide glycoside)；胺基乙醯丙酸(aminolevulinic acid)；安吡啶(amsacrine)；貝斯布西(bestrabucil)；比生群(bisantrene)；艾達曲克(edatraxate)；得弗伐胺(defofamine)；地美可辛(demecolcine)；地吡醌(diaziquone)；艾福米辛(elformithine)；依利醋銨(elliptinium acetate)；依託格魯(etoglucid)；硝酸鎂；羥基脲；磨菇多糖(lentinan)；氯尼達明(lonidamine)；丙脒脞(mitoguazone)；米托蒽醌(mitoxantrone)；莫哌達醇(mopidamol)；二胺硝吡啶(nitracrine)；噴司他丁(pentostatin)；凡那明(phenamet)；吡柔比星(pirarubicin)；鬼臼酸(podophyllinic acid)；2-乙基醯肼；丙卡巴肼；PSK®；雷佐生(razoxane)；西索菲蘭(sizofiran)；螺旋鍺

(spirogermanium)；細交鏈孢菌酮酸(tenuazonic acid)；三亞胺醌(triaziquone)；2,2',2''-三氯三乙胺；尿烷(urethan)；長春地辛(vindesine)；達卡巴咩(dacarbazine)；甘露醇氮芥(mannomustine)；二溴甘露醇(mitobronitol)；二溴衛矛醇(mitolactol)；哌泊溴烷(pipobroman)；加西托星(gacytosine)；阿拉伯糖苷(arabinoside,「Ara-C」)；環磷醯胺；噻替派；類紫杉醇(taxoid)，例如太平洋紫杉醇(TAXOL®，Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.)及多西他賽(doxetaxel) (TAXOTERE®，Rhne-Poulenc Rorer, Antony, France)；氮芥苯丁酸；吉西他濱；6-硫代鳥嘌呤；巰基嘌呤；甲胺嘌呤；鉑類似物，諸如順鉑(cisplatin)及卡鉑(carboplatin)；長春鹼；鉑；依託泊苷(VP-16)；異環磷醯胺(ifosfamide)；絲裂黴素C (mitomycin C)；米托蒽醌；長春新鹼；長春瑞賓(vinorelbine)；溫諾平(navelbine)；米托蒽醌(novantrone)；替尼泊苷(teniposide)；柔紅黴素；胺基嘌呤(aminopterin)；希羅達(xeloda)；伊班膦酸鹽(ibandronate)；CPT-11；拓撲異構酶抑制劑RFS 2000；二氟甲基鳥胺酸(DMFO)；視黃酸衍生物，諸如 Targretin™ (貝瑟羅汀(bexarotene))、Panretin™ (亞利崔托寧(alitretinoin))；ONTAK™ (迪夫托斯地尼介白素(denileukin diftitox))；埃斯波黴素(esperamicin)；卡培他濱；及以上任一者之醫藥學上可接受之鹽、酸或衍生物。此定義中亦包括用於調節或抑制激素對腫瘤之作用之抗激素劑，諸如抗雌激素，包括例如他莫昔芬(tamoxifen)、雷諾昔酚(raloxifene)、芳香酶抑制4(5)-咪唑、4-羥基他莫昔芬、曲沃昔芬(trioxifene)、雷洛昔芬(keoxifene)、LY117018、奧那司酮(onapristone)及托瑞米芬(toremifene) (法樂通(Fareston))；及抗雄激素，諸如氟他胺

(flutamide)、尼魯胺(nilutamide)、比卡魯胺(bicalutamide)、亮丙立德(leuprolide)及戈舍瑞林(goserelin)；及以上中之任一者之醫藥學上可接受之鹽、酸或衍生物。

【0212】多種其他治療劑可與本文所述之抗TNFR2抗體結合使用。在一些實施例中，抗體與抗炎劑一起投與。抗炎劑或藥物包括但不限於類固醇及糖皮質激素(包括倍他米松(betamethasone)、布地奈德(budesonide)、地塞米松(dexamethasone)、乙酸氫化可的松(hydrocortisone acetate)、氫化可的松、氫化可的松、甲基普賴蘇稜(methylprednisolone)、普賴蘇稜(prednisolone)、普賴松(prednisone)、曲安西龍(triamcinolone))；非類固醇抗炎藥(NSAIDS)，包括阿司匹靈(aspirin)、布洛芬(ibuprofen)、萘普生(naproxen)、甲胺喋呤、柳氮磺胺吡啶(sulfasalazine)、來氟米特(leflunomide)、抗TNF藥品、環磷醯胺及黴酚酸酯(mycophenolate)。

【0213】例示性NSAID係選自由以下組成之群：布洛芬、萘普生、萘普生鈉、Cox-2抑制劑，諸如VIOXX®(羅非昔布(rofecoxib))及CELEBREX®(塞內昔布(celecoxib))及唾液酸(sialylate)。例示性鎮痛劑係選自由以下組成之群：乙醯胺苯酚、經考酮(oxycodone)、曲馬多丙氧芬鹽酸鹽(tramadol of propoxyphene hydrochloride)。例示性糖皮質激素選自由以下組成之群：可的松、地塞米松、氫化可的松、甲基普賴蘇稜、普賴蘇稜或普賴松。例示性生物反應調節劑包括針對細胞表面標記物之分子(例如CD4、CD5等)、細胞介素抑制劑，諸如TNF拮抗劑(例如依那西普(etanercept)(ENBREL®)、阿達木單抗(adalimumab)(HUMIRA®)及英利昔單抗(infliximab)(REMICADE®)、趨化因子抑制劑及黏附分子抑制

劑。生物反應調節劑包括單株抗體以及重組形式之分子。例示性DMARD包括硫唑嘌呤(azathioprine)、環磷醯胺、環孢素(cyclosporine)、甲胺喋呤、青黴胺(penicillamine)、來氟米特(leflunomide)、柳氮磺胺吡啶、羥基氯奎、金製劑(經口(金諾芬(auranofin))及肌肉內)及二甲胺四環素(minocycline)。

【0214】 在某些實施例中，本文所述之抗體與細胞介素結合投與。如本文所用，「細胞介素」意謂由一種細胞群體釋放的作為細胞間介體作用於另一細胞之蛋白質的通用術語。此類細胞介素之實例為淋巴介質、單核球激素及傳統多肽激素。細胞介素當中包括生長激素，諸如人類生長激素、N-甲硫胺醯基人類生長激素及牛生長激素；副甲狀腺激素；甲狀腺素；胰島素；胰島素原；鬆弛素；鬆弛素原(prorelaxin)；醣蛋白激素，諸如激濾泡素(FSH)、促甲狀腺激素(TSH)及促黃體素(LH)；肝生長因子；纖維母細胞生長因子；促乳素；胎盤催乳激素；腫瘤壞死因子- α 及腫瘤壞死因子- β ；苗勒氏管抑制性物質(mullerian-inhibiting substance)；小鼠促性腺激素相關肽；抑制素；活化素；血管內皮生長因子；整合素；血小板生成素(TPO)；神經生長因子，諸如NGF- β ；血小板生長因子；轉化生長因子(TGF)，諸如TGF- α 及TGF- β ；胰島素樣生長因子-I及胰島素樣生長因子-II；紅血球生成素(EPO)；骨性誘導因子；干擾素，諸如干擾素- α 、干擾素- β 及干擾素- γ ；群落刺激因子(CSF)，諸如巨噬細胞-CSF (M-CSF)；顆粒球-巨噬細胞-CSF (GM-CSF)；及顆粒球-CSF (G-CSF)；介白素(IL)，諸如IL-1、IL-1 α 、IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-8、IL-9、IL-10、IL-11、IL-12；IL-15，腫瘤壞死因子，諸如TNF- α 或TNF- β ；及其他多肽因子，包括LIF及kit配位體(KL)。如本文所用，術語

細胞介素包括來自天然來源或來自重組細胞培養物之蛋白質，及原生序列細胞介素之生物活性等效物。

【0215】 在一些實施例中，向罹患如本文所述之疾病，包括但不限于癌症、發炎性疾病及自體免疫疾病的個體投與包含本文所述之TNFR2特異性抗體的組合物。癌症尤其包括但不限于非霍奇金氏淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma)、霍奇金氏淋巴瘤、皮膚T細胞淋巴瘤、慢性淋巴球性白血病、急性骨髓白血病、毛狀細胞白血病、急性淋巴母細胞白血病、多發性骨髓瘤、胰臟癌、結腸癌、胃腸癌、前列腺癌、膀胱癌、腎癌、卵巢癌、子宮頸癌、乳癌、肺癌、鼻咽癌及惡性黑素瘤。因此，某些實施例包括用於治療患有癌症之患者的方法，其包含向患者投與本文所述之組合物，藉此治療癌症。在一些實施例中，癌症與異常TNFR2表現及/或TNFR2拮抗劑介導之免疫抑制相關。在某些實施例中，用於治療癌症之抗體為TNFR2拮抗劑。

【0216】 在一些實施例中，發炎性或自體免疫疾病與異常TNFR2表現相關。在一些實施例中，發炎性或自體免疫疾病與TNFR2促效劑介導之免疫活化相關。例示性自體免疫疾病包括但不限于關節炎(包括類風濕性關節炎、反應性關節炎)、全身性紅斑性狼瘡症(SLE)、牛皮癬及發炎性腸病(IBD)、腦脊髓炎、葡萄膜炎、重症肌無力、多發性硬化、胰島素依賴性糖尿病、艾迪森氏病(Addison's disease)、乳糜瀉、慢性疲勞症候群、自體免疫性肝炎、自體免疫性禿頭症、僵直性脊椎炎、潰瘍性結腸炎、克隆氏病、肌肉纖維疼痛、尋常天疱瘡、休格連氏症候群(Sjogren's syndrome)、川崎氏病(Kawasaki's Disease)、甲狀腺高能症/格雷夫氏病(Graves' disease)、甲狀腺功能低下/橋本氏病(Hashimoto's disease)、子

宮內膜異位、硬皮病、惡性貧血、古巴士德氏症候群(Goodpasture syndrome)、格-巴二氏症候群(Guillain-Barré syndrome)、華格納氏病(Wegener's disease)、絲球體腎炎、再生不全性貧血(包括多重輸血之再生不全性貧血患者)、陣發性夜間血紅素尿症、骨髓發育不良症候群、特發性血小板減少性紫癜、自體免疫溶血性貧血、伊凡氏症候群(Evan's syndrome)、因子VIII抑制劑症候群、全身性血管炎、皮肌炎、多發性肌炎及風濕熱、自體免疫淋巴增生症候群(ALPS)、自體免疫大疱性類天疱瘡、帕金森氏病(Parkinson's disease)、類肉瘤病、白斑病、原發性膽汁性肝硬化及自體免疫心肌炎。

【0217】 例示性發炎性疾病包括但不限於克隆氏病、結腸炎、皮炎、牛皮癬、憩室炎、肝炎、大腸急躁症(IRS)、紅斑性狼瘡、腎炎、帕金森氏病、潰瘍性結腸炎、多發性硬化(MS)、阿茲海默氏症、關節炎、類風濕性關節炎、哮喘及各種心血管疾病，諸如動脈粥樣硬化及血管炎。在某些實施例中，發炎性疾病選自由以下組成之群：類風濕性關節炎、糖尿病、痛風、隱熱蛋白相關性週期性症候群及慢性阻塞性肺病。在某些實施例中，用於治療發炎性或自體免疫疾病之抗體為TNFR2促效劑。

【0218】 舉例而言，某些實施例提供一種藉由向有需要之患者投與治療有效量之本文所揭示之包含促效抗TNFR2抗體之組合物來治療發炎性疾病或降低發炎性疾病之嚴重程度之方法。一些實施例提供一種藉由向有需要之移植患者投與治療有效量之本文所揭示之包含促效抗TNFR2抗體之組合物來治療移植物抗宿主病、降低移植物抗宿主病嚴重程度或預防移植物抗宿主病之方法。一些實施例提供一種藉由向有需要之移植患者投與治療有效量之本文所揭示之包含促效抗TNFR2抗體之組合物來治療移

植排斥反應、降低移植排斥反應嚴重程度或預防移植排斥反應之方法。

【0219】 某些實施例提供一種藉由向有需要之患者投與治療有效量之本文所揭示之包含促效抗TNFR2抗體之組合物來治療感染性疾病、降低感染性疾病嚴重程度或預防感染性疾病之方法。感染性疾病包括但不限於病毒、細菌、真菌、視情況酵母及原蟲感染。

【0220】 對於用於治療人類疾病之活體內用途，本文所述之抗體一般在投與之前併入醫藥組合物中。醫藥組合物包含本文所述之一或多種抗體與生理學上可接受之載劑或賦形劑之組合，如本文別處所述。為製備醫藥組合物，將有效量之一或多種化合物與熟習此項技術者已知適合於特定投藥模式之任何一或多種醫藥載劑或賦形劑混合。醫藥載劑可為液體、半液體或固體。用於非經腸、皮內、皮下或局部施用之溶液或懸浮液可包括例如無菌稀釋劑(諸如水)、生理食鹽水溶液、不揮發性油、聚乙二醇、丙三醇、丙二醇或其他合成溶劑；抗微生物劑(諸如苯甲醇及對羥基苯甲酸甲酯)；抗氧化劑(諸如抗壞血酸及亞硫酸氫鈉)及螯合劑(諸如乙二胺四乙酸(EDTA))；緩衝劑(諸如乙酸鹽、檸檬酸鹽及磷酸鹽)。若靜脈內投與，則適合的載劑包括生理鹽水或磷酸鹽緩衝鹽水(PBS)，及含有增稠劑及增溶劑，諸如葡萄糖、聚乙二醇、聚丙二醇及其混合物之溶液。

【0221】 包含如本文所描述之TNFR2特異性抗體之組合物可用保護抗體免於自體內快速消除之載劑，諸如延時釋放調配物或包衣製備。此類載劑包括控制釋放調配物，諸如但不限於植入物及微膠囊化遞送系統，以及生物可降解、生物相容聚合物，諸如乙烯乙酸乙烯酯、聚酸酐、聚乙醇酸、聚原酸酯、聚乳酸及一般熟習此項技術者已知之其他載劑。

【0222】 本文提供使用結合TNFR2之抗體的治療方法。在一個實施

例中，向患有涉及TNFR2之不當表現之疾病的患者投與本發明之抗體，該疾病在本發明之上下文中意謂包括特徵在於異常TNFR2表現或活性，例如歸因於所存在之蛋白質之量的改變(例如，統計學上顯著之增加或減少)或突變蛋白之存在或兩者之疾病及病症。過多可歸因於任何原因，包括但不限於在分子層面上之過度表現、在作用位點處延長或積聚之出現，或相對於通常可偵測到之活性，增加(例如以統計顯著方式)之TNFR2活性。此類TNFR2之過多可相對於TNFR2信號傳導事件之正常表現、出現或活性量測，且該量測可在本文所述之抗體之研發及/或臨床測試中起重要作用。

【0223】 特定言之，本發明抗體適用於治療多種癌症，包括與TNFR2之表現或過度表現相關之癌症。舉例而言，某些實施例提供一種藉由向癌症患者投與治療有效量之本文所揭示之TNFR2特異性抗體治療癌症之方法，該癌症包括但不限於非霍奇金氏淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤、皮膚T細胞淋巴瘤、慢性淋巴球性白血病、毛狀細胞白血病、急性淋巴母細胞白血病、多發性骨髓瘤、胰臟癌、結腸癌、胃腸癌、前列腺癌、膀胱癌、腎癌、卵巢癌、子宮頸癌、乳癌、肺癌、鼻咽癌及惡性黑素瘤。在投藥之後，以統計學上顯著之方式(亦即相對於如熟習此項技術者將已知之適當對照組)抑制、預防或延遲癌症之進展及/或轉移的量視為有效的。

【0224】 一些實施例提供一種藉由向癌症患者投與治療有效量之本文所揭示之TNFR2特異性抗體(例如在投與後，以統計學上顯著之方式，亦即相對於如熟習此項技術者將已知之適當對照組，抑制、預防或延遲癌症之轉移之量)減少或預防癌症之轉移的方法，該癌症包括但不限於非霍奇金氏淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤、皮膚T細胞淋巴瘤、慢性淋巴球性白血

病、毛狀細胞白血病、急性淋巴母細胞白血病、多發性骨髓瘤、胰臟癌、結腸癌、胃腸癌、前列腺癌、膀胱癌、腎癌、卵巢癌、子宮頸癌、乳癌、肺癌、鼻咽癌及惡性黑素瘤。

【0225】 一些實施例提供一種藉由向癌症患者投與治療有效量之本文所揭示之TNFR2特異性抗體預防癌症的方法，該癌症包括但不限於非霍奇金氏淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤、皮膚T細胞淋巴瘤、慢性淋巴球性白血病、毛狀細胞白血病、急性淋巴母細胞白血病、多發性骨髓瘤、胰臟癌、結腸癌、胃腸癌、前列腺癌、膀胱癌、腎癌、卵巢癌、子宮頸癌、乳癌、肺癌、鼻咽癌及惡性黑素瘤。

【0226】 一些實施例提供一種藉由向罹患以下此等疾病中之一或多者之患者投與治療有效量之本文所揭示之TNFR2特異性抗體來治療以下、抑制以下之進展或預防以下的方法：非霍奇金氏淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤、皮膚T細胞淋巴瘤、慢性淋巴球性白血病、毛狀細胞白血病、急性淋巴母細胞白血病、多發性骨髓瘤、胰臟癌、結腸癌、胃腸癌、前列腺癌、膀胱癌、腎癌、卵巢癌、子宮頸癌、乳癌、肺癌、鼻咽癌或惡性黑素瘤。

【0227】 在一些實施例中，抗TNFR2抗體用於測定所結合之抗原之結構，例如構形抗原決定基，該結構可隨後用於產生具有或模擬此結構之化合物，例如經由化學模型化及SAR方法。

【0228】 一些實施例部分地係關於用於偵測表現TNFR2之細胞或組織之存在的診斷應用。因此，本發明提供偵測樣品中之TNFR2，諸如偵測表現TNFR2之細胞或組織之方法。此類方法可以多種已知偵測型式應用，包括但不限於免疫組織化學(IHC)、免疫細胞化學(ICC)、原位雜交

(ISH)、整體原位雜交(WISH)、螢光DNA原位雜交(FISH)、流式細胞量測術、酶免疫分析(EIA)及酶聯免疫分析(ELISA)。

【0229】 ISH為一種雜交類型，其使用經標記之互補DNA或RNA股(亦即，初級結合劑)在細胞或組織(原位)之部分或區段中定位特定DNA或RNA序列，或若組織足夠小，則定位整個組織(整體ISH)。一般熟習此項技術者應瞭解，此不同於免疫組織化學，其使用抗體作為初級結合劑於組織區段中定位蛋白質。可對基因體DNA使用DNA ISH來確定染色體結構。舉例而言，螢光DNA ISH (FISH)可用於醫學診斷中以評估染色體完整性。RNA雜交組織化學(ISH)用於在組織區段或整體內量測及定位mRNA及其他轉錄物。

【0230】 在各種實施例中，本文所述之抗體與可直接或間接偵測之可偵測標記結合。就此而言，抗體「結合物」係指共價連接至可偵測標記之抗TNFR2抗體。在本發明中，DNA探針、RNA探針、單株抗體、其抗原結合片段及其抗體衍生物，諸如單鏈可變片段抗體或抗原決定基標記之抗體均可共價連接至可偵測標記。在「直接偵測」中，僅使用一種可偵測抗體，亦即，初級可偵測抗體。因此，直接偵測意謂可偵測結合於可偵測標記之抗體本身，而無需添加第二抗體(二級抗體)。

【0231】 「可偵測標記」為可產生可偵測(諸如視覺上、以電子方式或以其他方式)之信號的分子或材料，該信號指示樣品中之標記之存在及/或濃度。當與抗體結合時，可偵測標記可用於定位及/或定量特異性抗體所針對之目標。藉此，樣品中之目標之存在及/或濃度可藉由偵測由可偵測標記產生之信號來偵測。可直接或間接偵測可偵測標記，且可組合使用與不同特定抗體結合之若干不同可偵測標記以偵測一或多個目標。

【0232】可直接偵測之可偵測標記之實例包括螢光染料及放射性物質及金屬粒子。相比之下，間接偵測需要在施用初級抗體之後施用一或多種額外抗體，亦即二級抗體。因此，藉由偵測二級抗體或結合劑與初級可偵測抗體之結合來進行偵測。需要添加二級結合劑或抗體之初級可偵測結合劑或抗體之實例包括酶可偵測結合劑及半抗原可偵測結合劑或抗體。

【0233】在一些實施例中，可偵測標記與包含第一結合劑之核酸聚合物結合(例如在ISH、WISH或FISH方法中)。在某些實施例中，可偵測標記結合於包含第一結合劑之抗體(例如在IHC方法中)。

【0234】可與本發明方法中所用之抗體結合的可偵測標記之實例包括螢光標記、酶標記、放射性同位素、化學發光標記、電化學發光標記、生物發光標記、聚合物、聚合物粒子、金屬粒子、半抗原及染料。

【0235】螢光標記之實例包括5-(及6)-羧基螢光素、5-或6-羧基螢光素、6-(螢光素)-5-(及6)-甲醯胺基己酸、螢光異硫氰酸鹽、若丹明、四甲基若丹明及諸如Cy2、Cy3及Cy5之染料、包括AMCA、PerCP的視情況經取代之香豆素、包括R-藻紅素(RPE)及別藻紅素(APC)的藻膽蛋白、德克薩斯紅(Texas Red)、普林斯頓紅(Princeton Red)、綠色螢光蛋白(GFP)及其類似物，及R-藻紅素或別藻紅素之結合物、無機螢光標記，諸如基於半導體材料，如經塗佈之CdSe奈米晶之粒子。

【0236】聚合物粒子標記之實例包括可嵌入有螢光染料之聚苯乙烯、PMMA或二氧化矽之微粒子或乳膠粒子，或含有染料、酶或受質之聚合物微胞或膠囊。

【0237】金屬粒子標記之實例包括金粒子及經塗佈之金粒子，其可藉由銀染色劑轉化。半抗原之實例包括DNP、螢光異硫氰酸鹽(FITC)、生

物素及地高辛。酶標記之實例包括辣根過氧化酶(HRP)、鹼性磷酸酶(ALP或AP)、 β -半乳糖苷酶(GAL)、葡萄糖-6-磷酸去氫酶、 β -N-乙醯基葡萄糖胺酶、 β -葡萄糖醛酸、轉化酶、黃嘌呤氧化酶、螢火蟲螢光素酶及葡萄糖氧化酶(GO)。常用於辣根過氧化酶之受質的實例包括3,3'-二胺基聯苯胺(DAB)、鎳增強二胺基聯苯胺、3-胺基-9-乙基呋唑(AEC)、聯苯胺二鹽酸鹽(BDHC)、漢克-耶茨試劑(Hanker-Yates reagent, HYR)、靛烷藍(IB)、四甲基聯苯胺(TMB)、4-氯-1-萘酚(CN)、 α -萘酚派洛寧(α -NP)、鄰二甲氧苯胺(OD)、5-溴-4-氯-3-吡啶基磷酸鹽(BCIP)、氮藍四唑(NBT)、氯化2-(對碘苯基)-3-對硝基苯基-5-苯基四唑鎢(INT)、四硝基藍四唑鎢(TNBT)、5-溴-4-氯-3-吡啶基- β -D-半乳糖苷/亞鐵氰化鐵(BCIG/FF)。

【0238】 常用於鹼性磷酸酶之受質的實例包括萘酚-AS-B 1-磷酸鹽/堅牢紅TR (NABP/FR)、萘酚-AS-MX-磷酸鹽/堅牢紅TR (NAMP/FR)、萘酚-AS-B1-磷酸鹽/堅牢紅TR (NABP/FR)、萘酚-AS-MX-磷酸鹽/堅牢紅TR (NAMP/FR)、萘酚-AS-B1-磷酸鹽/新穎品紅(NABP/NF)、磷酸溴氯吡啶鹽/硝基藍四唑鎢(BCIP/NBT)、5-溴-4-氯-3-吡啶基-b-- d-吡喃半乳糖苷(BCIG)。

【0239】 發光標記之實例包括魯米諾(luminol)、異魯米諾、吡錠酯、1,2-二氧雜環丁烷及吡啶并噻吩。電化學發光標記之實例包括釐衍生物。放射性標記之實例包括碘、鈷、硒、氙、碳、硫及磷之放射性同位素。

【0240】 可偵測標記可與本文所述之抗體或特異性結合於相關生物標記(例如抗體、核酸探針或聚合物)之任何其他分子連接。此外，一般熟習此項技術者應瞭解，可偵測標記亦可與第二及/或第三及/或第四及/或第

五結合劑或抗體等結合。此外，熟習此項技術者應瞭解，用於表徵相關生物標記之各額外結合劑或抗體可充當信號放大步驟。生物標記可使用例如光顯微術、螢光顯微術、電子顯微術目測偵測，其中可偵測物質為例如染料、膠態金粒子、發光試劑。結合於生物標記之可目測偵測物質亦可使用分光光度計偵測。在可偵測物質係放射性同位素之情況下，偵測可藉由自動放射照像術目測實現，或使用閃爍計數器以非目測方式實現。參見例如 Larsson, 1988, Immunocytochemistry: Theory and Practice, (CRC Press, Boca Raton, Fla.)；Methods in Molecular Biology, 第80卷 1998, John D. Pound (編) (Humana Press, Totowa, N.J.)。

【0241】 本發明進一步提供用於偵測樣品中之TNFR2或表現TNFR2之細胞或組織之套組，其中該套組含有至少一種如本文所描述之抗體、多肽、聚核苷酸、載體或宿主細胞。在某些實施例中，套組可包含緩衝劑、酶、標記、受質、珠粒或本發明抗體所附著之其他表面，及其類似物，及使用說明書。

【0242】

實例

實例1

免疫接種及初級篩選

為製備抗體以進行篩選，對四隻紐西蘭白兔免疫接種且隨後用人類293-TNFR2過度表現細胞或人類TNFR2-Fc融合蛋白追加免疫。所有兔針對人類TNFR2具有特異性之血清效價且用於使用APXiMAB™技術產生融合瘤且藉由B細胞培養方法(RevMAb)產生抗體。在初級篩選時，鑑別出結合於CHO-TNFR2過度表現細胞的460種抗體。用以鑑別潛在主要候選

物之篩選過程展示於圖2中。

【0243】 接著使用來自融合瘤及B細胞培養物之上清液篩選可在基於ELISA之受體-配位體結合分析中阻斷TNF- α 與可溶性TNFR2-His (Sino Biological ; 10417-H08H)之結合的抗體。在所鑑別出之460種抗體中，173種展示大於75%最大結合之TNF- α 與TNFR2結合之抑制。

【0244】 選擇110種抗體進行至人類IgG嵌合階段。在來自B細胞選殖之110種抗體中，28個純系未能擴增。82個剩餘純系之重鏈及輕鏈經擴增且直接選殖至人類IgG1主鏈上。82種嵌合抗體經表現，且上清液針對與基於細胞之TNFR2之結合測試為陽性，且定序。對通過初始篩選條件之自融合瘤鑑別的所有10種抗體進行嵌合、定序且繼續研究。

【0245】 採用序列分析(獨特性及有限潛在發展負擔(development liability)，諸如糖基化、去胺基作用等及CDR3長度)自B細胞培養物中選擇25種抗體以進行進一步研究。所有10個融合瘤純系均獨立於序列分析而繼續研究。來自融合瘤之兩組純系具有如概述表(表E1)中藉由星號或井號所指示一致之序列(8G11.5=37D1.4及28B7.3=37H4.1)。為了表現重組嵌合抗體，將重鏈(H)及輕鏈(L)質體共轉染至293細胞中且在7至10天之後收集上清液。抗體經由蛋白A管柱純化且針對PBS透析。

【0246】 人類嵌合抗體之活體外表徵. 針對結合至可溶性及細胞表現之人類TNFR2、可溶性食蟹獼猴及小鼠TNFR2及基於ELISA之TNF- α 阻斷，篩選嵌合抗體。圖3A-3D中之資料集展示第一組抗體，且圖4A-4D中之資料集展示第二組抗體。抗體亦在肽結合ELISA中針對基本抗原決定基分組使用來自 PLAD 或 CRD1 (aa 17-54 ; TCRLREYYDQTAQMCCSKCSPGQHAKVFCTKTSDTVCD)、CRD2 (aa

58-93 ； DSTYTQLWNWVPECLSCGSRCSSDQVETQACTREQN) 、
CRD3 (aa 106-133 ； LSKQEGCRLCAPLRKCRPGFGVARPGTE 及 aa
114-133 ； LCAPLRKCRPGFGVARPGTE)及CRD4 (肽5 ； aa 146-174 ； 及
TFSNTTSSTDICRPHQICNVVAIPGNAS)域(參見下表E1中之資料概述)
的肽進行篩選。

純系	EC50 (nM) hTNFR2 (可溶 性)	EC50 (nM) hTNFR2 (細胞)	hTNFR2 細胞結 合等級	EC50 (nM) 食蟹獼猴 TNFR2	IC50 (nM) TNFα 阻斷	TNFα 阻斷 等級	潛在 肽組	小鼠交叉 反應性
4	0.094	0.147	10	0.099	2.743	4	ND	N
6	0.147	0.277	17	0.104	5.634	18	PLAD	N
9	0.144	0.147	11	0.151	2.783	5	ND	N
23.71	0.206	0.260	16	0.243	5.41	16	3/4	N
24	0.098	0.100	6	0.093	3.156	9	2/3	N
25.71	0.147	0.091	4	0.197	2.98	7	3	N
37	0.126	0.100	7	0.148	3.253	10	ND	N
42	0.242	0.091	5	0.184	11.17	21	ND	N
57	0.067	0.073	1	0.057	0.7407	1	2/3	N
75	0.1927	0.1261	9	0.2154	4.247	13	3/4	N
81	7.387	9.443	24	4.036	無	-	PLAD	N
82	0.238	0.172	13	0.192	3.542	11	3	N
92	0.131	0.086	2	0.191	3.056	8	3	N
102	0.2068	0.09014	3	0.3268	100	25	ND	N
107	0.325	0.485	19	0.315	2.221	2	ND	N
108	0.256	0.180	15	0.327	4.555	15	4	N
127	0.3134	0.1097	8	60.04	6.616	20	ND	N
7H2.5	0.067	ND	ND	0.1774	5.542	17	3	N
8G10.7	0.2431	ND	ND	0.2686	無	-	ND	N
8G11.5*	0.157	ND	ND	0.09275	24.57	23	ND	N
9B11.2	0.193	ND	ND	0.1382	弱	-	ND	N
11D7.1	0.1398	0.17	12	0.03963	6.095	19	3	N
11G12.1	0.2612	ND	ND	0.1908	弱	-	ND	N

28B7.3[#]	0.1486	0.321	18	0.07626	2.97	7	3	N
37D1.4 [*]	0.1559	ND	ND	0.08096	27.79	24	ND	N
37H4.1 [#]	0.1839	ND	ND	0.1947	2.923	6	3	N
55F6.1	0.1238	1.32	22	0.08616	4.353	14	ND	N
24-2	0.0981	ND	ND	0.07422	無	-	5	N
25-10	0.08616	0.513	20	0.02353	增強	-	5	Y
24-25	0.2101	ND	ND	0.1893	增強	-	5	Y
24-62	0.1374	ND	ND	0.09579	增強	-	5	Y
24-97	0.06322	ND	ND	0.08597	無	-	5	Y
24-124	0.1372	0.179	14	0.08818	2.537	3	5	N
25-31	0.07043	3.145	23	0.03804	4.129	12	5	N
25-103	0.04426	0.946	21	0.0003477	增強	-	5	Y

【0247】 基於結合親和力、食蟹獼猴交叉反應性、阻斷能力及捕捉一系列抗原決定基組之能力，選擇35種抗體中之十五種(表E1中以粗體突出顯示)以進行人類化。在15個人類化純系中，藉由ELISA，三個純系不阻斷TNF- α 結合但結合至肽五且假設藉由阻斷TNFR2三聚作用阻斷細胞表面上之TNF- α 。不選擇具有一致序列及不強力結合食蟹獼猴或人類TNFR2或阻斷TNF- α 結合之純系。

【0248】 對人類IgG₁構架使用專屬突變譜系引導(MLG)技術對抗體進行人類化。15種抗體中之一者在ELISA時失去與抗原之結合且不可恢復。藉由ELISA及FACS針對可溶性人類TNFR1及TNFR2結合、基於細胞之TNFR2結合、食蟹獼猴TNFR2結合及TNF- α 阻斷篩選其他14種抗體(參見圖5-8)。藉由基於細胞之ELISA，在嵌合階段結合肽5且不阻斷TNF- α 之抗體不阻斷TNF- α 結合，且因此不選擇。使用Promega ADCC Jurkat NFAT報導子套組針對過度表現TNFR2之CHO細胞株之ADCC測試保持強力基於細胞之TNFR2結合的抗體(圖9A-9B)。人類化候選物之特徵展示於下表E2中。五個主要候選物(以粗體突出顯示)符合所要指標。

表E2								
純系	EC50 (nM) hTNFR2 (可溶性)	EC50 (nM) hTNFR2 (細胞)	KD (nM) hTNFR2 (OE細胞)	EC50 (nM) 食蟹獼猴 TNFR2	IC50 (nM) TNFα阻斷 (可溶性)	IC50 (nM) TNFα阻斷 (細胞)	ADCC	人類 TNFR1 交叉反應性
108	0.105	0.31	0.0994	0.046	1.333	0.198	+++	
25-71	0.159	0.242	0.12	0.123	1.964	0.149	+++	
11D7.1	0.091	0.239	0.2013	0.054	2.955	0.3225	++	+
28B7.3	0.24	0.28	0.1298	0.211	2.465	0.3788	+	
24-2	0.149	0.377	0.2449	0.131	3.517	0.447	+	
55F6.1	0.131	0.672	0.539	0.109	3.81	0.566		
24-124	0.098	0.408	0.2906	0.058	2.295	0.5669	++	
9	0.051	0.587	0.3868	0.046	0.465	7.02		
4	0.111	1.129		0.34	3.572	無		
25-10	0.053	1.38	1.053	0.113	無	無	+	
25-31	0.72	12.08	12.08	1.858	無	無	+	+
25-103	0.097	0.57	0.468	0.107	無	無	+++	
24	0.142	1.986	1.496	0.091	弱	無		
37	0.072	109.1	n/a	0.056	無	ND		
92	-	-	-		ND	ND		

【0249】 選擇主要候選物及備份。完成對過度表現細胞株之ADCC分析以及TNFR家族成員特異性、細胞介素釋放分析及可發展性分析以幫助選擇繼續至CLD之2個主要候選物。下表E3展示人類化分析百分比。

表E3				
人類化主要候選物	HC生殖系構架	與IMGT構架之HC一致性%	LC生殖系構架	與IMGT構架之LC一致性%
h600_23_28B7	VH3-66 5//87	94.3	VKO2 4/87	95.4
h600_25_108	VH3-66 4//87	95.4	VKO2 3/87	96.5
h600_25_71	VH3-66 5//87	94.3	VKL5 3/87	96.5
h600_24_2	VH3-66 4//87	95.4	VKO2 2/87	97.7
h600_24_124	VH3-66 6//87	93.1	VKO2 2/87	97.7

【0250】

實例2

純系h600-25-71及h600-25-108之結合及活性特徵

測試人類化純系h600-25-71及h600-25-108之結合及活性特徵。為測試與TNFR家族成員之結合，在ELISA盤上在4°C下以1 µg/mL塗佈目標蛋白質隔夜。洗滌盤，阻斷且在室溫下以指示濃度添加抗體1小時。以約1 µg/mL使用各蛋白質之陽性對照抗體。洗滌抗體且用抗人類IgG HRP偵測1小時。使用TMB受質發展分析10分鐘。對於細胞結合，自白血球層純化之人類CD4⁺ T細胞在平底盤中與抗CD3/CD28一起培養24小時。收集細胞且染色以測試存活率，CD4、CD25及FOXP3。使用抗人類IgG APC偵測測試抗體染色。在CD4⁺CD25^{hi}FOXP3⁺調節T細胞上評價測試抗體之結合滴定且標繪為結合百分比。

【0251】 圖10A-10F中之結果展示25-71及25-108以高親和力結合至TNFR2，包括人類TNFR2蛋白(10C)、食蟹獼猴TNFR2蛋白(10D)、細胞表現之人類TNFR2 (10E)及活化之人類T_{reg} (10F)。圖11A-11E中之結果展示25-71及25-108對TNFR2具有特異性，且不結合至TNFR1、HVEM、CD40、DR6或OPG。IgG同型對照組以三角形展示且陽性對照組以星號展示。

【0252】 為測試抗體經由抗體依賴性細胞毒性(ADCC)對抗表現TNFR2之細胞之作用，如上文所描述進行ADCC分析。如圖12A-12B中所示，25-71及25-108針對表現TNFR2之細胞，包括腫瘤細胞(12B)誘導ADCC。

【0253】 為測試抗體對T_{reg}之作用，由白血球去除室分離PBMC。用0.1 µg/mL抗CD3 (純系：OKT3)刺激2×10⁵個PBMC且在37°C下在96孔

平底盤中用抗TNFR2抗體在潮濕的5% CO₂培育箱中處理16至24小時。在完全RPMI (10%熱不活化FBS、1×青黴素-鏈黴素、1 mM丙酮酸鈉、1×MEM非必需胺基酸、50 mM β-巰基乙醇)中培養細胞。收集細胞且藉由流式細胞量測術將CD4 Treg鑑別為CD4⁺ CD25^{hi} FoxP3⁺。如圖13A-13B中所展示，25-71及25-108自人類PBMC耗乏T_{reg}。兩個圖展示5個供體之平均值，其中各條件一式兩份地進行。耗乏%=100×(無耗乏*-實驗值)/(無耗乏)，其中無耗乏係指僅用抗CD3刺激之PBMC。

【0254】 為測試抗體對表現TNFR2之腫瘤細胞之巨噬細胞介導之抗體依賴性細胞吞噬作用(ADCP)之作用(參見圖14A)，藉由在具有5% CO₂之37°C培育箱中培養人類CD14⁺單核球與10 μg/mL M-CSF 6天來產生巨噬細胞。所得巨噬細胞以及過度表現TNFR2之CHO細胞(目標)分別用CellTrace CFSE及Violet標記。將目標細胞與抗TNFR2抗體或同型對照物一起在冰上培育30分鐘。在具有低人類IgG血清之RPMI中，以100,000個巨噬細胞與50,000個目標細胞之比率共培養經標記之細胞3小時。使用Cytoflex LX流式細胞儀分析細胞。如圖14B中所示，25-71及25-108誘導TNFR2⁺細胞之巨噬細胞介導之ADCP。吞噬百分比如下計算：((雙陽性細胞%)/(目標細胞總%)×100)。

【0255】 為測試抗體對骨髓來源之抑制細胞(MDSC)抑制CD8 T細胞之作用，MDSC藉由將人類PBMC與786-O腫瘤細胞株共培養7天而產生。使用微珠粒(Miltenyi)藉由正選擇來分離CD33⁺ MDSC。自體CD8 T細胞用cell trace violet標記且與MDSC以4:1比率在CD3/CD28刺激下共培養3天。3天後，細胞用存活率染料標記且CD8 T細胞增殖使用紫色染料稀釋液來量測。參見圖15A中之實驗概述。

【0256】 如圖15B-15C中所示，25-71及25-108顯著降低CD8 T細胞之MDSC抑制。抑制百分比如下計算： $[單獨T細胞-(T+MDSC)]/單獨T \times 100$ 。資料標繪為平均值 $\pm$ SEM。IgG1同型係使用黑色條標繪，25-71係以灰色條標繪且25-108係以空心條標繪。使用ANOVA產生統計資料，且 $* = P < 0.01$ 且 $** = P < 0.001$ 。

【0257】 為進一步測試抗體對調節T細胞之作用，藉由使用磁性珠粒(Miltenyi)進行負選擇自來源於健康人類白血球層之PBMC分離出CD4 T細胞。根據製造商方案(Miltenyi)使用CD25磁性珠粒耗乏CD25+ T_{reg}，且冷凍保存所得CD4細胞(T反應細胞)直至分析建立。根據製造商方案分離來自自體供體之T_{reg}，且使用Treg擴展珠粒(DynaBeads)及100 nM雷帕黴素(rapamycin)擴增15天。在分析建立前一天，將T反應細胞解凍且靜置隔夜。第二天，T反應細胞用Cell Trace Violet標記且以指示比率在具有10 µg/mL 25-71或同型對照物的圓底盤中添加至T_{reg}中。添加T_{reg}檢驗珠粒(Miltenyi)且培育分析物5天。在第5天收穫細胞，用存活率染料染色，且在MACSQuant分析儀上分析。T細胞抑制百分比計算為(僅刺激之T反應細胞之增殖-測試值之增殖)/(僅刺激之T反應細胞)。對至少四個供體進行實驗。如圖18A-18E中所示，純系25-71逆轉效應T細胞之T_{reg}抑制。

【0258】 來自前述實驗之結合親和力(KD)及EC₅₀值概述於以下表E4中。

表E4		
	抗體25-71	抗體25-108
初級細胞親和力(KD)	47 pM	50 pM
ADCC EC ₅₀ (報導細胞株)	1.14 nM	1.135 nM
ADCP EC ₅₀	0.71 nM	0.92 nM

【0259】 為了測試小鼠中抗體之作用，用Colo205腫瘤細胞皮下注

射雌性裸小鼠。在100 mm³之腫瘤體積下，如圖19A中所指示處理小鼠。相對於對照組，在抗體25-71之情況下可見顯著抗腫瘤作用(48% TGI) (參見圖19B)。相對於對照組，在處理組中未見到體重變化(參見圖19C)。

【0260】

實例3

純系25-71之抗原決定基位點之鑑別

進行實驗以高解析度確定TNFR2/25-71複合物之抗原決定基。

【0261】 首先，對單獨TNFR2及單獨純系25-71之樣品進行高質量MALDI分析以檢驗完整性及聚集水準。使用配備有HM4相互作用模組(CovalX)之Autoflex II MALDI ToF質譜儀(Bruker)進行量測，該模組含有經設計以最佳化偵測使奈米莫耳靈敏度高達2 Mda之偵測系統。用蒸餾水溶解TNFR2樣品粉末以達到1 mg/ml之濃度，且用移液管吸移20 µl TNFR2及純系25-71之各蛋白質樣品以製備最終體積10 µl之8個稀釋液。隨後，將1 µl各稀釋液與1 µl由再結晶芥子酸基質(10 mg/ml)在乙腈/水(1:1，v/v)、TFA 0.1%中構成之基質(K200 MALDI套組)混合。混合之後，將1 µl各樣品點樣於MALDI盤(SCOUT 384)上。在室溫下結晶之後，將盤引入MALDI質譜儀中且立即在高質量MALDI模式下分析。

【0262】 交聯實驗. 交聯實驗允許藉由高質量MALDI質譜分析直接分析非共價相互作用。藉由混合含有非共價相互作用之蛋白質樣品與交聯混合物(Bich等人，Anal. Chem. 82 (1), 第172-179頁, 2010)，有可能以高靈敏度特異性偵測非共價複合物。所產生之共價結合允許相互作用物種經受住樣品製備過程及MALDI電離。高質量偵測系統允許表徵高質量範圍內之相互作用。

【0263】 使用K200 MALDI MS分析套組(CovalX)對針對對照實驗製備之各混合物(剩餘9 μ l)進行交聯。將9 μ l混合物(1至1/128)與1 μ l K200穩定試劑(2 mg/ml)混合且在室溫下培育。在培育時間(180分鐘)之後，製備樣品以進行MALDI分析，如對照實驗一樣。在結晶之後立即使用具有標準氦雷射之HM4相互作用模組(CovalX)及聚焦在0至1500 kDa之不同質量範圍上藉由高質量MALDI分析來分析樣品。

【0264】 結果. 高質量MALDI質譜分析及化學交聯分析未偵測到純系25-71之任何非共價聚集體或TNFR2之多聚體。

【0265】 接著使用配備有HM4相互作用模組(CovalX)之Autoflex II MALDI ToF質譜儀(Bruker)表徵TNFR2/25-71之複合物。製備各別濃度為1.25 μ M/0.5 μ M之TNFR2/25-71之10 μ l混合物。將1 μ l混合物與1 μ l由再結晶芥子酸基質(10 mg/ml)於乙腈/水(1:1, v/v)、TFA 0.1%中構成之基質(K200 MALDI套組)混合。混合之後，將1 μ l各樣品點樣於MALDI盤(SCOUT 384)上。在室溫下結晶之後，將盤引入MALDI質譜儀中且立即分析。

【0266】 交聯實驗. 使用K200 MALDI MS分析套組(CovalX)對針對對照實驗製備之混合物(剩餘9 μ l)進行交聯。將9 μ l混合物與1 μ l K200穩定試劑(2 mg/ml)混合且在室溫下培育。在培育時間(180分鐘)之後，製備樣品以進行MALDI分析，如對照實驗一樣。在結晶之後立即藉由高質量MALDI分析來分析樣品。

【0267】 已使用具有標準氦雷射之HM4相互作用模組(CovalX)及聚焦在0至1500 kDa之不同質量範圍上進行MALDI ToF MS分析。

【0268】 結果. 對於對照實驗，以 $MH^+=37.179$ kDa 及

MH+=147.708 kDa偵測TNFR2及純系25-71。交聯後，以MH+=189.401 kDa及MH+=228.341 kDa偵測兩個額外峰值。使用Complex Tracker軟體重疊對照及交聯光譜，其以MH+=186.113 kDa及MH+=224.384 kDa偵測兩個非共價蛋白質複合物。

【0269】對於抗原決定基測定，首先使TNFR2經受胰蛋白酶、胰凝乳蛋白酶、Asp-N、彈性蛋白酶及嗜熱菌蛋白酶蛋白分解，接著進行nLC-LTQ-Orbitrap MS/MS分析。肽之組合定位證實TNFR2序列之約94.57%之覆蓋率(資料未示出)。

【0270】為以高解析度確定TNFR2/25-71複合物之抗原決定基，將複合物與氙化交聯連接子一起培育且藉由胰蛋白酶、胰凝乳蛋白酶、Asp-N、彈性蛋白酶及嗜熱菌蛋白酶進行多酶裂解。在交聯肽富集之後，藉由高解析度質譜分析(nLC-LTQ-Orbitrap MS)分析樣品且使用XQuest及Stavrox軟體分析所產生之資料。

【0271】還原烷基化. 在室溫下將20 μ L TNFR2/純系25-71混合物與2 μ L DSS d0/d12 (2 mg/mL ; DMF)混合180分鐘培育時間。在培育之後，藉由在室溫下1小時培育時間之前添加1 μ L碳酸氫銨(20 mM最終濃度)來終止反應。隨後，在H₂O 8 M脲懸浮液(20 μ L)之前使用真空離心蒸發濃縮器乾燥溶液。在混合之後，將2 μ l DTT (500 mM)添加至溶液中。隨後在37°C下培育混合物1小時。培育之後，在暗室中，在室溫下1小時培育時間之前，添加2 μ l碘乙醯胺(1 M)。在培育之後，添加80 μ l蛋白分解緩衝劑。胰蛋白酶緩衝劑含有50 mM Ambic pH 8.5、5%乙腈，胰凝乳蛋白酶緩衝劑含有Tris HCl 100 mM、CaCl₂ 10 mM pH 7.8，ASP-N緩衝劑含有磷酸鹽緩衝劑50MM pH 7.8，彈性蛋白酶緩衝劑含有Tris HCl 50

mM pH 8.0，且嗜熱菌蛋白酶緩衝劑含有Tris HCl 50 mM、CaCl₂ 0.5 mM pH 9.0。

【0272】對於胰蛋白酶蛋白分解，將100 µl還原/烷基化TNFR2/25-71混合物以比率1/100與0.5 µl之胰蛋白酶(Promega)混合，且蛋白分解混合物在37°C下培育隔夜。對於胰凝乳蛋白酶蛋白分解，將100 µl還原/烷基化TNFR2/25-71混合物以比率1/200與0.25 µl之胰凝乳蛋白酶(Promega)混合，且蛋白分解混合物在25°C下培育隔夜。對於ASP-N蛋白分解，將100 µl還原/烷基化TNFR2/25-71混合物以比率1/200與0.25 µl之ASP-N (Promega)混合，且蛋白分解混合物在37°C下培育隔夜。對於彈性蛋白酶蛋白分解，將100 µl還原/烷基化TNFR2/25-71混合物以比率1/100與0.5 µl之彈性蛋白酶(Promega)混合，且蛋白分解混合物在37°C下培育隔夜。對於嗜熱菌蛋白酶蛋白分解，將100 µl還原/烷基化TNFR2/25-71混合物以比率1/50與1 µl之嗜熱菌蛋白酶(Promega)混合，且蛋白分解混合物在70°C下培育隔夜。消化之後，添加最終甲酸1%至溶液中。使用Xquest 2.0版及Stavrox 3.6軟體分析交聯肽。

【0273】結果. 在TNFR2/25-71複合物與氘化d0d12之胰蛋白酶、胰凝乳蛋白酶、ASP-N、彈性蛋白酶及嗜熱菌蛋白酶蛋白分解之後，nLC-orbitrap MS/MS分析偵測到TNFR2與純系25-71之間的12個交聯肽。使用化學交聯、高質量MALDI質譜分析及nLC-Orbitrap質譜分析，表徵TNFR2與抗體25-71之間的分子界面。此分析之結果說明於圖16及圖17A-17J中，其指示TNFR2/25-71相互作用包括全長人類TNFR2之以下殘基；R43、Y45、T49、S55、K56、T73及S77；或成熟人類TNFR2之以下殘基；R21、Y23、T27、S33、K34、T51及S55。

【序列表】

<110> 美商埃派斯進有限公司(Apexigen, Inc.)

<120> 抗TNFR2抗體及使用方法

<140> TW109131578

<141> 2020-09-14

<150> US 62/901,364

<151> 2019-09-17

<150> US 62/985,509

<151> 2020-03-05

<150> US 63/047,824

<151> 2020-07-02

<150> US 63/058,016

<151> 2020-07-29

<160> 329

<170> Patent In版本3.5

<210> 1

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 在實驗室中製造-重鏈CDR1

<400> 1

Ser Tyr Thr Met Gly
1 5

<210> 2

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 在實驗室中製造-重鏈CDR2

<400> 2

Phe Ile Ser Ser Ser Gly His Thr Tyr Tyr Ala Asn Trp Ala Lys Gly
1 5 10 15

<210> 3
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-重鏈CDR3

<400> 3

Glu Gly Gly Tyr Gly Gly Tyr Asp Tyr Thr Gly Ile Phe Asn Leu
1 5 10 15

<210> 4
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-輕鏈CDR1

<400> 4

Gln Ala Thr Glu Ser Ile Ser Ser Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 5
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-輕鏈CDR2

<400> 5

Gly Ala Ser Thr Leu Glu Ser
1 5

<210> 6
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-輕鏈CDR3

<400> 6

Gln Gln Gly Tyr Ile Tyr Thr Asn Val Asp Asn Thr
1 5 10

<210> 7
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-重鏈CDR1

<400> 7

Ser Tyr Thr Met Gly
1 5

<210> 8
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-重鏈CDR2

<400> 8

Phe Ile Ser Ser Ser Gly His Thr Tyr Tyr Ala Asn Trp Ala Lys Gly
1 5 10 15

<210> 9
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-重鏈CDR3

<400> 9

Asp Gly Gly Tyr Gly Gly Tyr Asp Tyr Thr Gly Ile Phe Asn Leu
1 5 10 15

<210> 10
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-輕鏈CDR1

<400> 10

Gln Ala Thr Glu Ser Ile Ser Ser Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 11
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-輕鏈CDR2

<400> 11

Gly Ala Ser Thr Leu Glu Ser
1 5

<210> 12
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-輕鏈CDR3

<400> 12

Gln Gln Gly Tyr Ile Tyr Thr Asn Val Asp Asn Thr
1 5 10

<210> 13
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 在實驗室中製造-重鏈CDR1

<400> 13

Ser Tyr Gly Val Asn
1 5

<210> 14

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 在實驗室中製造-重鏈CDR2

<400> 14

Gly Ile Asn Thr Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asn Trp Ala Lys Gly
1 5 10 15

<210> 15

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 在實驗室中製造-重鏈CDR3

<400> 15

Thr Ser Gly Asn Asn Val Tyr Asn Tyr Phe Thr Leu
1 5 10

<210> 16

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 在實驗室中製造-輕鏈CDR1

<400> 16

Gln Ala Ser Gln Ser Ile Pro Ser Leu Leu Ala
1 5 10

<210> 17
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-輕鏈CDR2

<400> 17

Ala Pro Ser Thr Leu Ala Ser
1 5

<210> 18
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-輕鏈CDR3

<400> 18

Gln Ser Tyr Tyr Tyr Gly Asp Asn Thr Tyr Asn Asn Ile
1 5 10

<210> 19
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-重鏈CDR1

<400> 19

Thr Tyr Asp Ile Asn
1 5

<210> 20
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-重鏈CDR2

<400> 20

Ile Ile Tyr Thr Gly Gly Ile Thr Asn Phe Ala Asn Trp Ala Lys Gly
1 5 10 15

<210> 21

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 在實驗室中製造-重鏈CDR3

<400> 21

Gly Gly Tyr Asp Ser Glu Gly Tyr Val Tyr Pro Asp Ala Phe Asp Pro
1 5 10 15

<210> 22

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 在實驗室中製造-輕鏈CDR1

<400> 22

Gln Ala Ser Glu Ser Ile Ser Asn Leu Leu Ala
1 5 10

<210> 23

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 在實驗室中製造-輕鏈CDR2

<400> 23

Arg Ala Ser Ile Leu Thr Ser
1 5

<210> 24

<211> 12

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-輕鏈CDR3

<400> 24

Gln His Gly Tyr Thr Gly Thr Asn Val Gln Asn Val
1 5 10

<210> 25
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-重鏈CDR1

<400> 25

Asn Tyr Ala Met Gly
1 5

<210> 26
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-重鏈CDR2

<400> 26

Ser Arg Arg Thr Asp Gly Ile Thr Tyr Tyr Ala Asn Trp Ala Glu Gly
1 5 10 15

<210> 27
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-重鏈CDR3

<400> 27

Asp Val Gly Gly Glu Gly Gly Trp Tyr Phe Asn Leu
1 5 10

<210> 28
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-輕鏈CDR1

<400> 28

Gln Ala Ser Gln Ser Ile Asn Ile Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 29
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-輕鏈CDR2

<400> 29

Asp Ala Ser Lys Leu Ala Ser
1 5

<210> 30
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-輕鏈CDR3

<400> 30

Gln Gln Gly Ile Asn Asn Ile Gly
1 5

<210> 31
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-重鏈CDR1

<400> 31

Asn Tyr Ala Met Gly
1 5

<210> 32
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-重鏈CDR2

<400> 32

Ser Arg Arg Thr Asp Gly Ile Thr Tyr Tyr Ala Asn Trp Ala Glu Gly
1 5 10 15

<210> 33
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-重鏈CDR3

<400> 33

Asp Val Gly Gly Asp Gly Gly Trp Tyr Phe Asn Leu
1 5 10

<210> 34
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-輕鏈CDR1

<400> 34

Gln Ala Ser Gln Ser Ile Asn Ile Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 35
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-輕鏈CDR2

<400> 35

Asp Ala Ser Lys Leu Ala Ser
1 5

<210> 36
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-輕鏈CDR3

<400> 36

Gln Gln Gly Ile Asn Asn Ile Gly
1 5

<210> 37
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-重鏈CDR1

<400> 37

Ser Tyr Ala Met Gly
1 5

<210> 38
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 在實驗室中製造-重鏈CDR2

<400> 38

Asp Ile Ser Thr Ser Gly Asn Ala Tyr Tyr Ala Thr Trp Val Lys Gly
1 5 10 15

<210> 39

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 在實驗室中製造-重鏈CDR3

<400> 39

Ala Asp Tyr Gly Gly Glu Thr Tyr Ala Phe Asp Pro
1 5 10

<210> 40

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 在實驗室中製造-輕鏈CDR1

<400> 40

Gln Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 41

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 在實驗室中製造-輕鏈CDR2

<400> 41

Ser Ala Ser Thr Leu Ala Ser
1 5

<210> 42
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-輕鏈CDR3

<400> 42

Gln Gln Gly Tyr Ser Asp Ser Asn Ile Asp Asn Val
1 5 10

<210> 43
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-重鏈CDR1

<400> 43

Ser His His Met Ile
1 5

<210> 44
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-重鏈CDR2

<400> 44

Ile Ile Asp Ala Gly Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 45
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-重鏈CDR3

<400> 45

Gly Gly Leu Thr Glu Ser Leu Gly Thr Tyr Phe Asp Leu
1 5 10

<210> 46
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-輕鏈CDR1

<400> 46

Gln Ala Ser Glu Ser Ile Asp Ser Gly Leu Ala
1 5 10

<210> 47
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-輕鏈CDR2

<400> 47

Asp Ser Ser Thr Leu Ala Ser
1 5

<210> 48
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-輕鏈CDR3

<400> 48

Gln Ser Asn Tyr Asp Thr Gly Ser Ser Val Tyr Asp Trp Gly Ser
1 5 10 15

<210> 49
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-重鏈CDR1

<400> 49

Asp Tyr Phe Met Thr
1 5

<210> 50
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-重鏈CDR2

<400> 50

Ile Ile Asn Thr Gly Gly Asp Ser Tyr Tyr Ala Thr Trp Ala Lys Gly
1 5 10 15

<210> 51
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-重鏈CDR3

<400> 51

Asp Thr Gly Tyr Gly Gly Tyr Asp Tyr Ala Gly Ser Phe Asp Pro
1 5 10 15

<210> 52
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 在實驗室中製造-輕鏈CDR1

<400> 52

Gln Ala Ser Glu Asn Ile Asn Ser Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 53

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 在實驗室中製造-輕鏈CDR2

<400> 53

Glu Ala Ser Lys Leu Ala Ser
1 5

<210> 54

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 在實驗室中製造-輕鏈CDR3

<400> 54

Gln Gln Gly Tyr Ile Tyr Ile Asp Val Gly Asn Ile
1 5 10

<210> 55

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 在實驗室中製造-重鏈CDR1

<400> 55

Val Ser Tyr Trp Ile Cys
1 5

<210> 56
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-重鏈CDR2

<400> 56

Cys Thr Asp Gly Gly Asp Gly Ser Ser Tyr Tyr Ala Ser Trp Val Asn
1 5 10 15

Gly

<210> 57
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-重鏈CDR3

<400> 57

Asp Arg Ser Asp Val Phe Asn Leu
1 5

<210> 58
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-輕鏈CDR1

<400> 58

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

<210> 59
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-輕鏈CDR2

<400> 59

Arg Ala Ser Thr Leu Ala Ser
1 5

<210> 60
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-輕鏈CDR3

<400> 60

Gln Ser Phe Tyr Val Thr Ile Ser Ala Met Val Asp Tyr Pro
1 5 10

<210> 61
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-重鏈CDR1

<400> 61

Arg Tyr Ala Met Ala
1 5

<210> 62
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-重鏈CDR2

<400> 62

Tyr Ile Asp Thr Gly Asp Ser Thr Tyr Tyr Ala Thr Trp Ala Lys Gly
1 5 10 15

<210> 63
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-重鏈CDR3

<400> 63

Val Gly Val Arg Met Tyr Leu
1 5

<210> 64
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-輕鏈CDR1

<400> 64

Gln Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Ser
1 5 10

<210> 65
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-輕鏈CDR2

<400> 65

Arg Ala Ser Thr Leu Glu Ser
1 5

<210> 66
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 在實驗室中製造-輕鏈CDR3

<400> 66

Gln Cys Gly Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ile Gly Ala
1 5 10

<210> 67

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 在實驗室中製造-重鏈CDR1

<400> 67

Ser Tyr Gly Ile Ser
1 5

<210> 68

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 在實驗室中製造-重鏈CDR2

<400> 68

Tyr Ile Tyr Pro Asp Tyr Gly Ser Thr Asp Tyr Ala Thr Trp Val Asn
1 5 10 15

Gly

<210> 69

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 在實驗室中製造-重鏈CDR3

<400> 69

Gly Tyr Ala Ser Ser Ser Gly Tyr Tyr Asp Pro Lys Tyr Phe Gly Leu
1 5 10 15

<210> 70
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-輕鏈CDR1

<400> 70

Arg Ala Ser Glu Asp Ile Glu Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 71
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-輕鏈CDR2

<400> 71

Asp Ala Ser Asp Leu Ala Ser
1 5

<210> 72
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-輕鏈CDR3

<400> 72

Gln His Gly Phe Tyr Thr Ser Arg Ser Asp Ser Val
1 5 10

<210> 73
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-重鏈CDR1

<400> 73

Ser Tyr Asp Met Ser
1 5

<210> 74
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-重鏈CDR2

<400> 74

Tyr Ile Trp Ser Ser Gly Ser Ala Tyr Tyr Ala Thr Trp Ala Glu Gly
1 5 10 15

<210> 75
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-重鏈CDR3

<400> 75

Arg Tyr Val Gly Ser Ser Tyr Asp Thr
1 5

<210> 76
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-輕鏈CDR1

<400> 76

Gln Ser Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn Asn Tyr Leu Ser
1 5 10

<210> 77
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-輕鏈CDR2

<400> 77

Ala Ala Ser Tyr Leu Ala Ser
1 5

<210> 78
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-輕鏈CDR3

<400> 78

Leu Gly Asp Tyr Asp Asn Asp Ile Asp His Ala
1 5 10

<210> 79
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-重鏈CDR1

<400> 79

Ser Tyr Ala Met Gly
1 5

<210> 80
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 在實驗室中製造-重鏈CDR2

<400> 80

Phe Ile Asp Thr Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asn Trp Ala Lys Gly
1 5 10 15

<210> 81

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 在實驗室中製造-重鏈CDR3

<400> 81

Val Gly Ala Arg Met Tyr Leu
1 5

<210> 82

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 在實驗室中製造-輕鏈CDR1

<400> 82

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

<210> 83

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 在實驗室中製造-輕鏈CDR2

<400> 83

Arg Ala Ser Thr Leu Glu Ser
1 5

<210> 84
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-輕鏈CDR3

<400> 84

Gln Cys Ser Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ile Gly Ala
1 5 10

<210> 85
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-重鏈CDR1

<400> 85

Arg Tyr Tyr Met Ser
1 5

<210> 86
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-重鏈CDR2

<400> 86

Tyr Ile Asp Pro Ile Phe Gly Asn Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Val Asn
1 5 10 15

Gly

<210> 87
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-重鏈CDR3

<400> 87

Asp Gly Asp Ala Gly Tyr Asp Gly Tyr Gly Tyr Gly Thr Asp Leu
1 5 10 15

<210> 88
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-輕鏈CDR1

<400> 88

Gln Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Gly Leu Ala
1 5 10

<210> 89
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-輕鏈CDR2

<400> 89

Ser Ala Phe Thr Leu Ala Ser
1 5

<210> 90
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-輕鏈CDR3

<400> 90

Gln Thr Tyr Tyr Tyr Gly Ser Val Thr Tyr Phe Asn Ala
1 5 10

<210> 91
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-重鏈CDR1

<400> 91

Ser His Tyr Met Ile
1 5

<210> 92
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-重鏈CDR2

<400> 92

Ile Ile Thr Ser Ser Asp Tyr Ile Tyr Tyr Ala Arg Trp Ala Lys Gly
1 5 10 15

Arg

<210> 93
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-重鏈CDR3

<400> 93

Tyr Asn Tyr Asp Asp Asp Gly Glu Leu Phe Asn Leu
1 5 10

<210> 94
<211> 13

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-輕鏈CDR1

<400> 94

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

<210> 95
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-輕鏈CDR2

<400> 95

Leu Ala Ser Lys Leu Ala Ser
1 5

<210> 96
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-輕鏈CDR3

<400> 96

Leu Gly Gly Tyr Asp Asp Asp Ala Asp Asn Thr
1 5 10

<210> 97
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-重鏈CDR1

<400> 97

Asn Asn Tyr Tyr Met Cys
1 5

<210> 98
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-重鏈CDR2

<400> 98

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

Lys Gly

<210> 99
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-重鏈CDR3

<400> 99

Asp Arg Tyr Asp Asp Tyr Gly Asp Tyr Phe Asn Leu
1 5 10

<210> 100
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-輕鏈CDR1

<400> 100

Gln Ala Ser Gln Ser Ile Tyr Asn Tyr Leu Ser
1 5 10

<210> 101
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-輕鏈CDR2

<400> 101

Tyr Ala Ser Thr Leu Ala Ser
1 5

<210> 102
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-輕鏈CDR3

<400> 102

Gln Ser Asn Ser Gly Val Asn Gly Asn Arg Tyr Gly Asn Ala
1 5 10

<210> 103
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-人類化重鏈序列

<400> 103

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ile Asp Leu Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Gly Phe Ile Ser Ser Ser Gly His Thr Tyr Tyr Ala Asn Trp Ala Lys
50 55 60

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

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

Arg Glu Gly Gly Tyr Gly Gly Tyr Asp Tyr Thr Gly Ile Phe Asn Leu
100 105 110

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

<210> 104
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-人類化輕鏈序列

<400> 104

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Thr Glu Ser Ile Ser Ser Trp
20 25 30

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

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

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

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

Val Asp Asn Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 105
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-人類化重鏈序列

<400> 105

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ile Asp Leu Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Gly Phe Ile Ser Ser Ser Gly His Thr Tyr Tyr Ala Asn Trp Ala Lys
50 55 60

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

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

Arg Asp Gly Gly Tyr Gly Gly Tyr Asp Tyr Thr Gly Ile Phe Asn Leu
100 105 110

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

<210> 106
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-人類化輕鏈序列

<400> 106

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Thr Glu Ser Ile Ser Ser Trp
20 25 30

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

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

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

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

Val Asp Asn Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 107
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-人類化重鏈序列

<400> 107

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Leu Asn Ser Tyr
20 25 30

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

Gly Gly Ile Asn Thr Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asn Trp Ala Lys
50 55 60

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

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

Arg Thr Ser Gly Asn Asn Val Tyr Asn Tyr Phe Thr Leu Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 108
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-人類化輕鏈序列

<400> 108

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 Gln Ala Ser Gln Ser Ile Pro Ser Leu
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Tyr Tyr Gly Asp Asn
85 90 95

Thr Tyr Asn Asn Ile Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 109
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-人類化重鏈序列

<400> 109

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Tyr
20 25 30

Asp Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly Ile Ile Tyr Thr Gly Gly Ile Thr Asn Phe Ala Asn Trp Ala Lys
50 55 60

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

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

Arg Gly Gly Tyr Asp Ser Glu Gly Tyr Val Tyr Pro Asp Ala Phe Asp
100 105 110

Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 110
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-人類化輕鏈序列

<400> 110

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 Gln Ala Ser Glu Ser Ile Ser Asn Leu
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Gly Tyr Thr Gly Thr Asn
85 90 95

Val Gln Asn Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 111
<211> 120

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-人類化重鏈序列

<400> 111

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ile Asp Leu Ser Asn Tyr
20 25 30

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

Gly Ser Arg Arg Thr Asp Gly Ile Thr Tyr Tyr Ala Asn Trp Ala Glu
50 55 60

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

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

Arg Asp Val Gly Gly Glu Gly Gly Trp Tyr Phe Asn Leu Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 112
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-人類化輕鏈序列

<400> 112

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

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

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

Tyr Asp Ala Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

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

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

<210> 113
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-人類化重鏈序列

<400> 113

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ile Asp Leu Ser Asn Tyr
20 25 30

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

Gly Ser Arg Arg Thr Asp Gly Ile Thr Tyr Tyr Ala Asn Trp Ala Glu
50 55 60

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

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

Arg Asp Val Gly Gly Asp Gly Gly Trp Tyr Phe Asn Leu Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 114
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-人類化輕鏈序列

<400> 114

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

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

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

Tyr Asp Ala Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

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

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

<210> 115
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-人類化重鏈序列

<400> 115

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ile Asp Leu Ser Ser Tyr
20 25 30

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

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

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

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

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

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 116
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-人類化輕鏈序列

<400> 116

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 Gln Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Tyr Ser Asp Ser Asn
85 90 95

Ile Asp Asn Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 117
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-人類化重鏈序列

<400> 117

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Leu Ser Ser His
20 25 30

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

Gly Ile Ile Asp Ala Gly Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala
50 55 60

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

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

Ala Arg Gly Gly Leu Thr Glu Ser Leu Gly Thr Tyr Phe Asp Leu Trp
100 105 110

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

<210> 118
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-人類化輕鏈序列

<400> 118

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 Gln Ala Ser Glu Ser Ile Asp Ser Gly
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Ser Asn Tyr Asp Thr Gly Ser
85 90 95

Ser Val Tyr Asp Trp Gly Ser Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 119
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-人類化重鏈序列

<400> 119

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Leu Ser Asp Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Arg Asp Thr Gly Tyr Gly Gly Tyr Asp Tyr Ala Gly Ser Phe Asp Pro
100 105 110

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

<210> 120
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-人類化輕鏈序列

<400> 120

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

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

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

Tyr Glu Ala Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

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

Val Gly Asn Ile Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 121
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-人類化重鏈序列

<400> 121

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Val Ser
20 25 30

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

Val Ala Cys Thr Asp Gly Gly Asp Gly Ser Ser Tyr Tyr Ala Ser Trp
50 55 60

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

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

Cys Ala Arg Asp Arg Ser Asp Val Phe Asn Leu Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 122
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 在實驗室中製造-人類化輕鏈序列

<400> 122

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 Gln Ala Gly Gln Ser Ile Asp Ser Asn
20 25 30

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

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

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

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

Ala Met Val Asp Tyr Pro Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 123

<211> 115

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 在實驗室中製造-人類化重鏈序列

<400> 123

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ile Asp Leu Ser Arg Tyr
20 25 30

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

Gly Tyr Ile Asp Thr Gly Asp Ser Thr Tyr Tyr Ala Thr Trp Ala Lys
50 55 60

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

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

Asn Val Gly Val Arg Met Tyr Leu Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 124
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-人類化輕鏈序列

<400> 124

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 Gln Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Cys Gly Tyr Tyr Gly Gly Ser
85 90 95

Tyr Ile Gly Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 125
<211> 125
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-人類化重鏈序列

<400> 125

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ile Asp Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Ala Ser Gly Tyr Ala Ser Ser Ser Gly Tyr Tyr Asp Pro Lys Tyr Phe
100 105 110

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

<210> 126
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-人類化輕鏈序列

<400> 126

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 Glu Asp Ile Glu Ser Tyr
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Gly Phe Tyr Thr Ser Arg
85 90 95

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

<210> 127
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-人類化重鏈序列

<400> 127

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Gly Tyr Ile Trp Ser Ser Gly Ser Ala Tyr Tyr Ala Thr Trp Ala Glu
50 55 60

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

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

Arg Arg Tyr Val Gly Ser Ser Tyr Asp Thr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 128

<211> 111

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 在實驗室中製造-人類化輕鏈序列

<400> 128

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 Gln Ser Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30

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

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

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

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

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

<210> 129
<211> 115
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-人類化重鏈序列

<400> 129

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ile Asp Leu Ser Ser Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Asn Val Gly Ala Arg Met Tyr Leu Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 130
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-人類化輕鏈序列

<400> 130

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 Gln Ala Ser Gln Ser Ile Ser Asn Leu
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Cys Ser Tyr Tyr Gly Gly Ser
85 90 95

Tyr Ile Gly Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 131
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-人類化重鏈序列

<400> 131

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asp Phe Ser Arg Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Ala Arg Asp Gly Asp Ala Gly Tyr Asp Gly Tyr Gly Tyr Gly Thr Asp
100 105 110

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

<210> 132
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 在實驗室中製造-人類化輕鏈序列

<400> 132

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 Gln Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Gly
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Thr Tyr Tyr Tyr Gly Ser Val
85 90 95

Thr Tyr Phe Asn Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 133

<211> 120

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 在實驗室中製造-人類化重鏈序列

<400> 133

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Leu Asn Ser His
20 25 30

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

Gly Ile Ile Thr Ser Ser Asp Tyr Ile Tyr Tyr Ala Arg Trp Ala Lys
50 55 60

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

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

Arg Tyr Asn Tyr Asp Asp Asp Gly Glu Leu Phe Asn Leu Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 134
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-人類化輕鏈序列

<400> 134

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 Gln Ser Ser Gln Ser Ile Asp Ala Asn
20 25 30

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

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

Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu
65					70					75					80
Gln	Pro	Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Leu	Gly	Gly	Tyr	Asp	Asp
				85					90					95	
Asp	Ala	Asp	Asn	Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys	
			100						105					110	
<210> 135															
<211> 123															
<212> PRT															
<213> 人工序列															
<220>															
<223> 在實驗室中製造-人類化重鏈序列															
<400> 135															
Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly
1				5					10					15	
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Ser	Phe	Thr	Asn	Asn
			20					25					30		
Tyr	Tyr	Met	Cys	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp
		35					40					45			
Val	Gly	Cys	Ile	Tyr	Pro	Ser	Ile	Val	Gly	Pro	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Asn
	50					55					60				
Trp	Ala	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Thr
65					70					75				80	
Leu	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr
				85					90					95	
Tyr	Cys	Val	Arg	Asp	Arg	Tyr	Asp	Asp	Tyr	Gly	Asp	Tyr	Phe	Asn	Leu
			100					105					110		

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

<210> 136
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-人類化輕鏈序列

<400> 136

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 Gln Ala Ser Gln Ser Ile Tyr Asn Tyr
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Ser Asn Ser Gly Val Asn Gly
85 90 95

Asn Arg Tyr Gly Asn Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 137
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-來自兔融合瘤之重鏈序列

I854026

<400> 137

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

Ser Leu Ala Leu Thr Cys Lys Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Val Ser
20 25 30

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

Ile Ala Cys Thr Asp Gly Gly Asp Gly Ser Ser Tyr Tyr Ala Ser Trp
50 55 60

Val Asn Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Ile Ser Ser Thr Thr Val Thr
65 70 75 80

Leu Gln Met Thr Ser Leu Thr Ala Ala Asp Thr Ala Ile Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Arg Ser Asp Val Phe Asn Leu Trp Gly Pro Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 138

<211> 127

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 在實驗室中製造-來自兔融合瘤之重鏈序列

<400> 138

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

Leu Thr Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Phe Asp Leu Asn Ser Tyr Tyr
20 25 30

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

Ala Cys Ile Asp Gly Gly Ser Thr Gly Ser Ala Tyr Tyr Ala Ser Trp
50 55 60

Ala Lys Gly Arg Leu Ser Ile Ser Lys Ala Ser Ser Thr Thr Val Thr
65 70 75 80

Leu Gln Met Thr Ser Leu Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Val Gln Ser Tyr Val Gly Tyr Ala Asn Tyr Gly Tyr Pro Asn
100 105 110

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

<210> 139
<211> 129
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-來自兔融合瘤之重鏈序列

<400> 139

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

Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Asp Leu Ser Ser Phe Tyr
20 25 30

Tyr Met Cys Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Ala Cys Ile Tyr Ala Val Ser Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp
50 55 60

Ala Lys Gly Arg Phe Thr Val Ser Arg Thr Ser Ser Thr Thr Ala Thr
65 70 75 80

Leu Gln Met Thr Ser Leu Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg His Gln Ser Tyr Glu Thr Tyr Gly Tyr Val Gly Val Val Tyr
100 105 110

Ala Thr Tyr Phe Ser Leu Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
115 120 125

Ser

<210> 140
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-來自兔融合瘤之重鏈序列

<400> 140

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

Leu Thr Leu Thr Cys Lys Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Ser Gly His
20 25 30

Asp Met Cys Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Ala Cys Ile Tyr Pro Asp Tyr Asp Ile Thr Asp Tyr Ala Ser Trp Val
50 55 60

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

Leu Gln Met Thr Ser Leu Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Gly Tyr Gly Gly Phe Arg Tyr Gly Phe Asn Leu Trp Gly
100 105 110

Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 141
<211> 125
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-來自兔融合瘤之重鏈序列

<400> 141

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

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Ile Asp Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

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

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

Leu Gln Met Thr Ser Leu Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Ser Gly Tyr Ala Ser Ser Ser Gly Tyr Tyr Asp Pro Lys Tyr Phe
100 105 110

Gly Leu Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 142
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-來自兔融合瘤之重鏈序列

<400> 142

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

Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Ile Asp Leu Ser Arg Tyr Ala
20 25 30

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

Tyr Ile Asp Thr Gly Asp Ser Thr Tyr Tyr Ala Thr Trp Ala Lys Gly
50 55 60

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Thr Ser Thr Thr Val His Leu Lys Ile Ala
65 70 75 80

Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Thr Asn Val Gly
85 90 95

Val Arg Met Tyr Leu Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
100 105 110

<210> 143
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 在實驗室中製造-來自兔融合瘤之重鏈序列

<400> 143

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

Leu Thr Leu Thr Cys Ile Val Ser Gly Ile Asp Leu Ser Arg Tyr Ala
20 25 30

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

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

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

Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Asn Val Gly
85 90 95

Ala Arg Met Tyr Leu Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
100 105 110

<210> 144

<211> 115

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 在實驗室中製造-來自兔融合瘤之重鏈序列

<400> 144

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

Pro Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr
20 25 30

Asp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Tyr Ile Trp Ser Ser Gly Ser Ala Tyr Tyr Ala Thr Trp Ala Glu
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Thr Thr Val Gly Leu Lys Ile
65 70 75 80

Thr Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Arg
85 90 95

Tyr Val Gly Ser Ser Tyr Asp Thr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 145
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-來自兔融合瘤之重鏈序列

<400> 145

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

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

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

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

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

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

Gly Ala Arg Met Tyr Leu Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
100 105 110

Ser

<210> 146
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-來自兔融合瘤之重鏈序列

<400> 146

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

Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Leu Ser Asn Tyr Tyr
20 25 30

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

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

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

Ser Leu Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Glu Pro
85 90 95

Asp Tyr Asp Gly Tyr Ala Gly Tyr Gly Tyr Gly Asp Leu Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 147
<211> 128
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-來自兔融合瘤之重鏈序列

<400> 147

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

Pro Gly Gly Ser Leu Glu Leu Cys Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Leu
20 25 30

Ile Asn Ser His Trp Ile Cys Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
35 40 45

Leu Glu Trp Ile Gly Cys Ile Phe Ala Gly Ser Ala Gly Ser Thr Tyr
50 55 60

Tyr Ala Thr Trp Val Ser Gly Arg Phe Thr Leu Ser Arg Asp Ile Asp
65 70 75 80

Gln Asn Thr Gly Cys Leu Gln Leu Asn Ser Leu Thr Ala Ala Asp Thr
85 90 95

Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Gln Thr Asn Thr Ala Tyr Asp Pro
100 105 110

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

<210> 148
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-來自兔融合瘤之重鏈序列

<400> 148

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

Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Asn Ser Asn Gly
20 25 30

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

Gly Ile Asn Ala Gly Gly Ser Ala Tyr Tyr Ala Asn Trp Ala Lys Gly
50 55 60

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

Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Lys Thr Ser
85 90 95

Gly Ile Asn Val Tyr Asn Tyr Leu Asn Leu Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 149
<211> 131
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-來自兔融合瘤之重鏈序列

<400> 149

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

Ser Leu Thr Leu Thr Cys Lys Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Asn Thr
20 25 30

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

Ile Ala Cys Ile Glu Ala Gly Asp Ser Glu Ser Asn Tyr Tyr Ala Ser
50 55 60

Trp Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Ala Ser Ser Thr Thr Val
65 70 75 80

Thr Leu Gln Met Thr Thr Leu Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Phe
85 90 95

Cys Ala Arg Ala Thr Tyr Asp Thr Phe Gly Tyr Gly Asp Tyr Val Tyr
100 105 110

Thr Thr Pro Ala Ser Phe Asn Leu Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr
115 120 125

Val Ser Ser
130

<210> 150

<211> 124

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 在實驗室中製造-來自兔融合瘤之重鏈序列

<400> 150

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

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asp Phe Ser Arg Tyr
20 25 30

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

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

Asn Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ser His Asn Ala Gln Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Leu Asn Asn Leu Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Gly Asp Ala Gly Tyr Asp Gly Tyr Gly Tyr Gly Thr Asp
100 105 110

Leu Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 151
<211> 128
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-來自兔融合瘤之重鏈序列

<400> 151

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

Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Val Asn Val Asn Ser
20 25 30

Tyr Met Cys Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Leu Ile
35 40 45

Ala Cys Ile Asp Thr Gly Ser Gly Gly Ser Thr Trp Tyr Gly Ser Trp
50 55 60

Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Ser Thr Asn Leu Asn Thr Val
65 70 75 80

Thr Leu Gln Met Thr Ser Leu Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Phe
85 90 95

Cys Ala Arg Ala Arg Asn Thr Tyr Gly Tyr Gly Asp Tyr Val Tyr Gly
100 105 110

Gly Ala Phe Asp Pro Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 152

<211> 118

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 在實驗室中製造-來自兔融合瘤之重鏈序列

<400> 152

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

Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Asn Ser His Tyr
20 25 30

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

Ile Ile Thr Ser Ser Asp Tyr Ile Tyr Tyr Ala Arg Trp Ala Lys Gly
50 55 60

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

Thr Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Ser Cys Ala Arg Tyr
85 90 95

Asn Tyr Asp Asp Asp Gly Glu Leu Phe Asn Leu Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 153
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-來自兔融合瘤之重鏈序列

<400> 153

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

Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Asn Ser Asn Gly
20 25 30

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

Gly Ile Asn Ala Gly Gly Ser Ala Tyr Tyr Ala Asn Trp Ala Lys Gly
50 55 60

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

Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Lys Thr Ser
85 90 95

Gly Ile Asn Val Tyr Asn Tyr Leu Asn Leu Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 154

<211> 118

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 在實驗室中製造-來自兔融合瘤之重鏈序列

<400> 154

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

Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Asn Ser His Tyr
20 25 30

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

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

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

Thr Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Tyr
85 90 95

Asn Tyr Asp Asp Asp Gly Glu Leu Phe Asn Leu Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 155

<211> 122

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-來自兔融合瘤之重鏈序列

<400> 155

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

Ser Leu Thr Val Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Phe Thr Asn Asn
20 25 30

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

Ile Gly Cys Ile Tyr Pro Ser Ile Val Gly Pro Thr Tyr Tyr Ala Asn
50 55 60

Trp Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Ser Thr Thr Val
65 70 75 80

Thr Leu Glu Met Thr Ser Leu Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Phe
85 90 95

Cys Val Arg Asp Arg Tyr Asp Asp Tyr Gly Asp Tyr Phe Asn Leu Trp
100 105 110

Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 156
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-來自兔融合瘤之重鏈序列

<400> 156

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

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

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

Phe Ile Ser Ser Ser Gly His Thr Tyr Tyr Ala Asn Trp Ala Lys Gly
50 55 60

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

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

Gly Gly Tyr Gly Gly Tyr Asp Tyr Thr Gly Ile Phe Asn Leu Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 157
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-來自兔融合瘤之重鏈序列

<400> 157

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

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

Val Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Asp Trp Ile Gly
35 40 45

Ile Ile Asp Ser Ser Gly Ser Thr Trp Tyr Thr Ser Trp Val Lys Gly
50 55 60

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

Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Glu Ser
85 90 95

Tyr Tyr His Ser Asn Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
100 105 110

Ser

<210> 158
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-來自兔融合瘤之重鏈序列

<400> 158

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

Pro Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Gly Ile Ile His Ser Asp Gly Ser Ile Tyr Tyr Ala Thr Trp Ala Lys
50 55 60

Gly Leu Phe Thr Ile Ser Arg Thr Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys Ala
65 70 75 80

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

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

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 159
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-來自兔融合瘤之重鏈序列

<400> 159

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

Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Ala Cys Ile Tyr Ala Gly Ser Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp
50 55 60

Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Ser Thr Thr Val Thr
65 70 75 80

Leu Gln Met Thr Ser Leu Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Val Gly Ser Gly Tyr Tyr Pro Asp Val Phe Asn Phe Trp
100 105 110

Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 160
<211> 125
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-來自兔融合瘤之重鏈序列

<400> 160

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

Ser Leu Glu Leu Cys Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Leu Ser Ser Ser
20 25 30

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

Ile Gly Cys Ile His Ala Gly Ser Ser Gly Ser Ala Tyr Tyr Ala Ser
50 55 60

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

Gly Cys Leu Gln Leu Asn Ser Leu Thr Thr Ala Asp Thr Ala Met Tyr
85 90 95

Tyr Cys Ala Arg Asp Gln Thr Ala Thr Thr Tyr Asp Pro Tyr Tyr Leu
100 105 110

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

<210> 161
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-來自兔融合瘤之重鏈序列

<400> 161

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

Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Leu Asn Ser Tyr Gly
20 25 30

Val Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
35 40 45

Gly Ile Asn Thr Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asn Trp Ala Lys Gly
50 55 60

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

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

Gly Asn Asn Val Tyr Asn Tyr Phe Thr Leu Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 162
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-來自兔融合瘤之重鏈序列

<400> 162

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

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

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

Ile Ile Thr Ser Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
50 55 60

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

Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Tyr Thr
85 90 95

Tyr Asp Asp Asp Gly Glu Leu Phe Asn Leu Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 163

<211> 122

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 在實驗室中製造-來自兔融合瘤之重鏈序列

<400> 163

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

Leu Thr Leu Thr Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asp Leu Ser Ser Tyr Tyr
20 25 30

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

Cys Ile Tyr Asp Gly Ser Ser Val Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Met Ser Lys Thr Ser Ser Thr Thr Val Thr Leu
65 70 75 80

Gln Met Thr Ser Leu Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala
85 90 95

Arg Asp Asn Leu Arg His Ala Gly Tyr Gly Gln Pro Phe Asn Leu Trp
100 105 110

Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 164
<211> 126
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-來自兔融合瘤之重鏈序列

<400> 164

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

Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Ser Ser Phe Ser Asn Ser Tyr
20 25 30

Tyr Met Cys Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Cys Ile Tyr Thr Gly Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asn Trp Ala
50 55 60

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

Gln Met Thr Ser Leu Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala
85 90 95

Arg Tyr Asp Ala Ala Tyr Ala Gly Asp Gly Tyr Thr Ile Gly Asn Ala
100 105 110

Phe Asp Pro Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 165
<211> 126
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-來自兔融合瘤之重鏈序列

<400> 165

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

Ser Leu Ser Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Leu Asn Asn Tyr
20 25 30

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

Ala Cys Ile Ala Ala Gly Ser Ser Gly Thr Pro Tyr Tyr Ala Ser Trp
50 55 60

Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Ser Thr Thr Val Thr
65 70 75 80

Leu Gln Met Thr Ser Leu Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Ile Tyr Tyr Ser Tyr Gly Tyr Gly Asp Val Ala Tyr Gly Ala
100 105 110

Phe Asp Pro Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 166
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-來自兔融合瘤之重鏈序列

<400> 166

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

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

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

Ile Ile Thr Ser Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
50 55 60

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

Thr Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr His Phe Cys Ala Arg Tyr
85 90 95

Ser Tyr Asn Asp Asp Gly Glu Phe Phe Asn Leu Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 167
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-來自兔融合瘤之重鏈序列

<400> 167

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

Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr Ala
20 25 30

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

Ile Ile Gly Ser Gly Gly Asn Thr Tyr Tyr Ala Thr Trp Ala Lys Gly
50 55 60

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

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

Gly Tyr Gly Asp Tyr Asp Ala Leu Asp Leu Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 168
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 在實驗室中製造-來自兔融合瘤之重鏈序列

<400> 168

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

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Asp Phe Ser Ser His
20 25 30

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

Gly Tyr Ile Asp Pro Val Phe Gly Asn Thr Tyr Tyr Ala Asn Trp Val
50 55 60

Asn Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ser His Asn Ala Gln Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Asp Gly Glu Ala Gly Tyr Ala Gly Tyr Gly Tyr Gly Thr Asp
100 105 110

Leu Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 169

<211> 118

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 在實驗室中製造-來自兔融合瘤之重鏈序列

<400> 169

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

Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Ala Gly Tyr
20 25 30

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

Ala Cys Ile Gly Asn Gly Asp Asp Asp Thr Tyr Tyr Ala Asn Trp Ala
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Ser Thr Thr Val Thr Leu
65 70 75 80

Gln Met Thr Ser Leu Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala
85 90 95

Thr Asp Ile His Gly Gly Asn Ser Leu Asp Leu Trp Gly Pro Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 170
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-來自兔融合瘤之重鏈序列

<400> 170

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

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

Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Gln Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
35 40 45

Ile Ile Gly Asp Ser Gly Ser Thr Trp Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
50 55 60

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

Ser Pro Thr Pro Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Glu Pro
85 90 95

Asp Tyr Gly Gly Tyr Ala Gly Tyr Gly Tyr Gly Asp Leu Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 171
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-來自兔融合瘤之重鏈序列

<400> 171

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

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asp Phe Ser His Tyr
20 25 30

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

Gly Tyr Ile Asp Pro Val Phe Gly Asn Thr Tyr Tyr Ala Asn Trp Val
50 55 60

Asn Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ser His Asn Ala Gln Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Asp Gly Glu Ala Gly Tyr Ala Gly Tyr Gly Tyr Gly Thr Asp
100 105 110

Leu Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 172
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-來自兔融合瘤之重鏈序列

<400> 172

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

Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Asn Ser Tyr Tyr
20 25 30

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

Ile Ile Thr Ser Ser Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
50 55 60

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

Thr Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Tyr
85 90 95

Ser Tyr Asp Asp Asp Gly Glu Leu Phe Asn Leu Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 173
<211> 125
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-來自兔融合瘤之重鏈序列

<400> 173

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

Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Asn Tyr Tyr
20 25 30

Tyr Met Cys Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Ala Cys Ile Tyr Asp Gly Asp Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Thr Trp Ala
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Ser Thr Thr Val Thr Leu
65 70 75 80

Gln Met Thr Ser Leu Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala
85 90 95

Arg Thr Tyr Tyr Thr Tyr Gly Tyr Asn Val Asp Ala Asp Ala Ala Leu
100 105 110

Asn Leu Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 174
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-來自兔融合瘤之重鏈序列

<400> 174

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

Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Leu Ser Asn Tyr Tyr
20 25 30

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

Ile Ile Glu Thr Gly Gly Asn Leu Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
50 55 60

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

Ser Pro Thr Ala Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Val Arg Gly Tyr
85 90 95

Pro Gly Tyr Tyr Thr His Thr Phe Asn Arg Leu Asp Leu Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 175
<211> 128
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-來自兔融合瘤之重鏈序列

<400> 175

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

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Ile Asp Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Ile Ala Cys Ile Tyr Ser Gly Ser Ser Asn Ser Thr Tyr Tyr Ala Asn
50 55 60

Trp Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Ser Thr Thr Val
65 70 75 80

Thr Leu Gln Met Thr Ser Leu Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Phe
85 90 95

Cys Ala Arg Asp His Tyr Ala Tyr Gly Tyr Ala Gly Val Ala Tyr Gly
100 105 110

Thr Glu Tyr Asn Leu Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 176
<211> 125
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-來自兔融合瘤之重鏈序列

<400> 176

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

Leu Thr Leu Thr Cys Lys Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Thr Tyr Trp
20 25 30

Met Cys Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Ile Ala
35 40 45

Cys Ile Ala Ala Gly Ser Ser Asp Thr Pro Tyr Tyr Ala Asn Trp Ala
50 55 60

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

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

Arg Ile Ala Tyr Ser Tyr Gly Tyr Gly Asp Tyr Gly Tyr Gly Ala Phe
100 105 110

Asp Pro Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 177
<211> 129
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-來自兔融合瘤之重鏈序列

<400> 177

Gln Glu Gln Leu Glu Gln Ser Gly Gly Gly Ala Gly Arg Gly Leu Val
1 5 10 15

Lys Pro Gly Gly Ser Leu Glu Leu Cys Cys Asn Ala Ser Gly Phe Thr
20 25 30

Leu Ser Asn Ser Tyr Trp Ile Cys Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
35 40 45

Gly Leu Glu Trp Ile Gly Cys Ile Phe Ala Gly Ser Ala Gly Ser Ala
50 55 60

Tyr Tyr Ala Thr Trp Val Asn Gly Arg Phe Thr Leu Ser Arg Asp Ile
65 70 75 80

Asp Gln Ser Thr Gly Cys Leu Gln Leu Asn Ser Leu Thr Ala Ala Asp
85 90 95

Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Gln Ser Ser Thr Ala Tyr Asp
100 105 110

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

Ser

<210> 178
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-來自兔融合瘤之重鏈序列

<400> 178

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

Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Tyr Asp
20 25 30

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

Tyr Ile Trp Ser Asp Gly Ile Thr Asp Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
50 55 60

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

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

Gly Tyr Ala Gly Tyr Gly Tyr Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 179
<211> 127
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-來自兔融合瘤之重鏈序列

<400> 179

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

Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Ser Ser Tyr
20 25 30

Tyr Met Cys Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Ala Cys Ile Tyr Val Gly Ser Ile Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp
50 55 60

Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Ser Thr Thr Val Thr
65 70 75 80

Leu Gln Met Thr Ser Leu Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Tyr Thr Tyr Asp Tyr Gly Asp Tyr Ala Tyr Gly Thr
100 105 110

Arg Leu Asp Leu Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 180
<211> 125
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-來自兔融合瘤之重鏈序列

<400> 180

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

Ser Leu Thr Leu Thr Cys Lys Ala Ser Gly Ile Asp Phe Ser Ser Gly
20 25 30

Tyr Asp Met Cys Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Ala Cys Phe Asp Ala Ala Ser Ser Asp Thr Thr Tyr Tyr Ala Ser
50 55 60

Trp Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Thr Ser Ser Thr Thr Val
65 70 75 80

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

Cys Ala Thr Ile Gly Tyr Asp Ala Ala Gly Asp Trp Lys Tyr Ala Phe
100 105 110

Asp Pro Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 181
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 在實驗室中製造-來自兔融合瘤之重鏈序列

<400> 181

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

Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Ser Asn Ala
20 25 30

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

Ile Ile Asn Thr Tyr Asp Asn Thr Ala Tyr Ala Thr Trp Ala Lys Gly
50 55 60

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

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

His Asn Asn Val Val Pro Tyr Tyr Phe Asp Met Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 182

<211> 125

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 在實驗室中製造-來自兔融合瘤之重鏈序列

<400> 182

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

Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Gly Ser Tyr
20 25 30

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

Ala Cys Ile Tyr Asn Gly Asp Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Ser Thr Thr Val Thr Leu
65 70 75 80

Gln Met Thr Ser Leu Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala
85 90 95

Arg Thr Tyr Thr Ser Tyr Gly Tyr Asn Val Asp Ala Asp Ala Ala Leu
100 105 110

Asn Leu Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 183
<211> 114
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-來自兔融合瘤之重鏈序列

<400> 183

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

Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Arg Ser Tyr Asn
20 25 30

Ile Cys Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Gly
35 40 45

Leu Ile Gly Pro Ala Gly Asn Ala Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
50 55 60

His Phe Thr Leu Ser Lys Thr Ser Thr Thr Val Asp Leu Ile Ile Thr
65 70 75 80

Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ser Arg Asp Ala
85 90 95

Thr Ile Glu Gly Met Ser Leu Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val
100 105 110

Ser Ser

<210> 184
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-來自兔融合瘤之重鏈序列

<400> 184

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

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asp Phe Ser Gly His
20 25 30

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

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

Asn Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ser His Ser Ala Gln Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Leu Asn Ser Leu Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Gly Asn Ala Gly Tyr Asp Gly Tyr Gly Tyr Gly Thr Asp
100 105 110

Leu Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 185
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-來自兔融合瘤之重鏈序列

<400> 185

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

Ser Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Phe Ser Ser Ser
20 25 30

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

Ile Ala Cys Ile Tyr Ala Gly Ser Ser Gly Ser Thr Ala Tyr Ala Asn
50 55 60

Trp Ala Lys Ala Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Thr Thr Thr Val
65 70 75 80

Ala Leu Gln Met Thr Ser Leu Thr Val Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Phe
85 90 95

Cys Ala Arg Gly Ile Tyr Val Gly Tyr Gly Gly Asn Gly Tyr Ala Asp
100 105 110

Leu Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 186
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-來自兔融合瘤之重鏈序列

<400> 186

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

Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Ser Gly Tyr
20 25 30

Asp Met Cys Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Ala Cys Ile Tyr Thr Gly Asp Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Ser Thr Thr Val Thr Leu
65 70 75 80

Gln Met Thr Ser Leu Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala
85 90 95

Arg Asp Ile Gly Ser Asp Tyr Tyr Ala Phe Phe Asn Leu Trp Gly Pro
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 187
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-來自兔融合瘤之重鏈序列

<400> 187

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

Ser Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Asp Phe Ser Val Asn
20 25 30

Ala Met Cys Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Ile
35 40 45

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

Asn Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Ser Thr Ser Leu Asn Thr Val Thr
65 70 75 80

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

Ala Arg Ala Pro Tyr Ala Gly Tyr Thr Gly Tyr Gly Tyr Leu Asn Leu
100 105 110

Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 188
<211> 130
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-來自兔融合瘤之重鏈序列

<400> 188

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

Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Ser Thr Tyr
20 25 30

Tyr Met Cys Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Ala Cys Ile Asp Ala Gly Ser Ser Thr Asn Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp
50 55 60

Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Ser Thr Thr Val Thr
65 70 75 80

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

Ala Arg Ala Ser Tyr Ala Thr Tyr Gly Tyr Gly Asp Tyr Ile Ala Thr
100 105 110

Ala Pro Gln Phe Phe Asn Leu Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val
115 120 125

Ser Ser
130

<210> 189
<211> 129
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-來自兔融合瘤之重鏈序列

<400> 189

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

Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Gly Ile Asp
20 25 30

Tyr Met Cys Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Ala Cys Ile Tyr Gly Gly Asp Gly Gly Ile Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp
50 55 60

Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Ala Ser Ser Thr Thr Val Thr
65 70 75 80

Leu Gln Met Thr Ser Leu Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Val Gly Ser Arg Tyr Thr Gly Tyr Pro Asn Tyr Asp Asp Val
100 105 110

Pro Glu His Phe Lys Leu Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
115 120 125

Ser

- <210> 190
- <211> 123
- <212> PRT
- <213> 人工序列

- <220>
- <223> 在實驗室中製造-來自兔融合瘤之重鏈序列

<400> 190

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

Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Ser Ser Tyr
20 25 30

Trp Ile Cys Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

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

Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Pro Thr Thr Val Thr
65 70 75 80

Leu Gln Met Thr Ser Leu Thr Gly Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Ile Gly Val Gly Tyr Gly Gly Asn Gly Tyr Ala Asp Leu
100 105 110

Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 191
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-來自兔融合瘤之重鏈序列

<400> 191

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

Leu Thr Leu Thr Cys Lys Ala Ser Gly Ile Asp Phe Ser Ser Tyr Tyr
20 25 30

Asp Met Cys Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Leu Ile
35 40 45

Ala Cys Ile Tyr Thr Ser Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala
50 55 60

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

Lys Met Thr Ser Leu Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala
85 90 95

Arg Asp Ser Gly Tyr Ala Gly Tyr Gly Tyr Tyr Phe Ser Leu Trp Gly
100 105 110

Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 192
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-來自兔融合瘤之重鏈序列

<400> 192

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

Leu Thr Leu Thr Cys Lys Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Ser Gly Tyr
20 25 30

Asp Met Cys Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Cys Ile
35 40 45

Ala Cys Ile Tyr Thr Gly Asp Ser Thr Thr Trp Tyr Ala Ser Trp Ala
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Pro Ser Ser Thr Ala Val Thr Leu
65 70 75 80

Gln Met Thr Ser Leu Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala
85 90 95

Arg Asp Arg Asp Ala Gly Tyr Tyr Gly Tyr Thr Tyr Phe Asn Leu Trp
100 105 110

Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 193
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-來自兔融合瘤之重鏈序列

<400> 193

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

Leu Thr Leu Thr Cys Lys Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Ser Gly Tyr
20 25 30

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

Ala Cys Ile Asp Thr Ser Ser Gly Thr Thr Trp Tyr Ala Thr Trp Val
50 55 60

Asn Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Ser Thr Ser Leu Asn Thr Val Thr
65 70 75 80

Leu Gln Met Thr Ser Leu Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Ala Gly Tyr Ile Asn Tyr Ser Tyr Thr Ser Asp Phe Asp Leu
100 105 110

Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 194
<211> 125

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-來自兔融合瘤之重鏈序列

<400> 194

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

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Ile Asp Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

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

Asn Gly Arg Phe Thr Ile Ser Leu Asp Asn Ala Gln Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Thr Ser Leu Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
85 90 95

Thr Arg Ile Ser Phe Ala Ser Ser Ser Gly Tyr Tyr Ser Pro Tyr Phe
100 105 110

Asn Leu Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 195
<211> 126
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-來自兔融合瘤之重鏈序列

<400> 195

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

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asp Pro Ser Ser Tyr
20 25 30

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

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

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

Leu Gln Met Thr Ser Leu Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Ser Asp Val Gly Tyr Ala Gly Tyr Ala Tyr Asp Arg Gly Tyr Tyr
100 105 110

Phe Asn Leu Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 196
<211> 128
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-來自兔融合瘤之重鏈序列

<400> 196

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

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Ile Asp Phe Ser Asn Tyr
20 25 30

Gly Phe Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

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

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

Leu Gln Met Thr Ser Leu Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
85 90 95

Thr Arg Asp His Tyr Thr Tyr Gly Asp Ala Gly Tyr Ala Asp Ala Thr
100 105 110

Ser Ala Phe Asp Pro Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 197
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-來自兔融合瘤之重鏈序列

<400> 197

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

Ser Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Ser Ser
20 25 30

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

Ile Gly Cys Ile Tyr Thr Gly Ser Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser
50 55 60

Trp Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Thr Lys Thr Ser Ser Thr Thr Val
65 70 75 80

Thr Leu Gln Met Thr Ser Leu Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Phe
85 90 95

Cys Ala Arg Ala Ser Gly Gly Ser Ser Val Tyr Met Asn Phe Phe Thr
100 105 110

Leu Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 198
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-來自兔融合瘤之重鏈序列

<400> 198

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

Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Ser Asn Tyr
20 25 30

Asp Met Cys Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Ile
35 40 45

Ala Cys Ile Tyr Thr Gly Asp Asp Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Ser Thr Thr Val Thr Leu
65 70 75 80

Gln Met Thr Ser Leu Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala
85 90 95

Arg Asp Ile Gly Ser Asp Tyr Tyr Ala Phe Phe Asn Leu Trp Gly Pro
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 199
<211> 127
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-來自兔融合瘤之重鏈序列

<400> 199

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

Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Tyr Ser Gly Ser Tyr
20 25 30

Trp Ile Cys Trp Val Arg Gln Ala Ala Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Cys Ile Tyr Ala Gly Ser Ser Gly Asn Pro Tyr Tyr Ala Ser Trp
50 55 60

Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Ala Ser Ser Thr Ala Val Thr
65 70 75 80

Leu Gln Met Thr Ser Leu Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Asp Tyr Thr Thr Asp Gly Ala Gly Tyr Ala Tyr Gly Thr
100 105 110

Arg Leu Asp Leu Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 200
<211> 128
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-來自兔融合瘤之重鏈序列

<400> 200

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

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Ile Asp Phe Ser Ser Phe
20 25 30

Gly Ile Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

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

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

Leu Gln Leu Thr Ser Leu Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Ala Leu Tyr Thr Ser Gly Ala Ala Gly Tyr Ala Asp Ala Thr
100 105 110

Gly Ala Phe Asp Pro Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 201
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-來自兔融合瘤之重鏈序列

<400> 201

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

Leu Thr Leu Thr Cys Lys Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Ser Gly Tyr
20 25 30

Asp Met Cys Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Ala Cys Ile Tyr Thr Gly Asp Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Ser Thr Thr Val Thr Leu
65 70 75 80

Gln Met Thr Ser Leu Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala
85 90 95

Arg Asp Ile Gly Ser Asp Tyr Tyr Ala Phe Phe Asn Leu Trp Gly Pro
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 202

<211> 119

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 在實驗室中製造-來自兔融合瘤之重鏈序列

<400> 202

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

Ser Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ala Gly Phe Thr Ile Ser Thr Thr
20 25 30

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

Ile Ala Cys Ile Tyr Gly Asn Gly Gly Gly Thr Trp Tyr Ala Ser Trp
50 55 60

Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Ser Thr Thr Val Thr
65 70 75 80

Leu Gln Met Thr Ser Leu Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Leu Leu Asn Ser Tyr Val Asp Phe Asn Leu Trp Gly Pro Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 203
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-來自兔融合瘤之重鏈序列

<400> 203

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

Leu Thr Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Asp Phe Ser Gly Tyr Tyr
20 25 30

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

Cys Ile Gly Ile Gly Ser Gly Ser Ala Tyr Tyr Ala Asn Trp Ala Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Glu Ala Ser Ser Thr Thr Val Thr Leu Gln
65 70 75 80

Met Thr Ser Leu Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Gly Arg
85 90 95

Asp Arg Asp Gly Gly Ser Met Ser Tyr Asp Leu Trp Gly Pro Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 204
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-來自兔融合瘤之重鏈序列

<400> 204

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

Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Tyr Asp
20 25 30

Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
35 40 45

Ile Ile Tyr Thr Gly Gly Ile Thr Asn Phe Ala Asn Trp Ala Lys Gly
50 55 60

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

Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Gly Gly
85 90 95

Tyr Asp Ser Asp Gly Tyr Val Tyr Pro Asp Ala Phe Asp Pro Trp Gly
100 105 110

Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 205
<211> 115
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-來自兔融合瘤之重鏈序列

<400> 205

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

Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr Asp
20 25 30

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

Ser Ala Ala Tyr Asp Gly Gly Ala Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
50 55 60

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

Thr Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Gly
85 90 95

Gly Tyr Asn Asp Ala Leu Ser Leu Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 206
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-來自兔融合瘤之重鏈序列

<400> 206

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

Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Asn Asn Tyr Ala
20 25 30

Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Glu Gly Leu Glu Trp Ile Gly
35 40 45

Ser Met Arg Thr Asp Gly Gly Thr Tyr Tyr Ala Asn Trp Ala Glu Gly
50 55 60

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

Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Gly Arg Asp Val
85 90 95

Gly Gly Asp Gly Gly Trp Tyr Phe Asn Leu Trp Gly Pro Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 207
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 在實驗室中製造-來自兔融合瘤之重鏈序列

<400> 207

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

Leu Ile Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Ile Asp Leu Ser Asn Tyr Ala
20 25 30

Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Glu Gly Leu Glu Trp Ile Gly
35 40 45

Ser Arg Arg Thr Asp Gly Ile Thr Tyr Tyr Ala Asn Trp Ala Glu Gly
50 55 60

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

Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Gly Arg Asp Val
85 90 95

Gly Gly Asp Gly Gly Trp Tyr Phe Asn Leu Trp Gly Pro Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 208

<211> 111

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 在實驗室中製造-來自兔融合瘤之重鏈序列

<400> 208

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

Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr Asn
20 25 30

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

Ile Met Thr Ile Asp Ala Gly Pro Tyr Tyr Ala Ala Trp Ala Lys Gly
50 55 60

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

Thr Gly Leu Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Gly
85 90 95

Phe Phe Gly Leu Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
100 105 110

<210> 209

<211> 116

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 在實驗室中製造-來自兔融合瘤之重鏈序列

<400> 209

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

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

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

Phe Ile Arg Pro Gly Gly Ser Ala Trp Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
50 55 60

Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Thr Thr Val Asp Arg Glu Ile Thr
65 70 75 80

Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Thr Tyr Asp
85 90 95

Thr Tyr Gly Tyr Gly Asp Thr Arg Leu Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 210
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-來自兔融合瘤之重鏈序列

<400> 210

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

Pro Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr
20 25 30

Asp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Tyr Ile Trp Ser Ser Gly Ser Ser Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Ser Thr Thr Val Gly Leu Lys
65 70 75 80

Ile Thr Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg
85 90 95

Arg Tyr Val Gly Ser Ser Tyr Val Thr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 211
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-來自兔融合瘤之重鏈序列

<400> 211

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

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

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

Met Ile Tyr Gly Ser Gly Gly Ala Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
50 55 60

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

Ser Leu Thr Ala Ser Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Gly Arg Gly Ser
85 90 95

Leu Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
100 105

<210> 212
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-來自兔融合瘤之重鏈序列

<400> 212

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

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

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

Tyr Ile Tyr Asn Asp Ser Gly Ser Thr Phe Tyr Ala Thr Trp Ala Arg
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Gly Ser Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys Met
65 70 75 80

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

Asp Ser Tyr Gly Tyr Gly Asp Phe Asn Leu Trp Gly Pro Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 213
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-來自兔融合瘤之重鏈序列

<400> 213

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

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

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

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

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

Ser Pro Thr Thr Glu Asp Ser Ala Thr Tyr Phe Trp Thr Arg Tyr Asp
85 90 95

Asn Tyr Gly Tyr Gly Asp Phe Asn Leu Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 214

<211> 115

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 在實驗室中製造-來自兔融合瘤之重鏈序列

<400> 214

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

Pro Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Tyr
20 25 30

Asp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Tyr Ile Trp Ser Ser Gly Ser Ala Tyr Tyr Ala Thr Trp Ala Gln
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Thr Thr Val Gly Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ala Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Arg
85 90 95

Phe Val Gly Ser Ser Tyr Asp Thr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 215
<211> 115
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-來自兔融合瘤之重鏈序列

<400> 215

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

Pro Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr
20 25 30

Asp Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Tyr Ile Trp Ser Ser Gly Ser Ala Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Glu
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Thr Thr Val Gly Leu Lys Ile
65 70 75 80

Thr Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Arg
85 90 95

Phe Val Gly Ser Ser Tyr Asp Thr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 216
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-來自兔融合瘤之重鏈序列

<400> 216

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

Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Ser His Tyr
20 25 30

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

Ile Ile Thr Ser Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
50 55 60

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

Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Asp Trp
85 90 95

Tyr Asp Asp Tyr Gly Asp Tyr Arg Ser Leu Trp Gly Pro Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 217

<211> 117

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 在實驗室中製造-來自兔融合瘤之重鏈序列

<400> 217

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

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

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

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

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

Ser Leu Thr Thr Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Ala Asp
85 90 95

Tyr Gly Gly Glu Thr Tyr Ala Phe Asp Pro Trp Gly Pro Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 218

<211> 108

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-來自兔融合瘤之重鏈序列

<400> 218

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

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

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

Met Ile Tyr Gly Ser Gly Gly Ala Tyr Tyr Ala Thr Trp Ala Lys Gly
50 55 60

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

Ser Leu Thr Ala Ser Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Gly Arg Gly Ser
85 90 95

Leu Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
100 105

<210> 219
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-來自兔融合瘤之重鏈序列

<400> 219

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

Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr Asp
20 25 30

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

Ile Ile Tyr Ala Gly Ser Gly Thr Thr Asn Tyr Ala Thr Trp Ala Lys
50 55 60

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

Ser Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Gly
85 90 95

Gly Tyr Asp Ser Asp Ala Tyr Val Tyr Pro Asp Val Phe Asp Pro Trp
100 105 110

Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 220
<211> 115
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-來自兔融合瘤之重鏈序列

<400> 220

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

Pro Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr
20 25 30

Asp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Tyr Ile Trp Ser Ser Gly Ser Ala Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Thr Thr Val Gly Leu Lys Ile
65 70 75 80

Thr Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Arg
85 90 95

Phe Val Gly Ser Ser Tyr Asp Thr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 221
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-來自兔融合瘤之重鏈序列

<400> 221

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

Leu Thr Leu Ile Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Ser His His
20 25 30

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

Ile Ile Asp Ala Gly Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys
50 55 60

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

Ala Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Gly
85 90 95

Gly Leu Thr Glu Ser Leu Gly Thr Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Pro Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 222
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-來自兔融合瘤之重鏈序列

<400> 222

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

Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Phe Leu Ser Ser Tyr Glu
20 25 30

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

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

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

Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Gly His
85 90 95

Pro Asp Tyr Ser Ser Gly Met Val Phe Asn Leu Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 223
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-來自兔融合瘤之重鏈序列

<400> 223

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

Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Ile Asp Leu Ser Ser Tyr Tyr
20 25 30

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

Arg Ile Asp Ala Asn Ser Asp Asn Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys
50 55 60

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

Thr Ser Pro Thr Thr Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Gly Asp
85 90 95

Phe Glu Leu Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
100 105 110

<210> 224
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-來自兔融合瘤之重鏈序列

<400> 224

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

Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr Ala
20 25 30

Leu Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Glu Gly Leu Glu Trp Ile Gly
35 40 45

Ser Met Arg Thr Asp Gly Val Thr Tyr Tyr Ala Asn Trp Ala Glu Gly
50 55 60

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

Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Gly Arg Asp Val
85 90 95

Gly Gly Asp Gly Gly Trp Tyr Phe Asn Leu Trp Gly Pro Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 225

<211> 120

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 在實驗室中製造-來自兔融合瘤之重鏈序列

<400> 225

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

Leu Thr Leu Thr Cys Lys Ala Ser Gly Phe Ser Leu Ser Asp Tyr Phe
20 25 30

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

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

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

Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Asp Thr
85 90 95

Gly Tyr Gly Gly Tyr Asp Tyr Ala Gly Ser Phe Asp Pro Trp Gly Pro
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 226
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-來自兔融合瘤之重鏈序列

<400> 226

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

Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Asp Tyr Tyr
20 25 30

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

Ile Ile Asn Thr Gly Gly Asn Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
50 55 60

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

Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Asp Thr
85 90 95

Gly Tyr Gly Gly Tyr Asp Tyr Ala Gly Ser Phe Asp Pro Trp Gly Pro
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 227
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-來自兔融合瘤之重鏈序列

<400> 227

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

Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Asn Ser His Val
20 25 30

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

Ile Leu Thr Ser Ser Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
50 55 60

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

Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Glu Gly
85 90 95

Tyr Asp Tyr Asp Asp Ser Gly Asp Tyr Pro Tyr Tyr Phe Asn Ile Trp
100 105 110

Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 228
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-來自兔融合瘤之重鏈序列

<400> 228

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

Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Tyr Tyr Ala
20 25 30

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

Ile Ile Gly Ser Arg Asp Asn Thr His Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
50 55 60

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

Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Asp Ile
85 90 95

Tyr Gly Gly Tyr Gly Asp Tyr Thr Tyr Asp Trp Leu Asp Leu Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 229
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-來自兔融合瘤之輕鏈序列

<400> 229

Asp Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Ala Ser Val Glu Ala Ala Val
1 5 10 15

Gly Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Gly Gln Ser Ile Asp Ser
20 25 30

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

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

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

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

Ser Ala Met Val Asp Tyr Pro Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val
100 105 110

Lys

<210> 230
<211> 109
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 在實驗室中製造-來自兔融合瘤之輕鏈序列

<400> 230

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

Thr Val Thr Ile Asn Cys Gln Ser Ser Glu Asp Ile Asp Ser Tyr Leu
20 25 30

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

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

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

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Ser Ala Tyr Tyr Ser Ser Ser Ala
85 90 95

Asp Asn Thr Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
100 105

<210> 231

<211> 110

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 在實驗室中製造-來自兔融合瘤之輕鏈序列

<400> 231

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

Gly Thr Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Glu Asp Ile Asp Ser Tyr
20 25 30

I854026

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Gln Cys
65 70 75 80

Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Ser Ala Phe Tyr Ser Asn Asn
85 90 95

Thr Glu Thr Ala Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
100 105 110

<210> 232

<211> 113

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 在實驗室中製造-來自兔融合瘤之輕鏈序列

<400> 232

Ala Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Ala Ser Val Glu Val Ala Val
1 5 10 15

Gly Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser Glu Asp Ile Glu Asn
20 25 30

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

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

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

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

Ser Asp Asn Tyr Asn Asn Ala Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val
100 105 110

Lys

<210> 233
<211> 109
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-來自兔融合瘤之輕鏈序列

<400> 233

Ile Lys Met Thr Gln Thr Pro Ala Ser Val Ser Ala Ala Val Gly Gly
1 5 10 15

Thr Val Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Glu Asp Ile Glu Ser Tyr Leu
20 25 30

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

Asp Ala Ser Asp Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Val Lys Gly Ser
50 55 60

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

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Gly Phe Tyr Thr Ser Arg Ser
85 90 95

Asp Ser Val Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
100 105

<210> 234
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-來自兔融合瘤之輕鏈序列

<400> 234

Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Ala Ser Val Glu Ala Ala Val Gly
1 5 10 15

Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

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

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

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

Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Cys Gly Tyr Tyr Gly Gly Ser
85 90 95

Tyr Ile Gly Ala Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
100 105 110

<210> 235
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-來自兔融合瘤之輕鏈序列

<400> 235

Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Ala Ser Val Glu Ala Ala Val Gly
1 5 10 15

Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile Gly Gly Val
20 25 30

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

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

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

Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Cys Asn Tyr Tyr Gly Gly Ser
85 90 95

Tyr Ile Gly Ala Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
100 105 110

<210> 236
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-來自兔融合瘤之輕鏈序列

<400> 236

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

Thr Val Thr Ile Ser Cys Gln Ser Ser Gln Ser Val Ser Asn Asn Asn
20 25 30

Tyr Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu
35 40 45

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

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Gln
65 70 75 80

Cys Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Asp Tyr Asp Asn Asp
85 90 95

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

<210> 237
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-來自兔融合瘤之輕鏈序列

<400> 237

Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Ala Ser Val Glu Ala Ala Val Gly
1 5 10 15

Gly Thr Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile Ser Asn Leu
20 25 30

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

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

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

Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Cys Ser Tyr Tyr Gly Gly Ser
85 90 95

Tyr Ile Gly Ala Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
100 105 110

<210> 238
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-來自兔融合瘤之輕鏈序列

<220>
<221> misc_feature
<222> (97)..(97)
<223> Xaa可為任何天然存在之胺基酸

<400> 238

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

Gly Thr Val Ser Ile Asn Cys Gln Ala Ser Glu Asp Ile Lys Asn Tyr
20 25 30

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

Tyr Asp Ala Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Lys Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Asp Leu Glu Cys
65 70 75 80

Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Gly Tyr Tyr Thr Ser Gly
85 90 95

Xaa Asp Asn Thr Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
100 105 110

<210> 239
<211> 109
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-來自兔融合瘤之輕鏈序列

<400> 239

Ile Glu Met Thr Gln Thr Pro Phe Ser Val Ser Ala Ala Val Gly Gly
1 5 10 15

Thr Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Ser Leu
20 25 30

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

Ala Ala Ser Asp Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Glu Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Gln Cys Ala
65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Ser Ala Tyr Ser Ser Gly Ser Asp
85 90 95

Asp Asn Gly Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
100 105

<210> 240
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-來自兔融合瘤之輕鏈序列

<400> 240

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

Gly Gly Thr Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile Tyr Thr
20 25 30

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

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

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

Cys Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn Tyr Tyr Tyr Gly Asp
85 90 95

Asn Thr Tyr Asn Asn Thr Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
100 105 110

<210> 241
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-來自兔融合瘤之輕鏈序列

<220>
<221> misc_feature
<222> (71)..(71)
<223> Xaa可為任何天然存在之胺基酸

<400> 241

Ala Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Ala Ser Val Glu Ala Ala Val
1 5 10 15

Gly Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser Gln Thr Ile Ser Asn
20 25 30

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

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

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

Cys Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Ser Asn Tyr Tyr Ser Ser
85 90 95

Ser Ser Ser Tyr Gly Asn Thr Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val
100 105 110

Lys

<210> 242
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-來自兔融合瘤之輕鏈序列

<400> 242

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

Thr Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Gly Leu
20 25 30

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

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

Gly Thr Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Gln Cys Asp
65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Thr Tyr Tyr Tyr Gly Ser Val Thr
85 90 95

Tyr Phe Asn Ala Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
100 105 110

<210> 243
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-來自兔融合瘤之輕鏈序列

<400> 243

Ala Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Ala Ser Val Glu Ala Ala Val
1 5 10 15

Gly Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser
20 25 30

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

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

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

Glu Cys Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gly Gly Tyr Phe Ser
85 90 95

Asp Asn Gly Cys Tyr Asn Ala Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val
100 105 110

Lys

<210> 244
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-來自兔融合瘤之輕鏈序列

<400> 244

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

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

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

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

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Gln
65 70 75 80

Cys Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Gly Tyr Asp Asp Asp
85 90 95

Ala Asp Asn Thr Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
100 105 110

<210> 245
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-來自兔融合瘤之輕鏈序列

<400> 245

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

Gly Gly Thr Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile Tyr Thr
20 25 30

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

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

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

Cys Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn Tyr Tyr Tyr Gly Asp
85 90 95

Asn Thr Tyr Asn Asn Thr Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
100 105 110

<210> 246
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-來自兔融合瘤之輕鏈序列

<400> 246

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

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

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

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

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Gln
65 70 75 80

Cys Tyr Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Gly Tyr Asp Asp Asp
85 90 95

Ala Asp Asn Thr Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
100 105 110

<210> 247
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-來自兔融合瘤之輕鏈序列

<400> 247

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

Gly Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile Tyr Asn
20 25 30

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

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

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

Cys Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Ser Asn Ser Gly Val Asn
85 90 95

Gly Asn Arg Tyr Gly Asn Ala Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val
100 105 110

Lys

<210> 248
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-來自兔融合瘤之輕鏈序列

<400> 248

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

Gly Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Thr Glu Ser Ile Ser Ser
20 25 30

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

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

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Gln
65 70 75 80

Cys Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Tyr Ile Tyr Thr
85 90 95

Asn Val Asp Asn Thr Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
100 105 110

<210> 249
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 在實驗室中製造-來自兔融合瘤之輕鏈序列

<400> 249

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

Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser Gln Thr Ile Ser Asn Glu
20 25 30

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

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

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

Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Tyr Thr Thr Asn Asn
85 90 95

Val Asp Asn Leu Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
100 105 110

<210> 250

<211> 111

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 在實驗室中製造-來自兔融合瘤之輕鏈序列

<400> 250

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

Gly Gly Thr Val Thr Ile Arg Cys Gln Ala Ser Glu Ser Ile Gly Asn
20 25 30

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

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

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

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

Ser Tyr Gly Val Gly Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
100 105 110

<210> 251
<211> 109
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-來自兔融合瘤之輕鏈序列

<400> 251

Ile Glu Met Thr Gln Thr Pro Phe Ser Val Ser Ala Ala Val Gly Gly
1 5 10 15

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

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

Asp Ala Ser Asp Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Lys Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Glu Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Gln Cys Ala
65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Ser Ala Tyr Thr Ser Ser Asn Thr
85 90 95

Asp Asn Ala Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
100 105

<210> 252
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-來自兔融合瘤之輕鏈序列

<400> 252

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

Gly Gly Thr Val Thr Ile Tyr Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile Pro Ser
20 25 30

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

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

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

Cys Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Tyr Tyr Gly Asp
85 90 95

Asn Thr Tyr Asn Asn Ile Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
100 105 110

<210> 253
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-來自兔融合瘤之輕鏈序列

<400> 253

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

Thr Val Thr Ile Ser Cys Gln Ser Ser Gln Asp Val Asp Lys Asn Asn
20 25 30

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

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

Gly Gly Gly Ser Gly Thr Gln Phe Ser Leu Thr Ile Ser Gly Val Gln
65 70 75 80

Cys Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Gly Tyr Asp Asp Asp
85 90 95

Ala Asp Asn Ala Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
100 105 110

<210> 254
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-來自兔融合瘤之輕鏈序列

<400> 254

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

Gly Thr Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile Ser Asn Leu
20 25 30

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Tyr Thr Leu Thr Ile Ala Gly Val Gln Cys
65 70 75 80

Ala Asp Ala Ala Ala Tyr Tyr Cys Gln Gly Tyr Tyr Asp Arg Ser Ser
85 90 95

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

<210> 255
<211> 109
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-來自兔融合瘤之輕鏈序列

<400> 255

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

Thr Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Phe Leu
20 25 30

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

Phe Ala Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Ser Ser Arg Phe Lys Gly Ser
50 55 60

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

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Tyr Ser Tyr Ser Asp Ala
85 90 95

Asp Asn Thr Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
100 105

<210> 256
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-來自兔融合瘤之輕鏈序列

<400> 256

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

Thr Val Thr Ile Asn Cys Gln Ser Ser Gln Ser Val Tyr Arg Asn Asn
20 25 30

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

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

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

Cys Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser
85 90 95

Ser Gly Asp Cys Phe Thr Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
100 105 110

<210> 257
<211> 110

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-來自兔融合瘤之輕鏈序列

<400> 257

Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Ser Ser Val Ser Glu Pro Val Gly
1 5 10 15

Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser Glu Glu Ile Ser Ser Asn
20 25 30

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

Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Ser Ser Arg Leu Lys Gly
50 55 60

Ser Arg Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Gln Cys
65 70 75 80

Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Cys Thr Tyr Ile Gly Ser Gly
85 90 95

Tyr Val Val Ala Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
100 105 110

<210> 258
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-來自兔融合瘤之輕鏈序列

<400> 258

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

Thr Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Asn Ala Leu
20 25 30

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

Arg Ala Ser Ser Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ala Val Gln Cys Asp
65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Thr Cys Tyr Tyr Asp Ser Ala Thr
85 90 95

Tyr Phe Asn Thr Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
100 105 110

<210> 259
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-來自兔融合瘤之輕鏈序列

<400> 259

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

Thr Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr Asn Lys Asn
20 25 30

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

Ile Tyr Gln Ala Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Ser Ser Arg Phe Lys
50 55 60

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

Cys Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Thr Tyr Ala Cys Ser
85 90 95

Ser Ala Asp Cys Asn Val Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
100 105 110

<210> 260
<211> 109
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-來自兔融合瘤之輕鏈序列

<400> 260

Ile Lys Met Thr Gln Thr Leu Ala Ser Val Ser Ala Ala Val Gly Gly
1 5 10 15

Thr Gly Ser Ile Ser Cys Gln Ala Ser Glu Asp Ile Gly Asn Tyr Val
20 25 30

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

Asp Thr Ser His Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Lys Gly Ser
50 55 60

Arg Ser Gly Lys Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Gln Cys Asp
65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Gly Tyr Tyr Thr Ser Asp Thr
85 90 95

Asp Asn Thr Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
100 105

<210> 261
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-來自兔融合瘤之輕鏈序列

<400> 261

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

Thr Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Asn Ser Leu
20 25 30

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

Gln Ala Ser Ser Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Gln Cys Asp
65 70 75 80

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

Tyr Phe Asn Thr Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
100 105 110

<210> 262
<211> 109
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-來自兔融合瘤之輕鏈序列

<400> 262

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

Thr Val Thr Ile Asn Cys Gln Ser Ser Gln Ser Val Asn Asn Asn Asp
20 25 30

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Gln Cys
65 70 75 80

Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Gly Tyr Asp Asp Asp Ala
85 90 95

Asp Asn Ala Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
100 105

<210> 263
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-來自兔融合瘤之輕鏈序列

<400> 263

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

Gly Thr Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Glu Ser Ile Tyr Ser Asn
20 25 30

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Asp Leu Glu Cys
65 70 75 80

Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gly Tyr Leu Tyr Ser Ser Ser
85 90 95

Val Ser Tyr Gly Asn Thr Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
100 105 110

<210> 264
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-來自兔融合瘤之輕鏈序列

<400> 264

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

Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser Glu Ser Ile Ala Asn Glu
20 25 30

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Glu Cys
65 70 75 80

Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Tyr Thr Thr Ile Asn
85 90 95

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

<210> 265
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-來自兔融合瘤之輕鏈序列

<400> 265

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

<210> 266
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-來自兔融合瘤之輕鏈序列

<400> 266

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

Gly Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser Gln Thr Ile Ser Thr
20 25 30

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

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

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

Cys Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Tyr Trp Gly Thr
85 90 95

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

<210> 267
<211> 109
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-來自兔融合瘤之輕鏈序列

<400> 267

Ile Glu Met Thr Gln Thr Pro Phe Ser Val Ser Ala Ala Val Gly Gly
1 5 10 15

Thr Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Ser Leu
20 25 30

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

Ala Ala Ser Asp Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Lys Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Glu Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Gln Cys Ala
65 70 75 80

Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ala Tyr Tyr Ser Gly Ile Val
85 90 95

Asp Asn Gly Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
100 105

<210> 268
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-來自兔融合瘤之輕鏈序列

<400> 268

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

Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile Thr Asn Tyr
20 25 30

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

Tyr Gly Ala Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Gln Cys
65 70 75 80

Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Tyr Thr Ser Ser Asn
85 90 95

Val Asp Asn Pro Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
100 105 110

<210> 269
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-來自兔融合瘤之輕鏈序列

<400> 269

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

Gly Thr Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Asn Ile Tyr Ser Asn
20 25 30

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Asp Leu Glu Cys
65 70 75 80

Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Ser Ala Tyr Tyr Ser Ser Ser
85 90 95

Ala Asp Asn Ala Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
100 105 110

<210> 270
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-來自兔融合瘤之輕鏈序列

<400> 270

Ala Asp Ile Val Met Thr Arg Thr Pro Val Ser Val Glu Ala Ala Val
1 5 10 15

Gly Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser Glu Ser Ile Asp Ser
20 25 30

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

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

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

Cys Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Ser Asn Tyr Tyr Thr Thr
85 90 95

Ser Thr Ser Tyr Gly Asn Pro Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val
100 105 110

Lys

<210> 271

<211> 110

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 在實驗室中製造-來自兔融合瘤之輕鏈序列

<400> 271

Ala Tyr Asp Met Thr Gln Thr Pro Ala Thr Val Glu Val Ala Val Gly
1 5 10 15

Gly Thr Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile Ser Asn Leu
20 25 30

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Tyr Thr Leu Thr Ile Thr Gly Val Glu Cys
65 70 75 80

Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Tyr Ser Ser Ser Asn
85 90 95

Ile Asp Asn Val Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
100 105 110

<210> 272
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-來自兔融合瘤之輕鏈序列

<400> 272

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

Gly Gly Thr Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Glu Ser Ile Tyr Ser
20 25 30

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

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

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Asp Leu Glu
65 70 75 80

Cys Ala Asp Ala Thr Thr Tyr Tyr Cys Gln Gly Tyr Tyr Tyr Ser Ser
85 90 95

Ser Ser Ser Tyr Gly Asn Thr Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val
100 105 110

Lys

<210> 273
<211> 109
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-來自兔融合瘤之輕鏈序列

<400> 273

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

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

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

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

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

Cys Asp Asp Ala Ala Thr Tyr His Cys Leu Gly Ser Tyr Ser Gly Gly
85 90 95

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

<210> 274
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-來自兔融合瘤之輕鏈序列

<400> 274

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

<210> 275
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-來自兔融合瘤之輕鏈序列

<400> 275

Ala Phe Glu Met Thr Gln Thr Pro Ser Ser Val Glu Ala Ala Val Gly
1 5 10 15

Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile Tyr Asn Ala
20 25 30

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Asp Leu Glu Cys
65 70 75 80

Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Tyr Gln Ser Tyr Tyr Asp Gly Val Pro
85 90 95

Gly Phe Trp Pro Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
100 105 110

<210> 276
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-來自兔融合瘤之輕鏈序列

<400> 276

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

Thr Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Glu Ser Val Tyr Gly Asn Asn
20 25 30

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

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

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

Cys Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Thr Gly Trp Lys Asp Glu Ile
85 90 95

Asp Gly Ile Gly Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
100 105 110

<210> 277
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-來自兔融合瘤之輕鏈序列

<400> 277

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

Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser Gln Asn Ile Asp Ser Asp
20 25 30

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

Tyr Asp Ala Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Tyr Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Gln Cys
65 70 75 80

Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Tyr Thr Tyr Tyr Ile Asn Thr
85 90 95

Tyr Gly Gly Ala Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
100 105 110

<210> 278
<211> 114
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-來自兔融合瘤之輕鏈序列

<400> 278

Ala Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Ala Ser Val Glu Ala Ala Val
1 5 10 15

Gly Gly Thr Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ser Ser Asn
20 25 30

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

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

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

Cys Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Thr Asn Tyr Tyr Arg Ser
85 90 95

Ser Ser Ser Thr Tyr Glu Gly Ala Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val
100 105 110

Val Lys

<210> 279
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-來自兔融合瘤之輕鏈序列

<400> 279

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

Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile Ser Asn Leu
20 25 30

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

Tyr Arg Ala Ser Asp Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Lys Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Gln Cys
65 70 75 80

Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Tyr Ser Tyr Ser Asn
85 90 95

Val Asp Asn Ala Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
100 105 110

<210> 280
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-來自兔融合瘤之輕鏈序列

<400> 280

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

Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile Ser Asn Ala
20 25 30

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Asp Leu Glu Cys
65 70 75 80

Ala Asp Ala Ala Ser Tyr Tyr Cys Gln Gly Tyr Tyr Asp Gly Ser Ser
85 90 95

Ile Gly Phe Trp Pro Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
100 105 110

<210> 281
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-來自兔融合瘤之輕鏈序列

<400> 281

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

Thr Val Thr Ile Asn Cys Gln Ser Ser Gln Ser Ile Tyr Ser Asn Asn
20 25 30

Tyr Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu
35 40 45

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

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

Cys Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Gly Asp Tyr Asp Ile Thr
85 90 95

Thr Asp Ile Val Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
100 105 110

<210> 282
<211> 115
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-來自兔融合瘤之輕鏈序列

<400> 282

Ala Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Ala Ser Val Glu Ala Ala Val
1 5 10 15

Gly Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser Glu Asp Ile Glu Ser
20 25 30

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

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

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

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

Ser Asn Asp Tyr Gly Ala Asn Asn Val Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val
100 105 110

Val Val Lys
115

<210> 283
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-來自兔融合瘤之輕鏈序列

<400> 283

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

<210> 284
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-來自兔融合瘤之輕鏈序列

<400> 284

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

Thr Val Thr Ile Asn Cys Gln Thr Ser Glu Ser Val Asn Ser Asn Asn
20 25 30

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

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

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

Cys Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gly Ser Tyr Ala Ser Ser
85 90 95

Gly Trp Tyr Val Ala Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
100 105 110

<210> 285
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-來自兔融合瘤之輕鏈序列

<400> 285

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

Thr Val Thr Ile Asn Cys Gln Thr Ser Glu Ser Phe Gly Gly Gly Asn
20 25 30

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

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

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Gln
65 70 75 80

Cys Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gly Ser Asp His Ser Gly
85 90 95

Ala Trp Tyr Ala Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
100 105 110

<210> 286
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-來自兔融合瘤之輕鏈序列

<400> 286

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

Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ser Ser Gln Thr Ile Tyr Ser Asn Tyr
20 25 30

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

Trp Ser Ala Ser Ser Leu Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Gln Cys
65 70 75 80

Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Gly Tyr Asp Asp Asp Ala
85 90 95

Asp Pro Asn Ala Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
100 105 110

<210> 287
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-來自兔融合瘤之輕鏈序列

<400> 287

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

Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser Gln Asn Ile Tyr Ser Asn
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gly Tyr Tyr Tyr Ser Ser Arg
85 90 95

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

<210> 288
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-來自兔融合瘤之輕鏈序列

<400> 288

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

Thr Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Glu Ser Val Tyr Gly Asn Asn
20 25 30

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

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

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

Cys Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Thr Gly Phe Lys Asp Glu Ile
85 90 95

Ala Gly Thr Ala Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
100 105 110

<210> 289

<211> 111

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 在實驗室中製造-來自兔融合瘤之輕鏈序列

<400> 289

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

Gly Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser Gln Asn Ile Tyr Ser
20 25 30

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

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

Gly Ser Gly Ser Gly Ala Glu Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Gln
65 70 75 80

Cys Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Ser Ala Tyr Tyr Ser Gly
85 90 95

Ser Gly Asn Cys Ala Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
100 105 110

<210> 290
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-來自兔融合瘤之輕鏈序列

<400> 290

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

Thr Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu
20 25 30

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

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

Arg Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Gln Cys Asp
65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Ala Tyr Gly Tyr Thr Ser Asp
85 90 95

Asp Ala Phe Ala Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
100 105 110

<210> 291
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-來自兔融合瘤之輕鏈序列

<400> 291

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

Thr Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Glu Ser Val Tyr Gly Asn Asn
20 25 30

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

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

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

Cys Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Thr Gly Trp Lys Asp Glu Ile
85 90 95

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

<210> 292
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 在實驗室中製造-來自兔融合瘤之輕鏈序列

<400> 292

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

Gly Thr Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr Asp Ser
20 25 30

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

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

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val
65 70 75 80

Gln Cys Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Leu Tyr Gly Asp
85 90 95

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

<210> 293

<211> 110

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 在實驗室中製造-來自兔融合瘤之輕鏈序列

<400> 293

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

Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser Glu Ser Ile Tyr Asn Phe
20 25 30

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Asp Leu Glu Cys
65 70 75 80

Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Tyr Asp Tyr Ser Asp
85 90 95

Val Asp Asn Ala Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
100 105 110

<210> 294

<211> 110

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 在實驗室中製造-來自兔融合瘤之輕鏈序列

<400> 294

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

Gly Thr Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Glu Ser Ile Ser Asn Leu
20 25 30

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Tyr Thr Leu Thr Ile Asn Gly Val Gln Cys
65 70 75 80

Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Gly Tyr Thr Gly Thr Asn
85 90 95

Val Gln Asn Val Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
100 105 110

<210> 295
<211> 109
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-來自兔融合瘤之輕鏈序列

<400> 295

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

Thr Val Thr Ile Asn Cys Gln Ser Ser Gln Ser Val Tyr Lys Ser Asp
20 25 30

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

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

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

Cys Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gly Gly Tyr Ser Pro Ala
85 90 95

Ser Tyr Pro Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
100 105

<210> 296
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-來自兔融合瘤之輕鏈序列

<400> 296

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

Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ile Tyr
20 25 30

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

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

Ser Gly Ser Gly Ala Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Glu Cys
65 70 75 80

Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Leu Asn Ser Ile Gly
85 90 95

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

<210> 297
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-來自兔融合瘤之輕鏈序列

<400> 297

Ala Gly Asp Met Thr Gln Thr Pro Ala Ser Val Glu Val Ala Val Gly
1 5 10 15

Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile Asn Ile Tyr
20 25 30

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

Tyr Asp Ala Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Ile Asn Asn Ile Gly
85 90 95

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

<210> 298
<211> 109
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-來自兔融合瘤之輕鏈序列

<400> 298

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

Thr Val Ser Ile Ser Cys Gln Ser Ser Glu Asn Val Tyr Lys Asn Asn
20 25 30

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

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

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Gln
65 70 75 80

Cys Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Val Ala Leu Tyr Ser Gly Asn
85 90 95

Ile Tyr Ile Val Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
100 105

<210> 299
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-來自兔融合瘤之輕鏈序列

<400> 299

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

Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser Glu Ser Ile Phe Ser Tyr
20 25 30

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Glu Cys
65 70 75 80

Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Tyr Asp Phe Ser Ala
85 90 95

Val Asp Asn Val Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
100 105 110

<210> 300
<211> 110

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-來自兔融合瘤之輕鏈序列

<400> 300

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

Thr Val Thr Ile Ser Cys Gln Ser Ser Gln Ser Val Ser Asn Asn Asn
20 25 30

Tyr Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu
35 40 45

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

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Gln
65 70 75 80

Cys Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Asp Tyr Asp Asn Asp
85 90 95

Val Asp His Ala Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
100 105 110

<210> 301
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-來自兔融合瘤之輕鏈序列

<400> 301

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

I854026

Thr	Val	Thr	Ile	Asn	Cys	Gln	Ala	Ser	Arg	Ser	Val	Tyr	Asn	Asn	Asn
20				25				30							
Tyr	Leu	Ser	Trp	Phe	Gln	Gln	Lys	Ser	Gly	Gln	Pro	Pro	Lys	Leu	Leu
35				40				45							
Ile	Tyr	Ser	Ala	Ser	Thr	Leu	Pro	Ser	Gly	Val	Ser	Ser	Arg	Phe	Lys
50				55				60							
Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Gln	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Asp	Val	Gln
65				70				75				80			
Cys	Asp	Asp	Ala	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Leu	Gly	Asn	Tyr	Asp	Cys	Gly
85				90				95							
Ser	Ala	Asp	Cys	Tyr	Ala	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Glu	Val	Val	Val	Lys
100				105				110							
<210> 302															
<211> 110															
<212> PRT															
<213> 人工序列															
<220>															
<223> 在實驗室中製造-來自兔融合瘤之輕鏈序列															
<400> 302															
Ala	Tyr	Asp	Met	Thr	Gln	Thr	Pro	Ala	Ser	Val	Glu	Ala	Val	Val	Gly
1				5				10				15			
Gly	Thr	Val	Thr	Ile	Asn	Cys	Gln	Ala	Ser	Gln	Ser	Ile	Ser	Asn	Leu
20				25				30							
Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Arg	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile
35				40				45							
Tyr	Tyr	Ala	Ser	Thr	Leu	Ala	Ser	Gly	Val	Ser	Ser	Arg	Phe	Lys	Gly
50				55				60							

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

Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Tyr Ser Ser Gly Asn
85 90 95

Leu Asp Asn Gly Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
100 105 110

<210> 303
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-來自兔融合瘤之輕鏈序列

<400> 303

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

Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile Tyr Ser Tyr
20 25 30

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

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

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

Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Tyr Ser Lys Thr Asp
85 90 95

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

<210> 304
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-來自兔融合瘤之輕鏈序列

<400> 304

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

Thr Val Thr Ile Ser Cys Gln Ser Ser Gln Ser Val Ser Asn Asp Asn
20 25 30

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

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

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Gln
65 70 75 80

Cys Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Asp Tyr Asp Asn Asp
85 90 95

Val Asp His Ala Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
100 105 110

<210> 305
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-來自兔融合瘤之輕鏈序列

<400> 305

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

Thr Val Thr Ile Ser Cys Gln Ser Ser Gln Ser Val Ser Asn Asn Asn
20 25 30

Tyr Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu
35 40 45

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

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Gln
65 70 75 80

Cys Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Asp Tyr Asp Asn Asp
85 90 95

Val Asp His Ala Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
100 105 110

<210> 306
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-來自兔融合瘤之輕鏈序列

<400> 306

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

Thr Val Thr Ile Ser Cys Gln Ser Ser Gln Ser Val Asp Ser Asn Asn
20 25 30

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

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

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Gln
65 70 75 80

Cys Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Gly Tyr Asp Asp Asp
85 90 95

Ala Asp Asn Ala Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
100 105 110

<210> 307
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-來自兔融合瘤之輕鏈序列

<400> 307

Ala Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Ala Ser Val Glu Ala Ala Val
1 5 10 15

Gly Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser
20 25 30

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

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

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Glu
65 70 75 80

Cys Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Tyr Ser Asp Ser
85 90 95

Asn Ile Asp Asn Val Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
100 105 110

<210> 308
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-來自兔融合瘤之輕鏈序列

<400> 308

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

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

<210> 309
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-來自兔融合瘤之輕鏈序列

<400> 309

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

Gly Thr Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile Ser Asn Leu
20 25 30

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

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

Ser Gly Ala Gly Thr Glu Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Gln Cys
65 70 75 80

Asp Asp Ala Ala Thr Tyr His Cys Gln His Gly Tyr Thr Gly Ser Asn
85 90 95

Val His Asn Val Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
100 105 110

<210> 310
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-來自兔融合瘤之輕鏈序列

<400> 310

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

Thr Val Thr Ile Ser Cys Gln Ser Ser Gln Ser Val Ser Asn Asn Asn
20 25 30

Tyr Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu
35 40 45

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

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Ile Ile Ser Gly Val Gln
65 70 75 80

Cys Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Asp Tyr Asp Asn Asp
85 90 95

Val Asp His Ala Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
100 105 110

<210> 311
<211> 114
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-來自兔融合瘤之輕鏈序列

<400> 311

Ala Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Ala Ser Val Glu Ala Ala Val
1 5 10 15

Gly Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser Glu Ser Ile Asp Ser
20 25 30

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

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

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

Cys Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Ser Asn Tyr Asp Thr Gly
85 90 95

Ser Ser Val Tyr Asp Trp Gly Ser Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val
100 105 110

Val Lys

<210> 312
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-來自兔融合瘤之輕鏈序列

<400> 312

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

Thr Val Thr Ile Ser Cys Gln Ala Ser Gln Ser Leu Tyr Asn Lys Asp
20 25 30

Ala Cys Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu
35 40 45

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

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

Cys Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Gly Asp Phe Ile Ser Ser
85 90 95

Ser Asp Asn Gly Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
100 105 110

<210> 313
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-來自兔融合瘤之輕鏈序列

<400> 313

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

Thr Val Thr Ile Ser Cys Gln Ser Ser Gln Ser Val Tyr Asn Asn Asn
20 25 30

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

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

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

Cys Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Gly Tyr Pro Gly Gly
85 90 95

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

<210> 314
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-來自兔融合瘤之輕鏈序列

<400> 314

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

Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile Val Thr Tyr
20 25 30

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

Tyr Asp Ala Ser Asp Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Lys Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Glu Cys
65 70 75 80

Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Ile Asn Asn Ile Ala
85 90 95

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

<210> 315
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-來自兔融合瘤之輕鏈序列

<400> 315

Ala Ile Lys Met Thr Gln Thr Pro Ala Ser Val Ser Glu Pro Val Gly
1 5 10 15

Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser Glu Asn Ile Asn Ser Trp
20 25 30

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

Tyr Glu Ala Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Lys Gly
50 55 60

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

Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Tyr Ile Tyr Ile Asp
85 90 95

Val Gly Asn Ile Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
100 105 110

<210> 316
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-來自兔融合瘤之輕鏈序列

<400> 316

Ala Ile Lys Met Thr Gln Thr Pro Ser Ser Val Ser Ala Ala Val Gly
1 5 10 15

Gly Thr Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Glu Ser Ile Ser Ser Trp
20 25 30

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

Tyr Glu Ala Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Lys Gly
50 55 60

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

Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Tyr Ile Tyr Ile Asp
85 90 95

Val Gly Asn Thr Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
100 105 110

<210> 317
<211> 110

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-來自兔融合瘤之輕鏈序列

<400> 317

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

Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ser Ser Gln Ser Val Asp Asn Asn Asn
20 25 30

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

Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Ser Leu Thr Ile Ser Gly Val Gln
65 70 75 80

Cys Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Gly Tyr Asp Asp Asp
85 90 95

Ala Glu Asn Ala Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
100 105 110

<210> 318
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-來自兔融合瘤之輕鏈序列

<400> 318

Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Ala Ser Val Ser Glu Pro Val Gly
1 5 10 15

Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser Glu Ser Ile Gly Asn Asn
20 25 30

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

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

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

Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Cys Thr Tyr Tyr Gly Ser Ser
85 90 95

Tyr Val Glu Ser Ser Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
100 105 110

<210> 319
<211> 38
<212> PRT
<213> 智人

<400> 319

Thr Cys Arg Leu Arg Glu Tyr Tyr Asp Gln Thr Ala Gln Met Cys Cys
1 5 10 15

Ser Lys Cys Ser Pro Gly Gln His Ala Lys Val Phe Cys Thr Lys Thr
20 25 30

Ser Asp Thr Val Cys Asp
35

<210> 320
<211> 36
<212> PRT
<213> 智人

<400> 320

Asp Ser Thr Tyr Thr Gln Leu Trp Asn Trp Val Pro Glu Cys Leu Ser
1 5 10 15

Cys Gly Ser Arg Cys Ser Ser Asp Gln Val Glu Thr Gln Ala Cys Thr
20 25 30

Arg Glu Gln Asn
35

<210> 321
<211> 28
<212> PRT
<213> 智人

<400> 321

Leu Ser Lys Gln Glu Gly Cys Arg Leu Cys Ala Pro Leu Arg Lys Cys
1 5 10 15

Arg Pro Gly Phe Gly Val Ala Arg Pro Gly Thr Glu
20 25

<210> 322
<211> 20
<212> PRT
<213> 智人

<400> 322

Leu Cys Ala Pro Leu Arg Lys Cys Arg Pro Gly Phe Gly Val Ala Arg
1 5 10 15

Pro Gly Thr Glu
20

<210> 323
<211> 28
<212> PRT
<213> 智人

<400> 323

Thr Phe Ser Asn Thr Thr Ser Ser Thr Asp Ile Cys Arg Pro His Gln

1 5 10 15

Ile Cys Asn Val Val Ala Ile Pro Gly Asn Ala Ser
20 25

<210> 324
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-間隔子序列

<400> 324

Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Val Asp
1 5 10

<210> 325
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-間隔子序列

<400> 325

Lys Glu Ser Gly Ser Val Ser Ser Glu Gln Leu Ala Gln Phe Arg Ser
1 5 10 15

Leu Asp

<210> 326
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 在實驗室中製造-連接子序列

<400> 326

Gly Gly Gly Gly Ser

15

<210> 327
<211> 41
<212> PRT
<213> 智人

<400> 327

Cys Arg Leu Arg Glu Tyr Tyr Asp Gln Thr Ala Gln Met Cys Cys Ser
1510

Lys Cys Ser Pro Gly Gln His Ala Lys Val Phe Cys Thr Lys Thr Ser
202530

Asp Thr Val Cys Asp Ser Cys Glu Asp
3540

<210> 328
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 328

Thr Ala Gln Met Cys Cys Ser Lys
15

<210> 329
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人

<400> 329

Thr Val Cys Asp Ser
15

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種經分離之抗體或其抗原結合片段，其結合至腫瘤壞死因子受體2 (TNFR2)，該經分離之抗體或其抗原結合片段包含：

包含分別闡述於SEQ ID NO: 37-39中之VHCDR1、VHCDR2及VHCDR3區的重鏈可變(VH)區；及包含分別闡述於SEQ ID NO: 40-42中之VLCDR1、VLCDR2及VLCDR3區的輕鏈可變(VL)區；

包含分別闡述於SEQ ID NO: 1-3中之VHCDR1、VHCDR2及VHCDR3區的VH區；及包含分別闡述於SEQ ID NO: 4-6中之VLCDR1、VLCDR2及VLCDR3區的VL區；

包含分別闡述於SEQ ID NO: 7-9中之VHCDR1、VHCDR2及VHCDR3區的VH區；及包含分別闡述於SEQ ID NO: 10-12中之VLCDR1、VLCDR2及VLCDR3區的VL區；

包含分別闡述於SEQ ID NO: 13-15中之VHCDR1、VHCDR2及VHCDR3區的VH區；及包含分別闡述於SEQ ID NO: 16-18中之VLCDR1、VLCDR2及VLCDR3區的VL區；

包含分別闡述於SEQ ID NO: 19-21中之VHCDR1、VHCDR2及VHCDR3區的VH區；及包含分別闡述於SEQ ID NO: 22-24中之VLCDR1、VLCDR2及VLCDR3區的VL區；

包含分別闡述於SEQ ID NO: 25-27中之VHCDR1、VHCDR2及VHCDR3區的VH區；及包含分別闡述於SEQ ID NO: 28-30中之VLCDR1、VLCDR2及VLCDR3區的VL區；

包含分別闡述於SEQ ID NO: 31-33中之VHCDR1、VHCDR2及

VHCDR3區的VH區；及包含分別闡述於SEQ ID NO: 34-36中之VLCDR1、VLCDR2及VLCDR3區的VL區；

包含分別闡述於SEQ ID NO: 43-45中之VHCDR1、VHCDR2及VHCDR3區的VH區；及包含分別闡述於SEQ ID NO: 46-48中之VLCDR1、VLCDR2及VLCDR3區的VL區；

包含分別闡述於SEQ ID NO: 49-51中之VHCDR1、VHCDR2及VHCDR3區的VH區；及包含分別闡述於SEQ ID NO: 52-54中之VLCDR1、VLCDR2及VLCDR3區的VL區；

包含分別闡述於SEQ ID NO: 55-57中之VHCDR1、VHCDR2及VHCDR3區的VH區；及包含分別闡述於SEQ ID NO: 58-60中之VLCDR1、VLCDR2及VLCDR3區的VL區；

包含分別闡述於SEQ ID NO: 61-63中之VHCDR1、VHCDR2及VHCDR3區的VH區；及包含分別闡述於SEQ ID NO: 64-66中之VLCDR1、VLCDR2及VLCDR3區的VL區；

包含分別闡述於SEQ ID NO: 67-69中之VHCDR1、VHCDR2及VHCDR3區的VH區；及包含分別闡述於SEQ ID NO: 70-72中之VLCDR1、VLCDR2及VLCDR3區的VL區；

包含分別闡述於SEQ ID NO: 73-75中之VHCDR1、VHCDR2及VHCDR3區的VH區；及包含分別闡述於SEQ ID NO: 76-78中之VLCDR1、VLCDR2及VLCDR3區的VL區；

包含分別闡述於SEQ ID NO: 79-81中之VHCDR1、VHCDR2及VHCDR3區的VH區；及包含分別闡述於SEQ ID NO: 82-84中之VLCDR1、VLCDR2及VLCDR3區的VL區；

包含分別闡述於SEQ ID NO: 85-87中之VHCDR1、VHCDR2及VHCDR3區的VH區；及包含分別闡述於SEQ ID NO: 88-90中之VLCDR1、VLCDR2及VLCDR3區的VL區；

包含分別闡述於SEQ ID NO: 91-93中之VHCDR1、VHCDR2及VHCDR3區的VH區；及包含分別闡述於SEQ ID NO: 94-96中之VLCDR1、VLCDR2及VLCDR3區的VL區；或

包含分別闡述於SEQ ID NO: 97-99中之VHCDR1、VHCDR2及VHCDR3區的VH區；及包含分別闡述於SEQ ID NO: 100-102中之VLCDR1、VLCDR2及VLCDR3區的VL區；

或該抗體或其抗原結合片段之變異體，其包含與(i)及(ii)之重鏈及輕鏈可變區一致之重鏈及輕鏈可變區，但在該等CDR區中有多至1、2、3、4、5、6、7或8個總胺基酸取代。

【請求項2】

如請求項1之經分離之抗體或其抗原結合片段，其中該VH區包含與選自SEQ ID NO: 115、103、105、107、109、111、113、117、119、121、123、125、127、129、131、133及135之序列具有至少90%一致性之胺基酸序列，及/或其中該VL區包含與選自SEQ ID NO: 116、104、106、108、110、112、114、118、120、122、124、126、128、130、134及136之序列具有至少90%一致性之胺基酸序列。

【請求項3】

如請求項2之經分離之抗體或其抗原結合片段，其包含：

SEQ ID NO: 115中所闡述之VH區及SEQ ID NO: 116中所闡述之VL區；

SEQ ID NO: 103中所闡述之VH區及SEQ ID NO: 104中所闡述之VL區；

SEQ ID NO: 105中所闡述之VH區及SEQ ID NO: 106中所闡述之VL區；

SEQ ID NO: 107中所闡述之VH區及SEQ ID NO: 108中所闡述之VL區；

SEQ ID NO: 109中所闡述之VH區及SEQ ID NO: 110中所闡述之VL區；

SEQ ID NO: 111中所闡述之VH區及SEQ ID NO: 112中所闡述之VL區；

SEQ ID NO: 113中所闡述之VH區及SEQ ID NO: 114中所闡述之VL區；

SEQ ID NO: 117中所闡述之VH區及SEQ ID NO: 118中所闡述之VL區；

SEQ ID NO: 119中所闡述之VH區及SEQ ID NO: 120中所闡述之VL區；

SEQ ID NO: 121中所闡述之VH區及SEQ ID NO: 122中所闡述之VL區；

SEQ ID NO: 123中所闡述之VH區及SEQ ID NO: 124中所闡述之VL區；

SEQ ID NO: 125中所闡述之VH區及SEQ ID NO: 126中所闡述之VL區；

SEQ ID NO: 127中所闡述之VH區及SEQ ID NO: 128中所闡述之VL

區；

SEQ ID NO: 129中所闡述之VH區及SEQ ID NO: 130中所闡述之VL

區；

SEQ ID NO: 131中所闡述之VH區及SEQ ID NO: 132中所闡述之VL

區；

SEQ ID NO: 133中所闡述之VH區及SEQ ID NO: 134中所闡述之VL

區；或

SEQ ID NO: 135中所闡述之VH區及SEQ ID NO: 136中所闡述之VL

區。

【請求項4】

一種經分離之抗體或其抗原結合片段，其在抗原決定基處結合於人類腫瘤壞死因子受體2 (TNFR2)，該抗原決定基包含以下，由以下組成或基本上由以下組成：一或多個選自如由成熟人類TNFR2序列(FL人類TNFR2之殘基23-461)所定義之R21、Y23、T27、S33、K34、T51及S55之殘基，視情況其中該抗原決定基包含以下，由以下組成或基本上由以下組成：一或多個選自REY、TAQMCCSK (SEQ ID NO: 328)及TVCDS (SEQ ID NO: 329)之殘基。

【請求項5】

如請求項4之經分離之抗體或其抗原結合片段，其包含：包含分別闡述於SEQ ID NO: 37-39中之VHCDR1、VHCDR2及VHCDR3區的重鏈可變(VH)區；及包含分別闡述於SEQ ID NO: 40-42中之VLCDR1、VLCDR2及VLCDR3區的輕鏈可變(VL)區。

【請求項6】

如請求項4或5之經分離之抗體或其抗原結合片段，其中該VH區包含與SEQ ID NO: 115具有至少90%一致性之胺基酸序列，及其中該VL區包含與SEQ ID NO: 116具有至少90%一致性之胺基酸序列。

【請求項7】

如請求項6之經分離之抗體或其抗原結合片段，其包含SEQ ID NO: 115中所闡述之VH區及SEQ ID NO: 116中所闡述之VL區。

【請求項8】

如請求項1至5中任一項之經分離之抗體或其抗原結合片段，其結合至人類TNFR2，視情況為可溶性及細胞表現之人類TNFR2，視情況其結合至至少一個、兩個、三個、四個或五個選自以下之人類TNFR2肽抗原決定基：SEQ ID NOs: 319、327、328、329、320、321、322及323。

【請求項9】

如請求項1至5中任一項之經分離之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體經人類化；或

其中該抗體係選自由以下組成之群：單鏈抗體、scFv、不具有鉸鏈區之單價抗體、微型抗體及前抗體(probody)；或

其中該抗體為Fab或Fab'片段；或

其中該抗體為F(ab')₂片段；或

其中該抗體為全抗體；或

其中該抗體為雙特異性或多特異性抗體；或

其中該抗體包含人類IgG恆定域，或其中該IgG恆定域包含IgG1 Fc區，視情況經修飾之Fc區，其視情況經一或多個胺基酸取代修飾。

【請求項10】

如請求項9之經分離之抗體或其抗原結合片段，其中該IgG恆定域包含IgG1 CH1域。

【請求項11】

如請求項1至5中任一項之經分離之抗體或其抗原結合片段，其以約2 nM或更低之 K_D 結合於人類TNFR2，視情況為至少一個選自由下列所組成之群之肽抗原決定基：SEQ ID NOs: 319、327、328、329、320、321、322及323，或其以約0.7 nM或更低之 K_D 結合於人類TNFR2，或以約50 pm或更低之 K_D 結合於初級T細胞，視情況 T_{reg} 上之人類TNFR2；及/或

其中該經分離之抗體或其抗原結合片段

- (a) 抑制TNF- α 與TNFR2之結合；
- (b) 抑制TNFR2信號傳導；
- (c) 活化TNFR2信號傳導；
- (d) 抑制TNFR2二聚/三聚作用；
- (e) 交叉反應性結合於人類TNFR2及食蟹獼猴TNFR2；
- (f) 藉由抗體依賴性細胞毒性(ADCC)增加/誘導腫瘤細胞、 T_{reg} 及/或抑制骨髓細胞(視情況巨噬細胞、嗜中性白血球及骨髓來源抑制細胞(MDSC))之細胞殺滅/耗乏；
- (g) 藉由巨噬細胞介導之抗體依賴性細胞吞噬作用(ADCP)增加/誘導腫瘤細胞、 T_{reg} 及/或抑制骨髓細胞(視情況巨噬細胞、嗜中性白血球及MDSC)之細胞殺滅/耗乏；
- (h) 減少骨髓細胞(視情況巨噬細胞、嗜中性白血球及MDSC)之免疫抑制；
- (i) 將MDSC及/或M2巨噬細胞轉化成促炎性M1巨噬細胞；

- (j) 將T_{reg}轉化為效應T細胞；
- (k) 將冷性腫瘤轉化成熱性腫瘤；
- (l) 減少T_{reg}介導之免疫抑制；或
- (m) (a)-(k)中之任何一或多者之組合；及/或

其中該經分離之抗體或其抗原結合片段不實質上結合於TNFR1、疱疹病毒侵入介體(HVEM)、CD40、死亡受體6 (DR6)及/或骨保護素(OPG)。

【請求項12】

如請求項1至5中任一項之經分離之抗體或其抗原結合片段，其為TNFR2拮抗劑。

【請求項13】

如請求項1至5中任一項之經分離之抗體或其抗原結合片段，其為TNFR2促效劑。

【請求項14】

一種經分離之聚核苷酸，其編碼如請求項1至13中任一項之經分離之抗體或其抗原結合片段。

【請求項15】

一種表現載體，其包含如請求項14之經分離之聚核苷酸。

【請求項16】

一種經分離宿主細胞，其包含如請求項15之表現載體。

【請求項17】

一種組合物，其包含生理學上可接受之載劑及治療有效量之如請求項1至13中任一項之經分離之抗體或其抗原結合片段。

【請求項18】

一種如請求項17之組合物之用途，其用於製造治療患有癌症之患者的藥劑。

【請求項19】

如請求項18之用途，其中該抗體或其抗原結合片段為TNFR2拮抗劑。

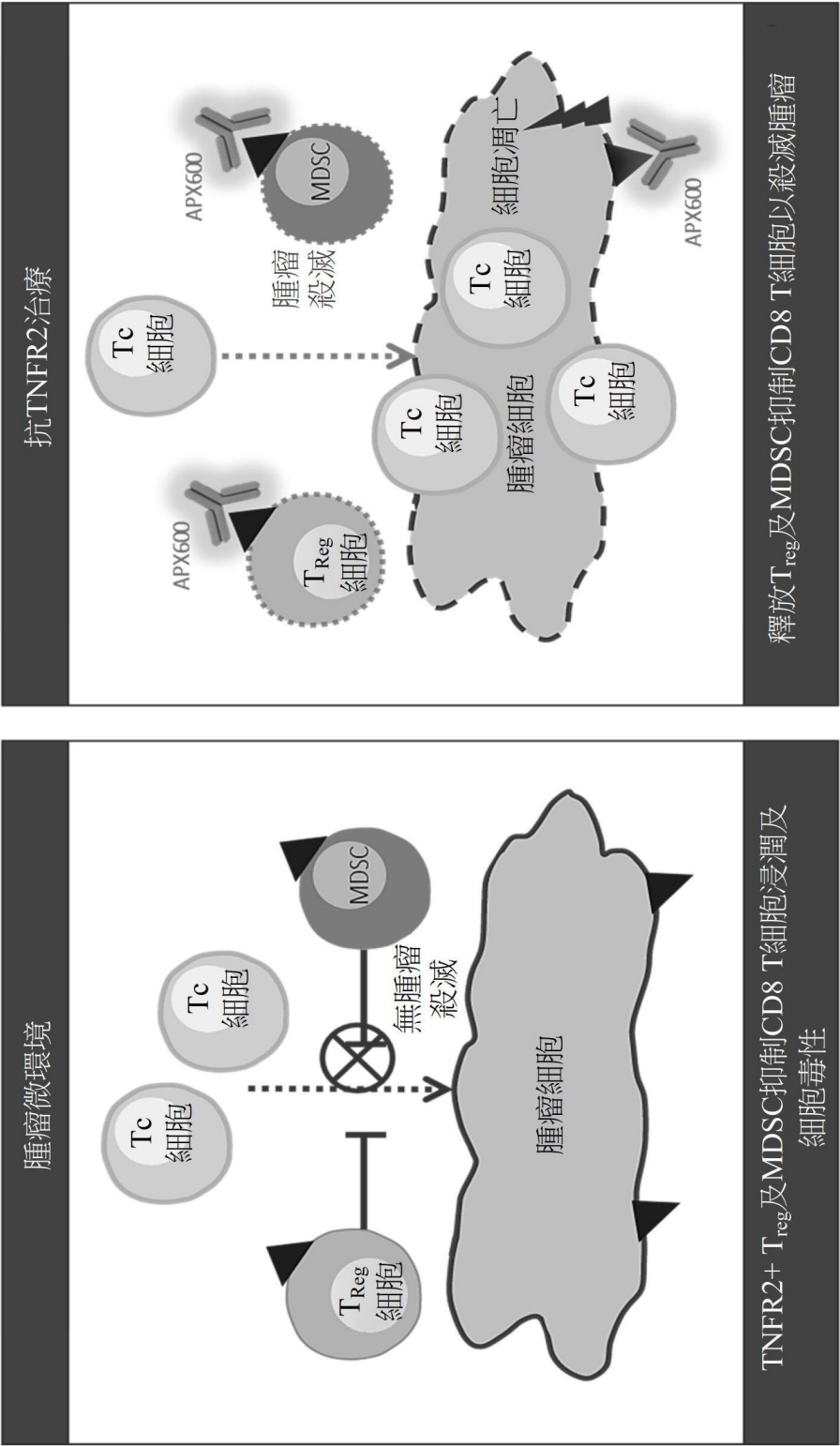
【請求項20】

一種如請求項17之組合物之用途，其用於製造治療患有發炎性及/或自體免疫疾病之患者的藥劑。

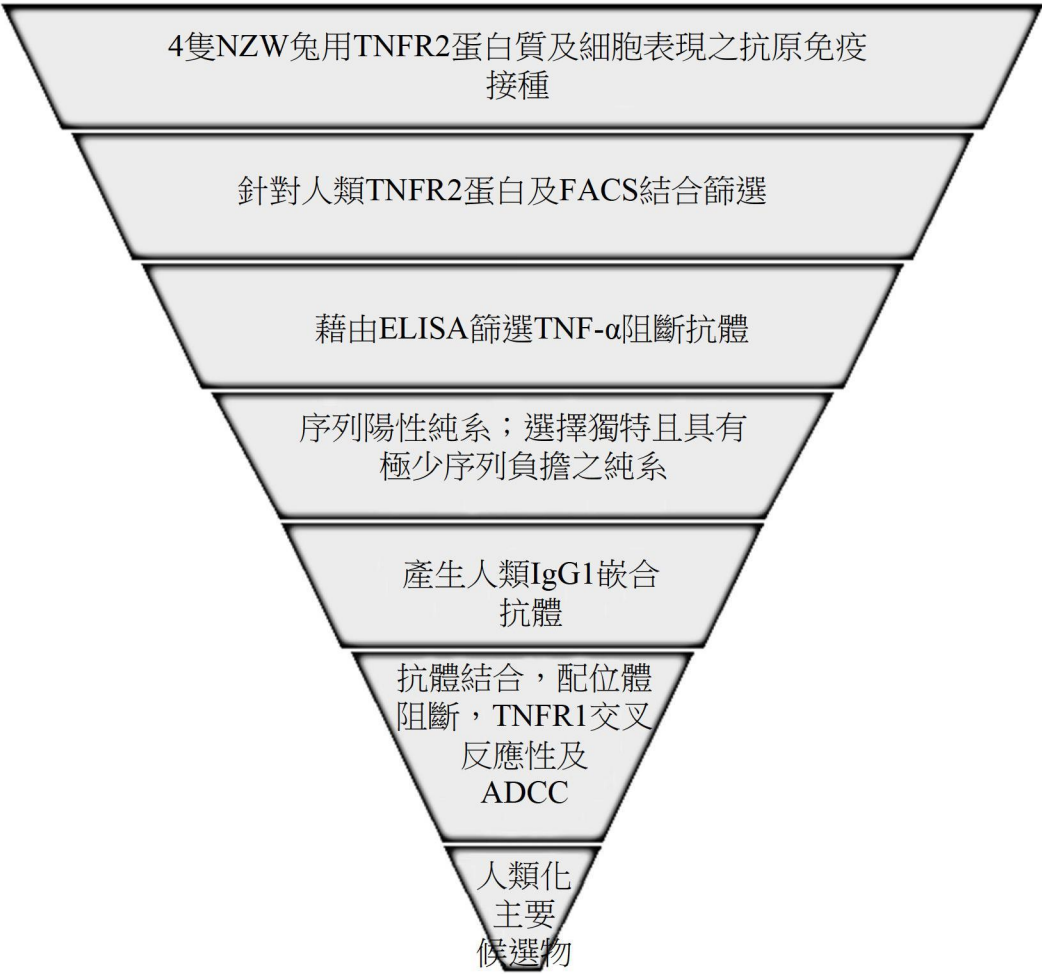
【請求項21】

如請求項20之用途，其中該抗體或其抗原結合片段為TNFR2促效劑。

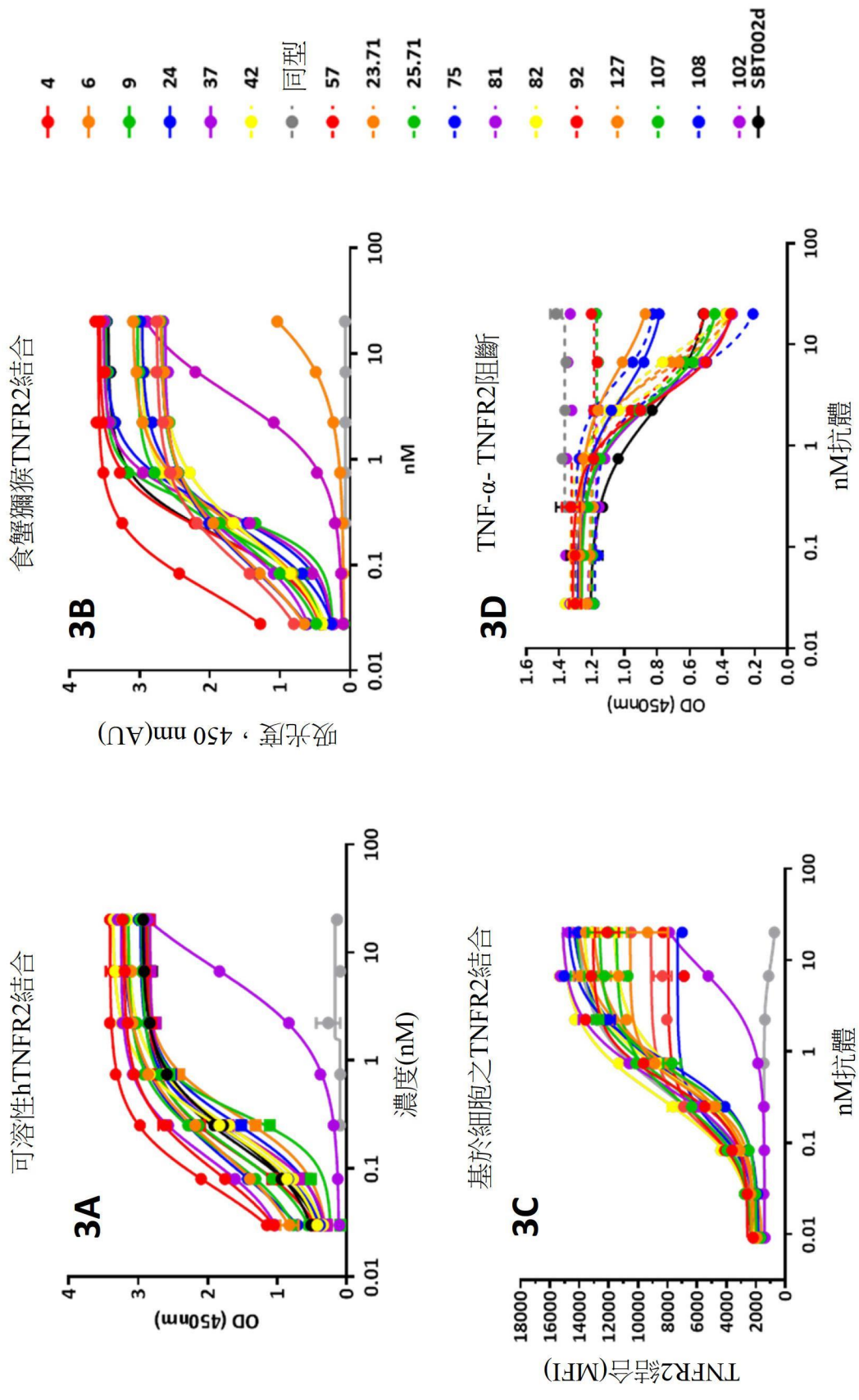
【發明圖式】



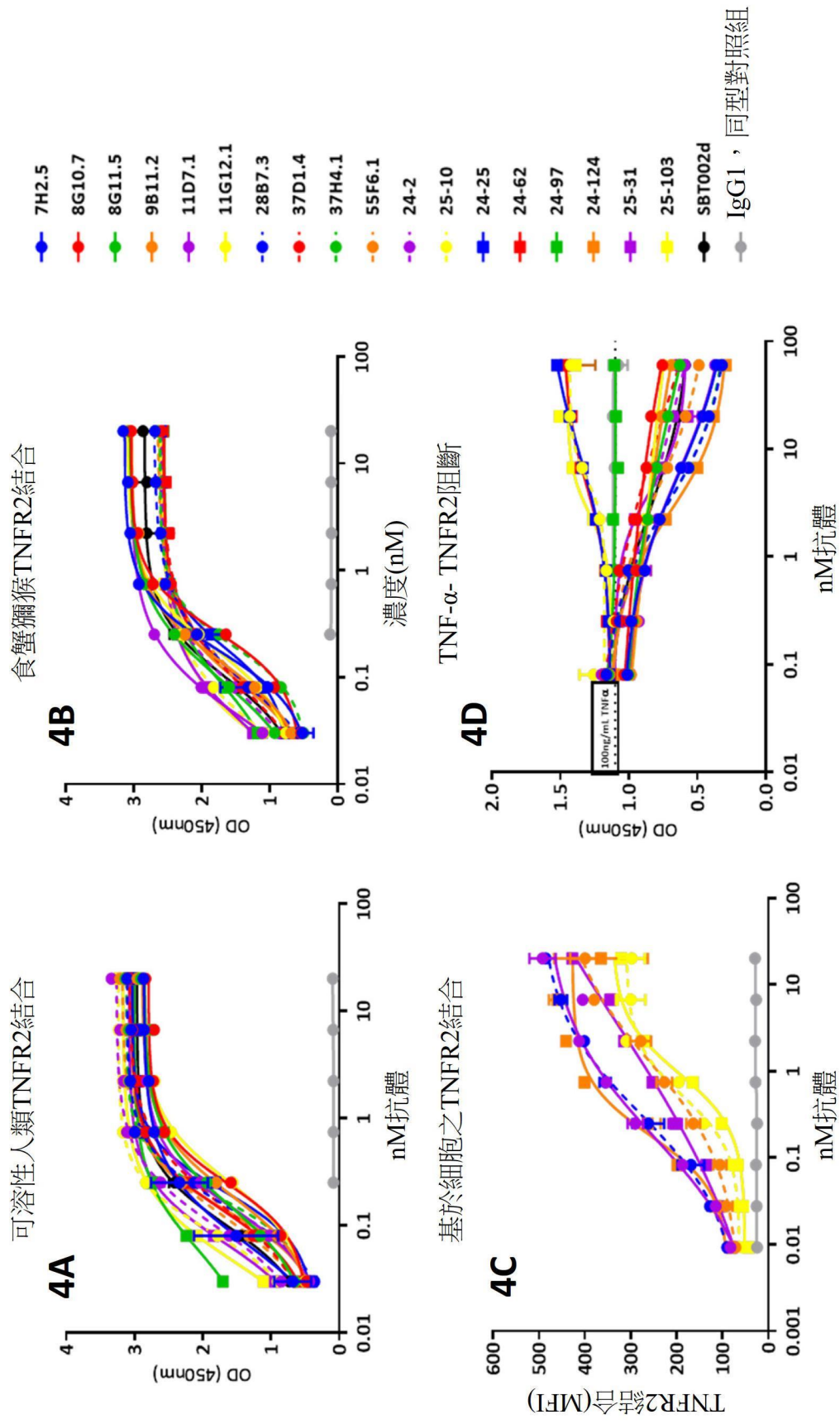
【圖1】



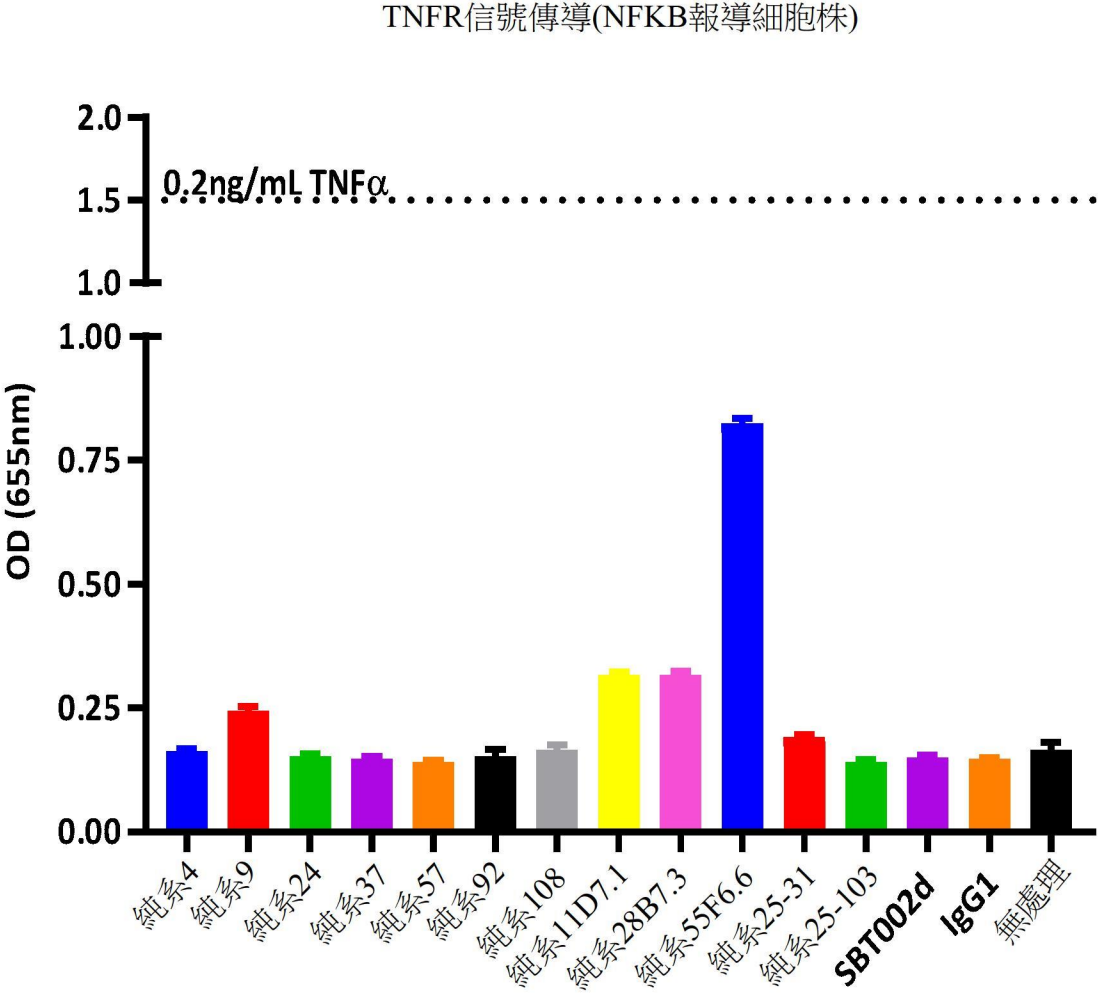
【圖2】



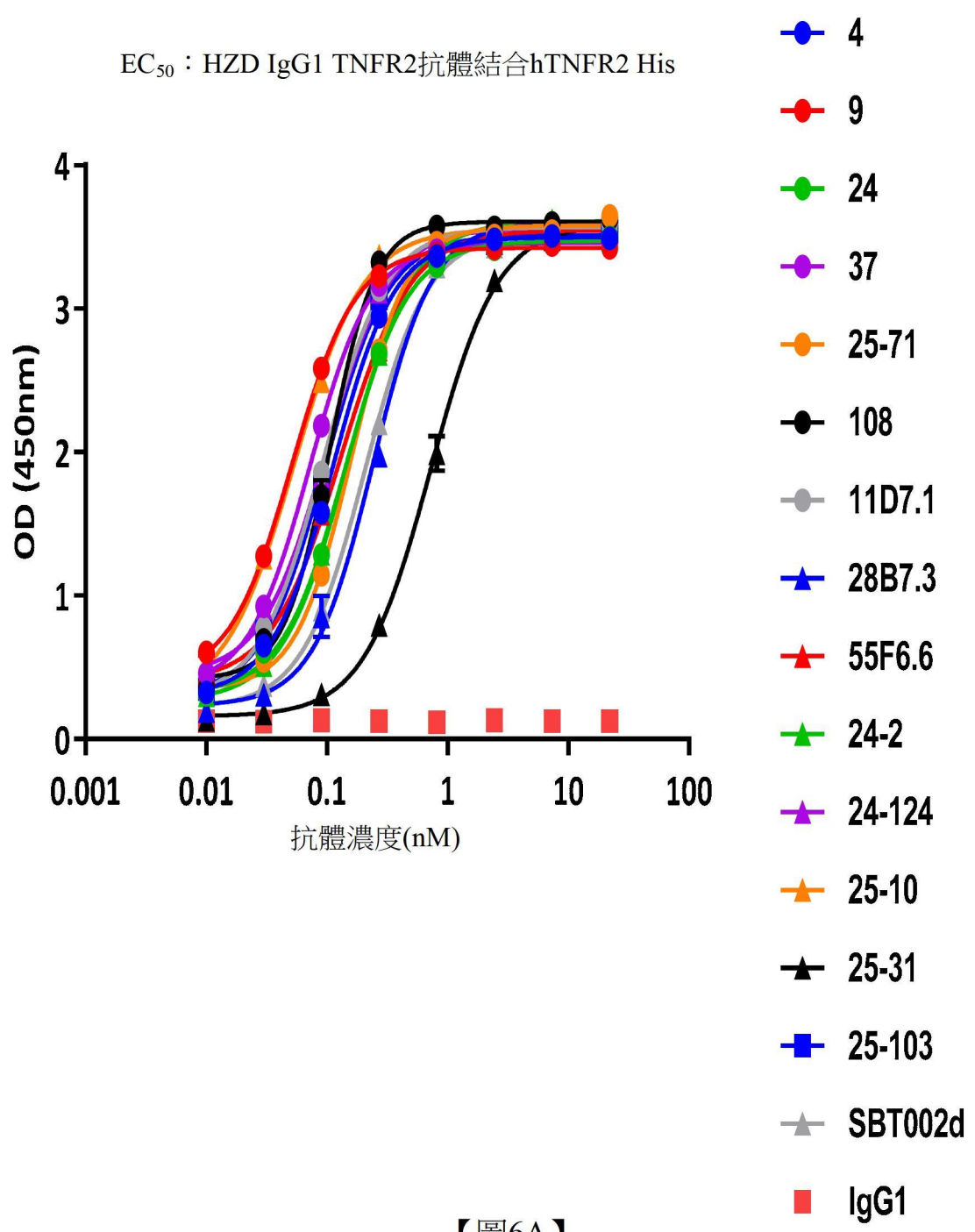
【圖3A-3D】



【圖4A-4D】

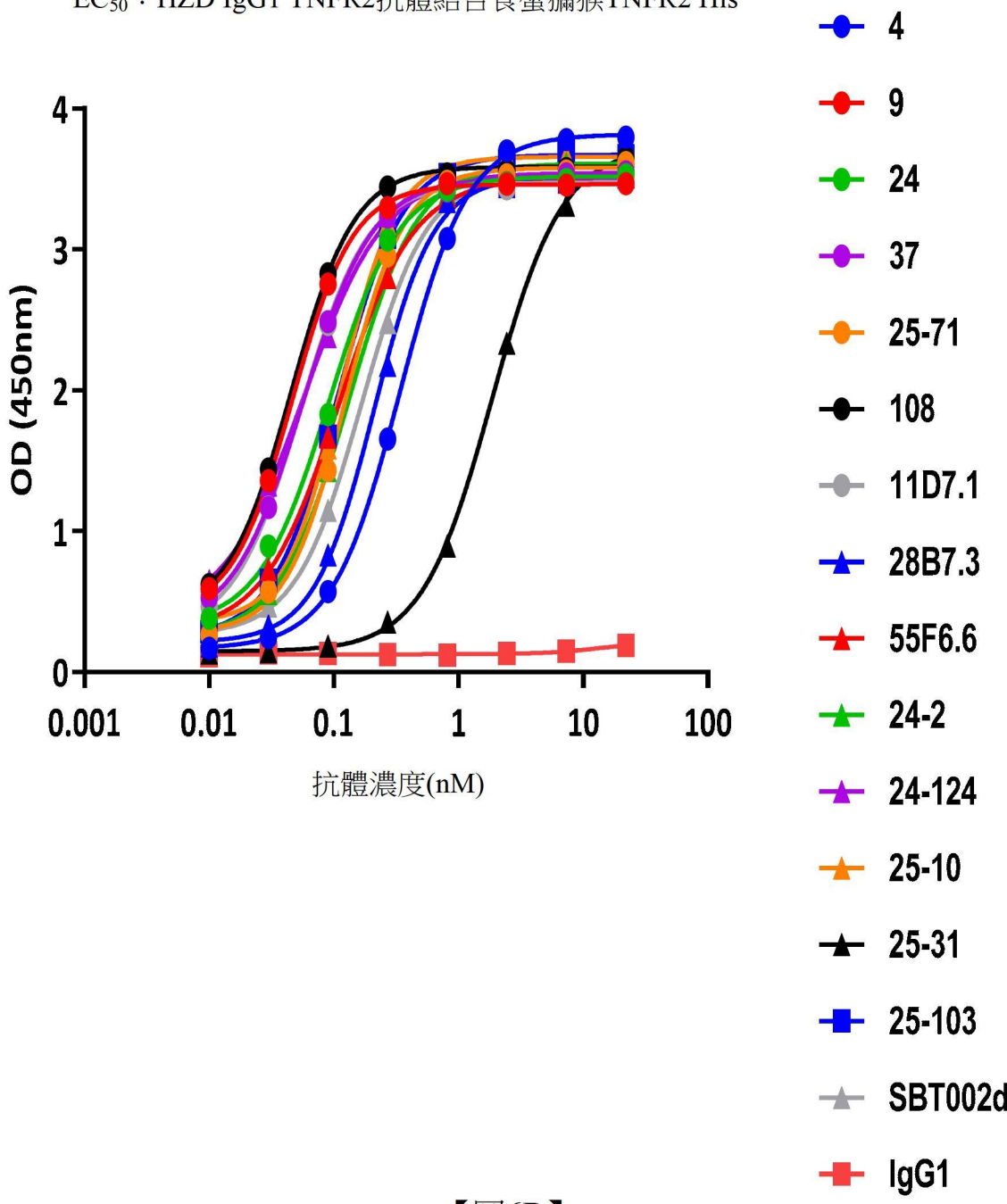


【圖5】

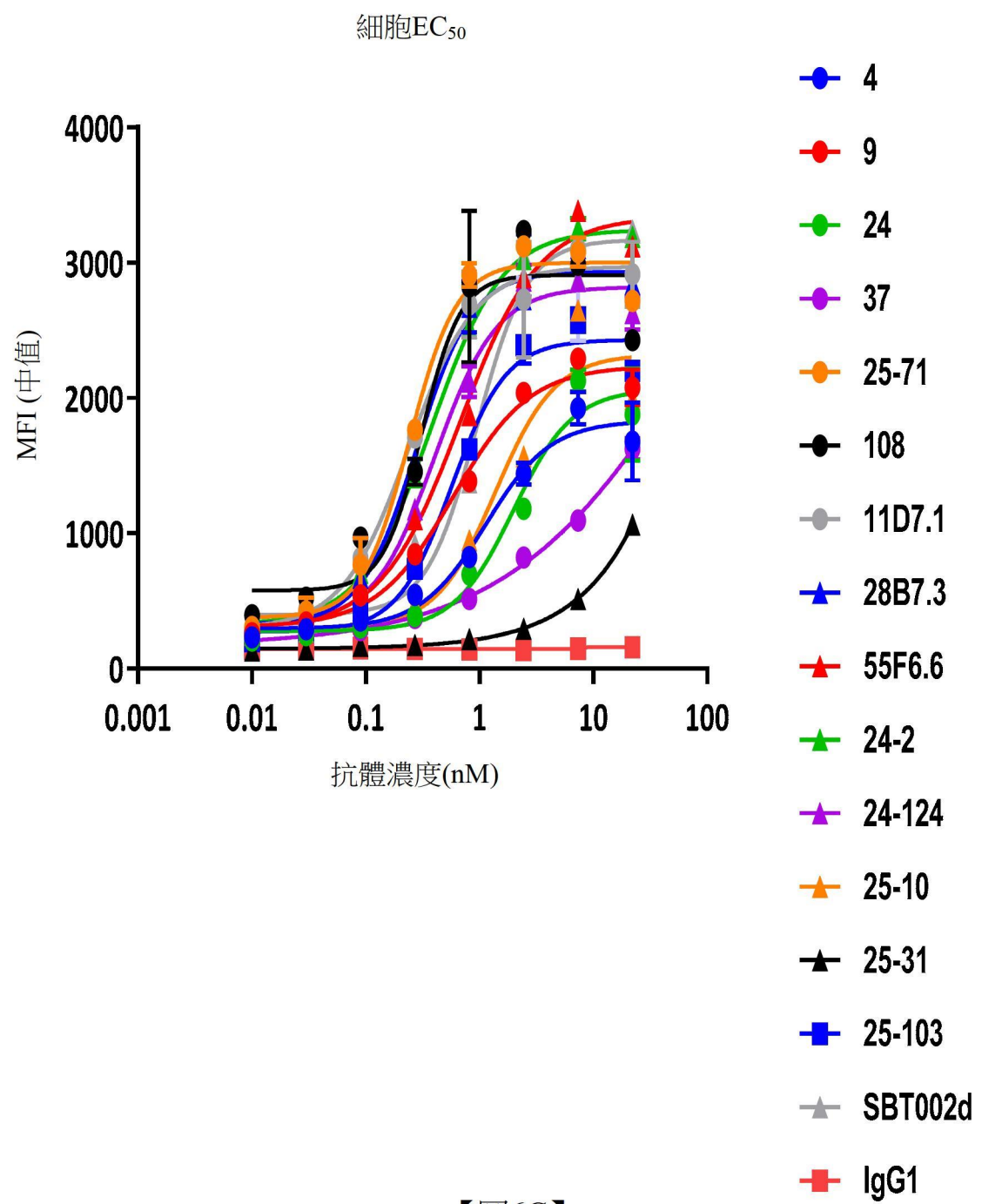


【圖6A】

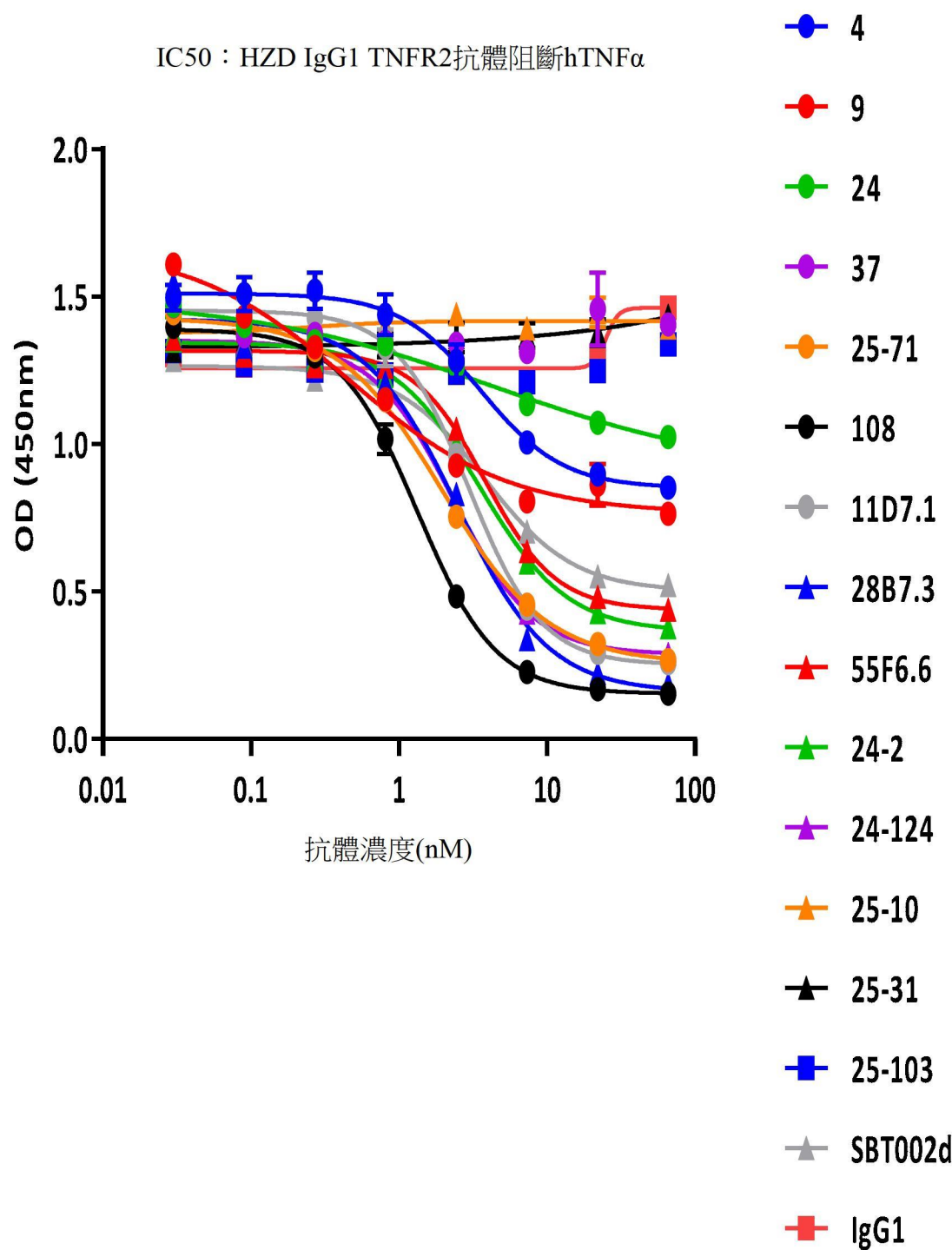
EC₅₀ : HZD IgG1 TNFR2抗體結合食蟹獼猴TNFR2 His



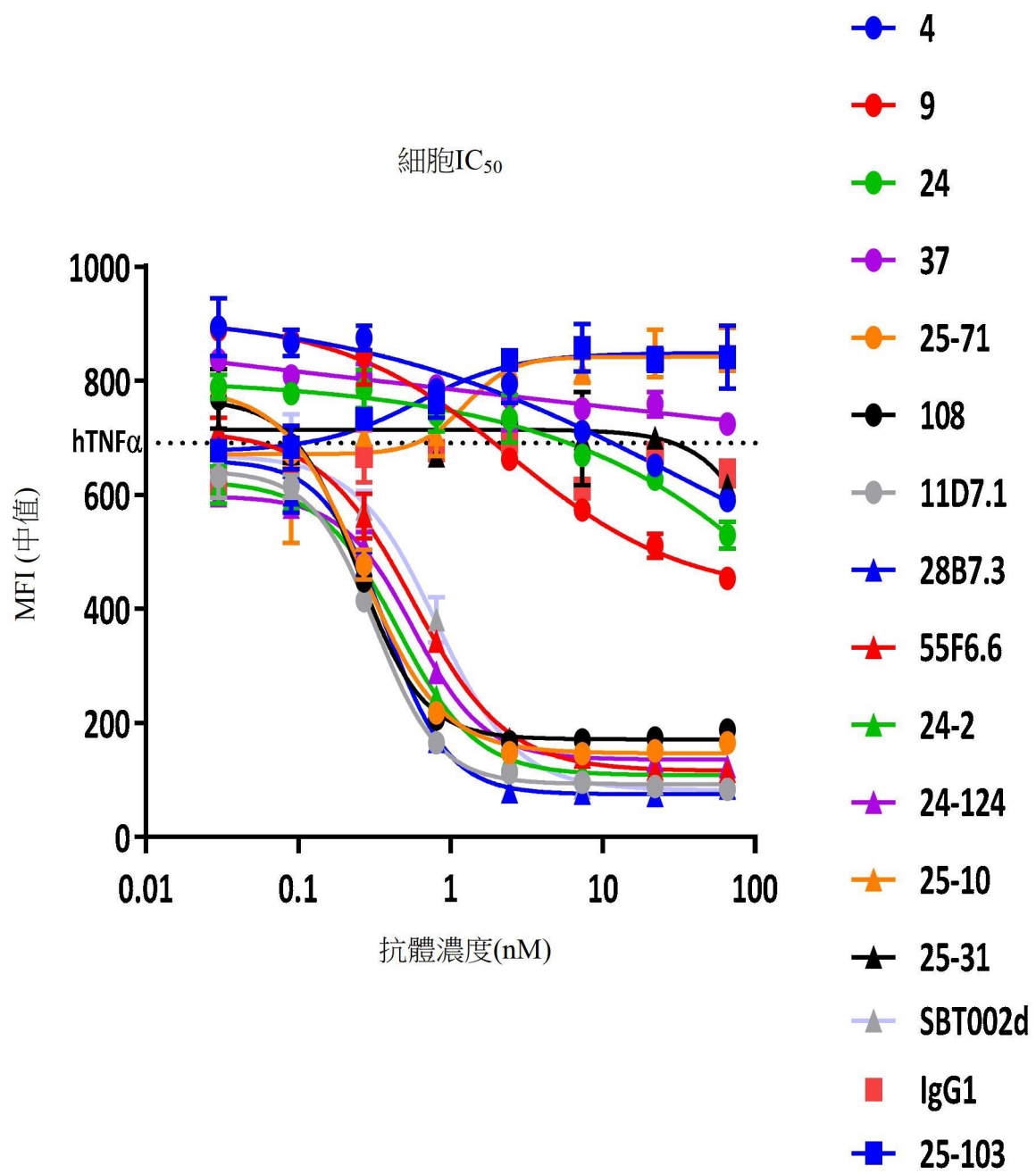
【圖6B】



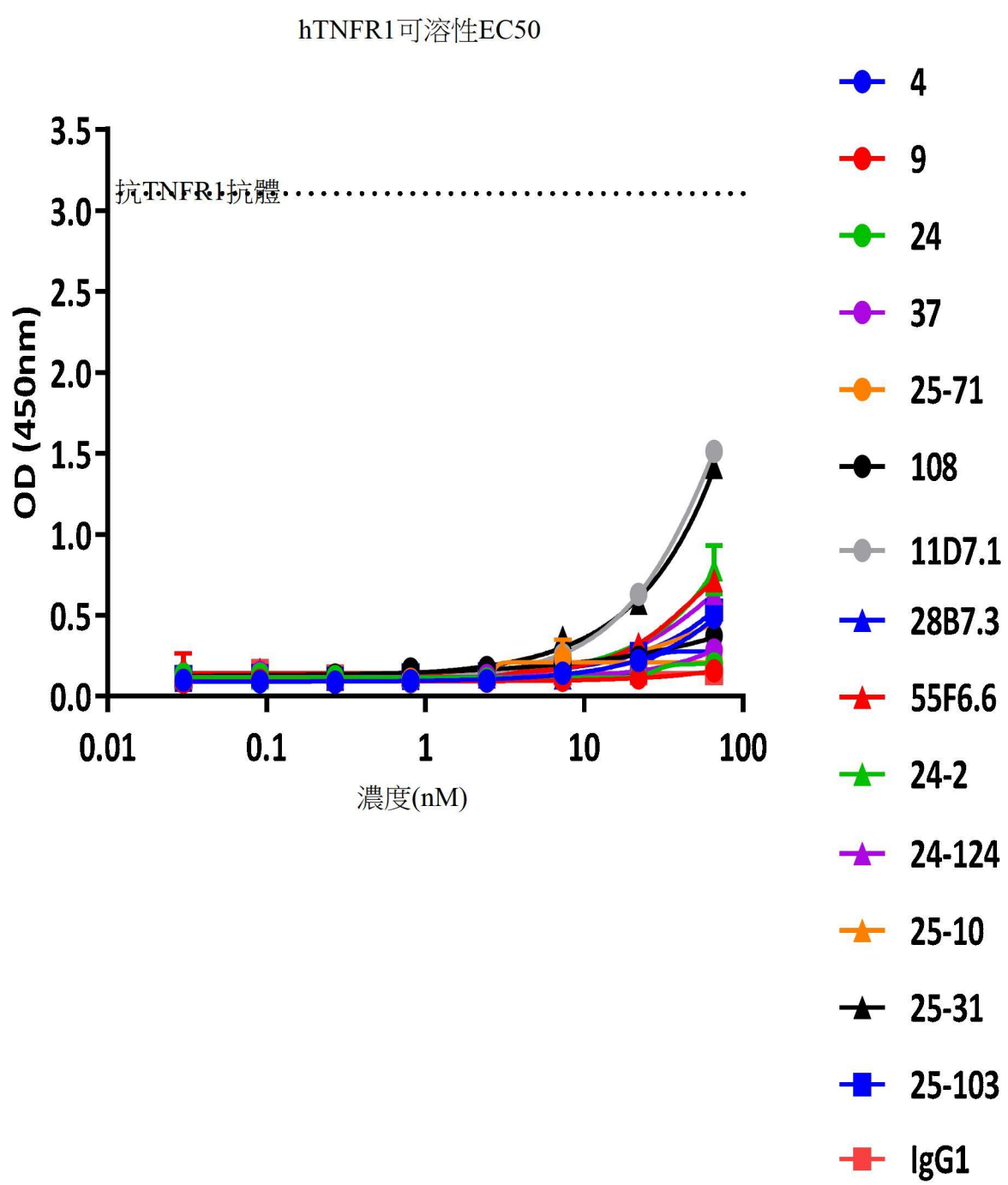
【圖6C】



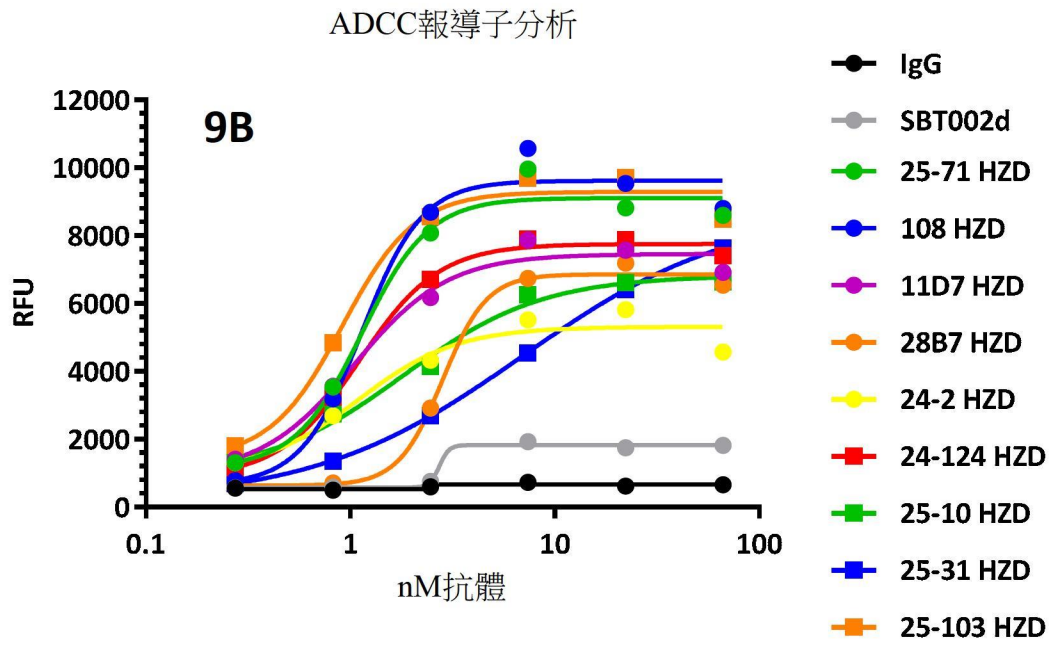
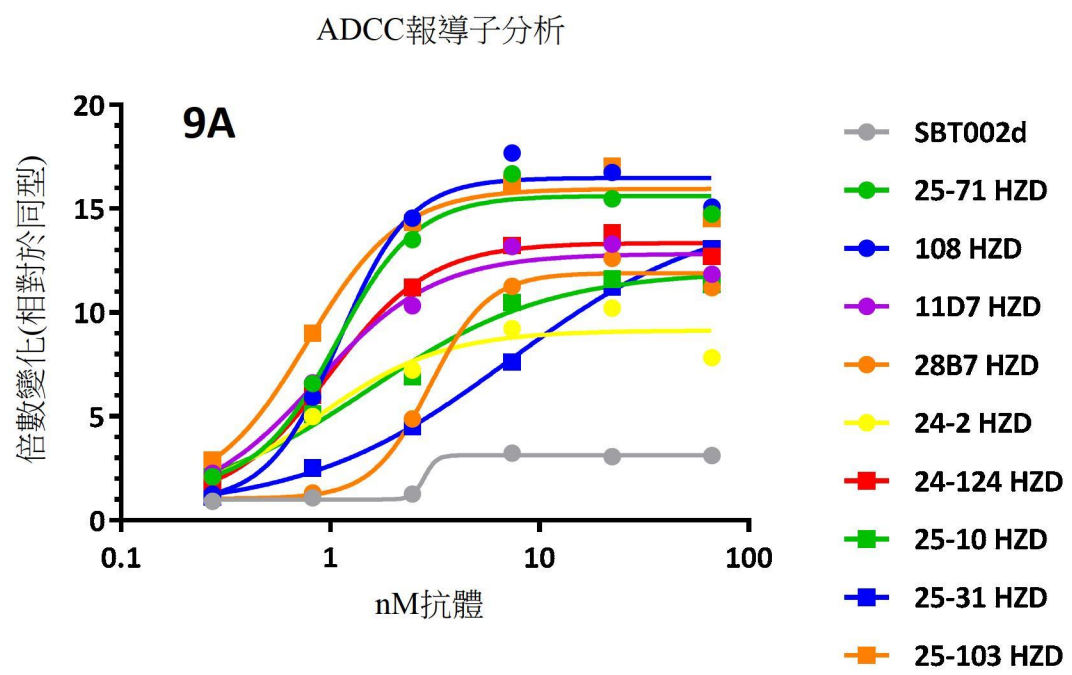
【圖6D】



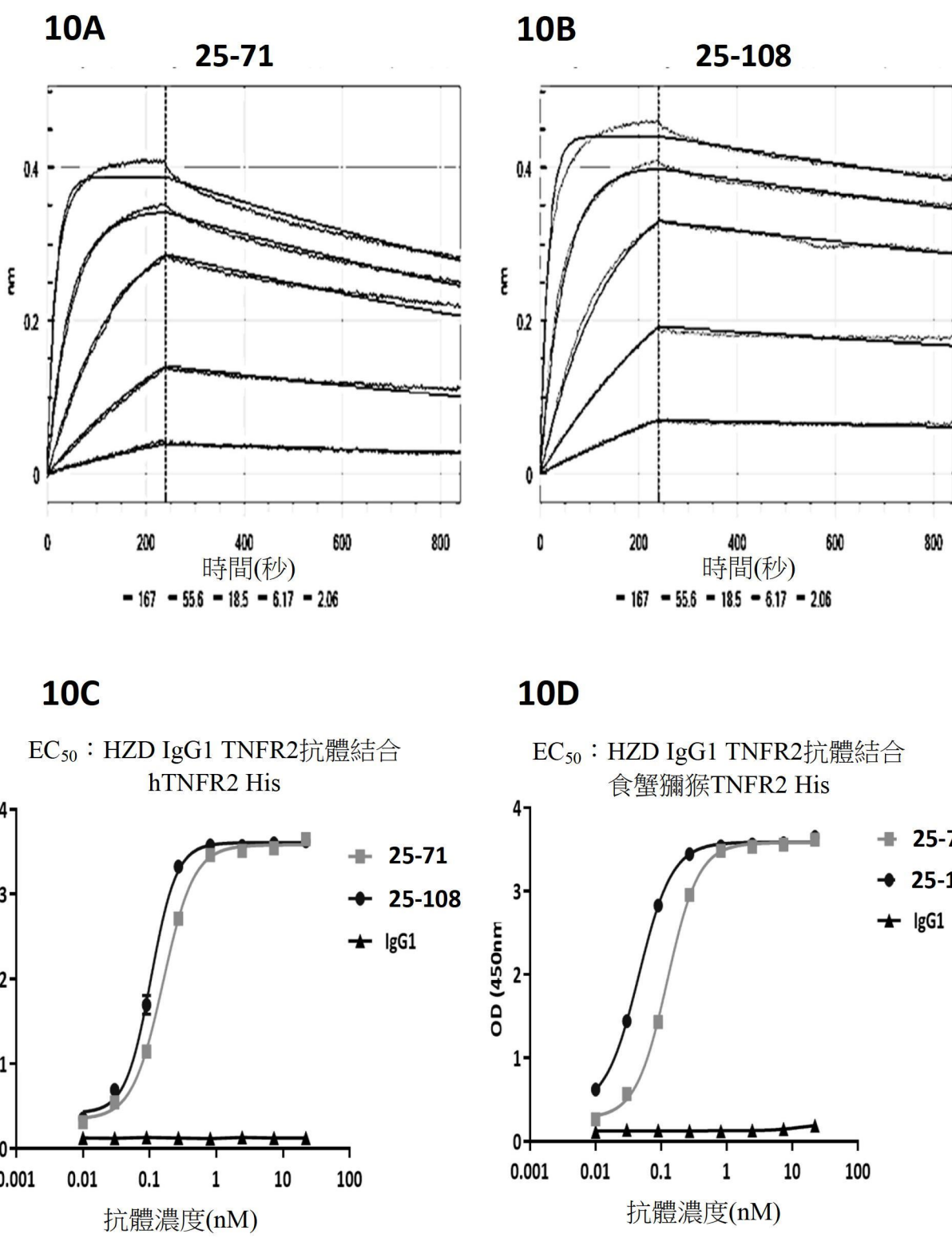
【圖7】



【圖8】

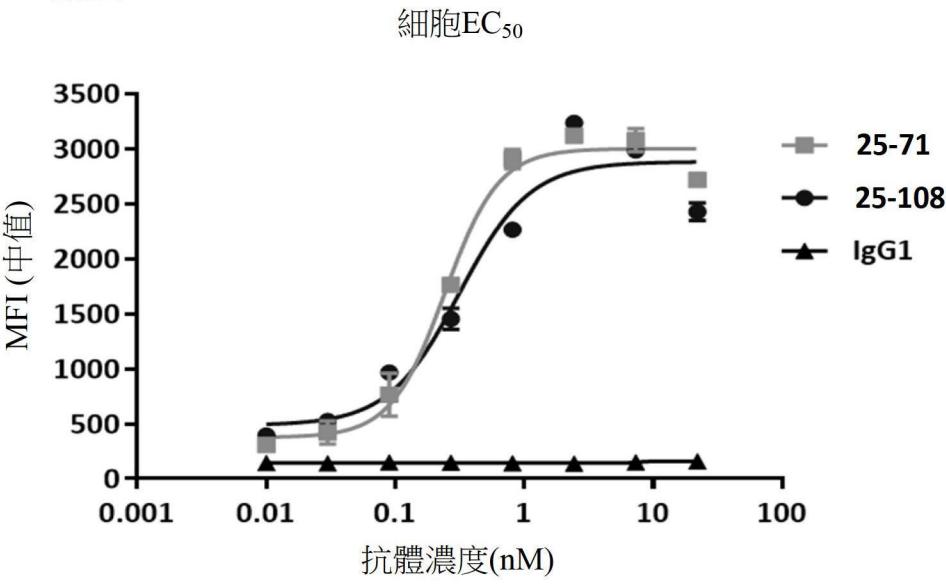


【圖9A-9B】

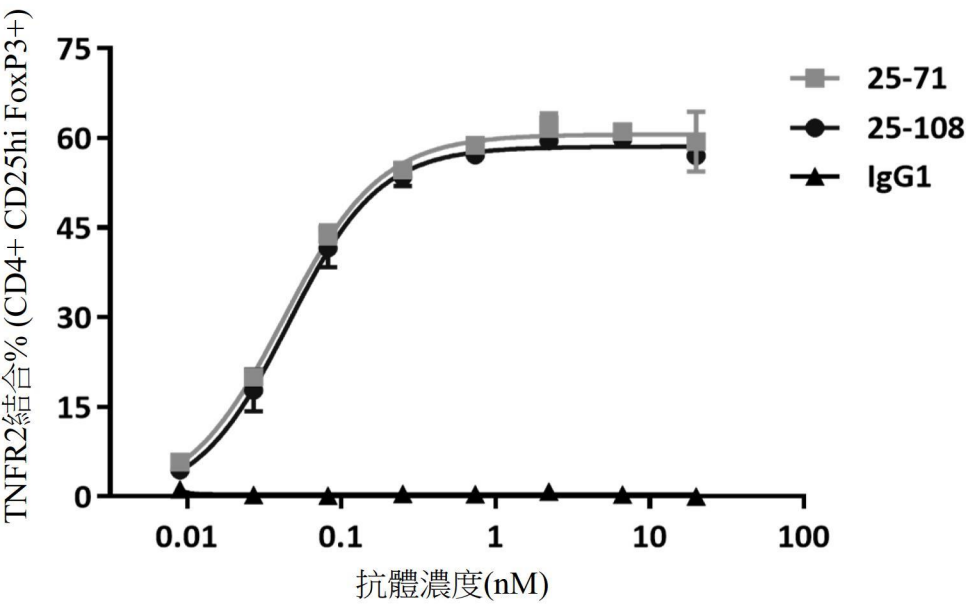


【圖10A-10D】

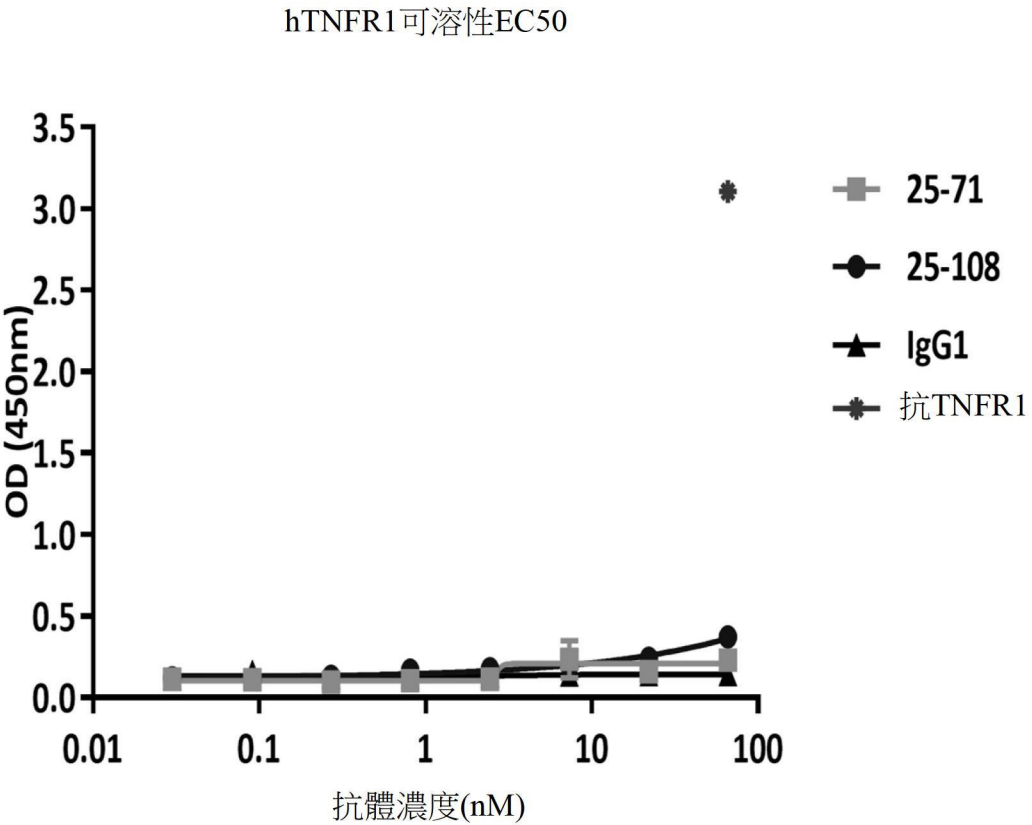
10E



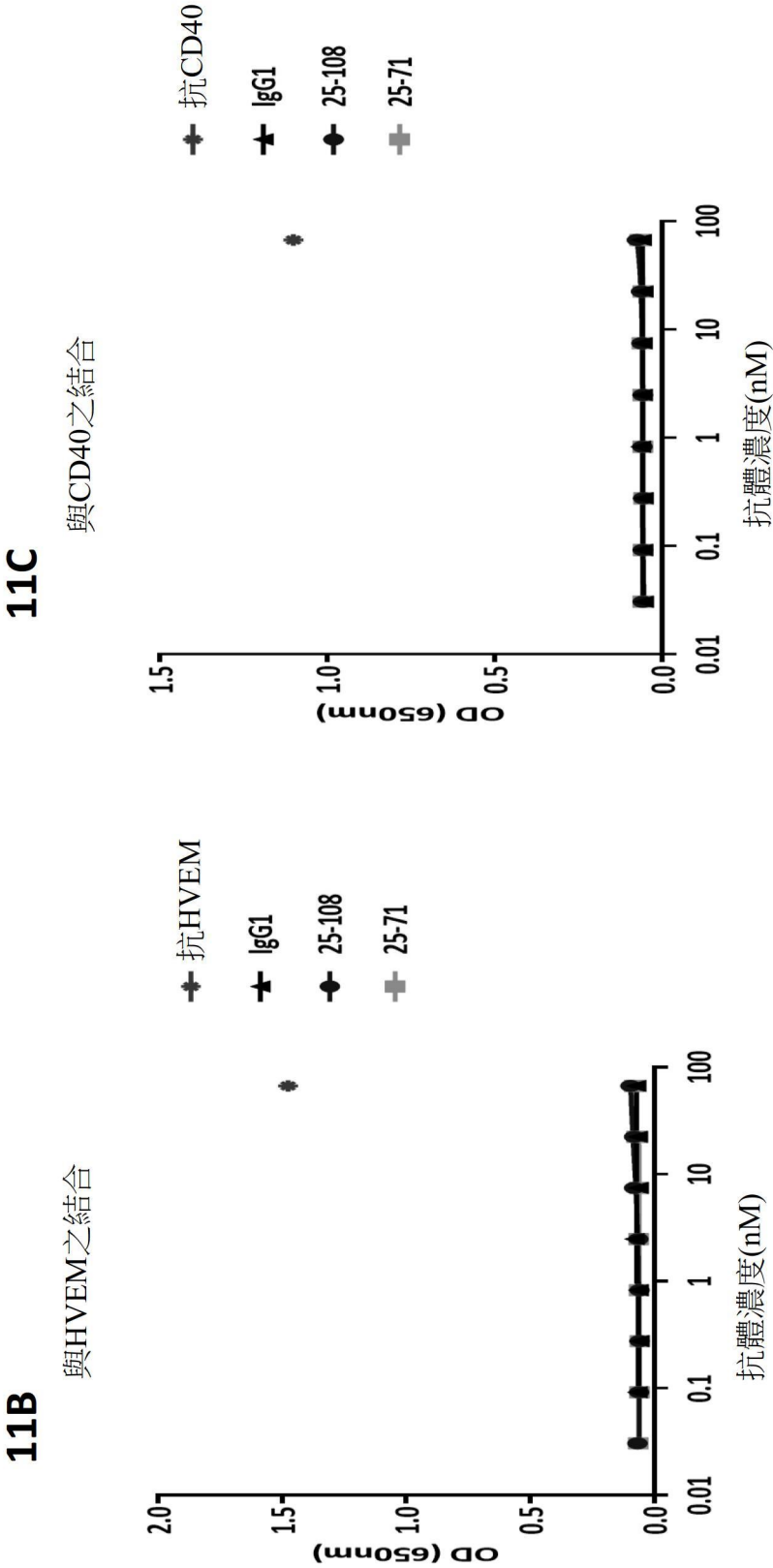
10F



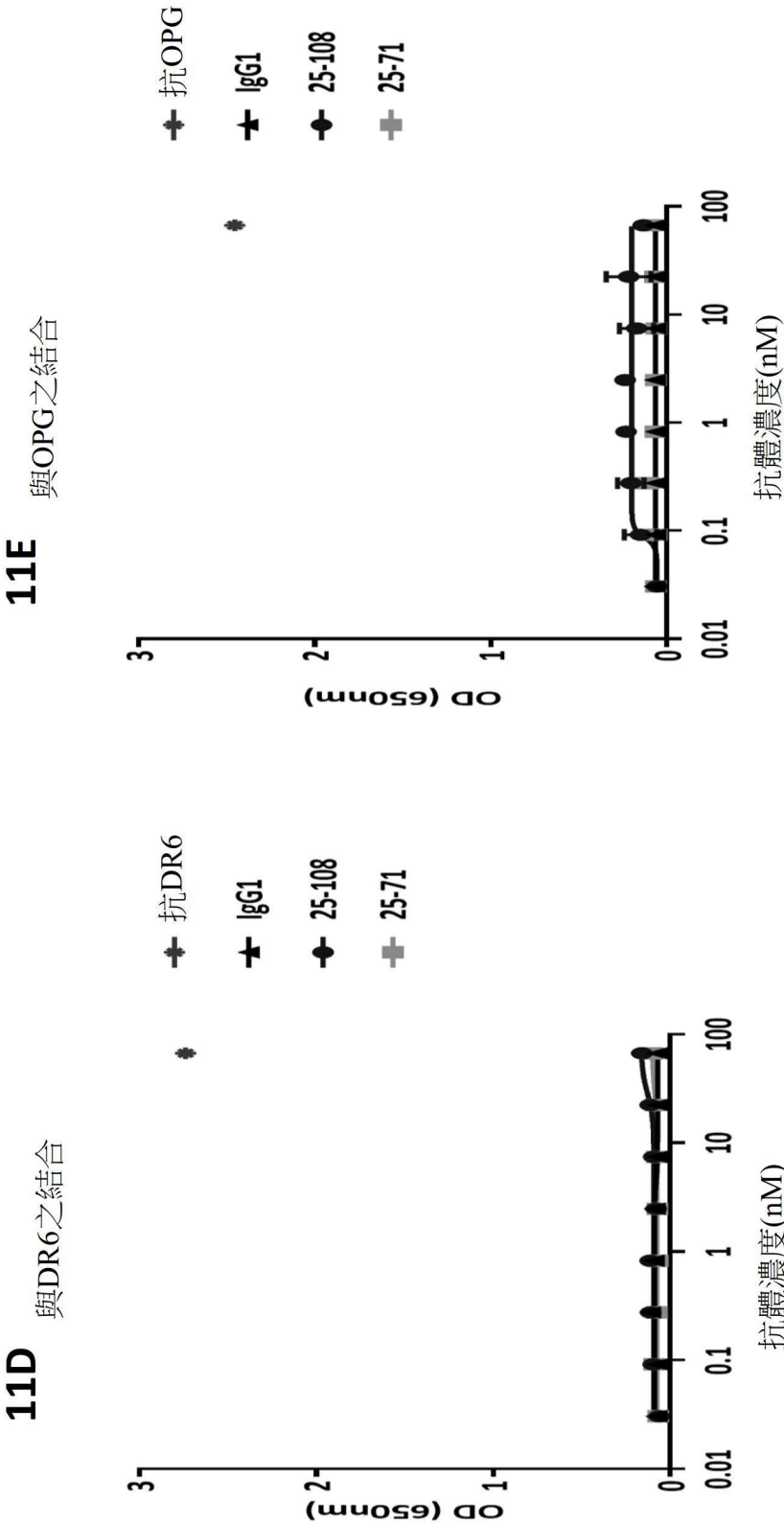
【圖10E-10F】



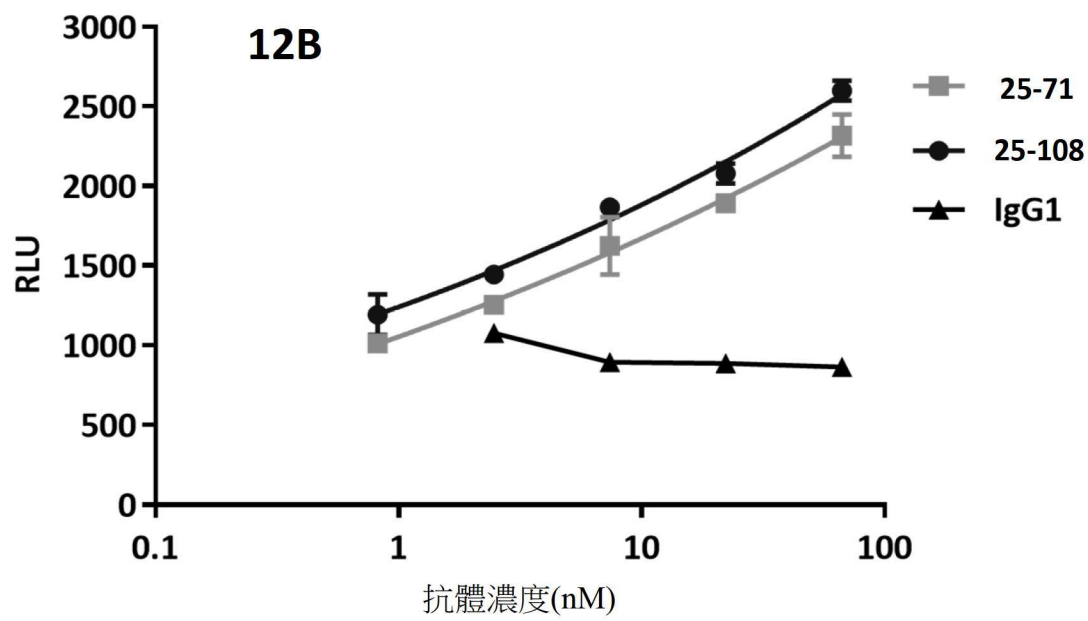
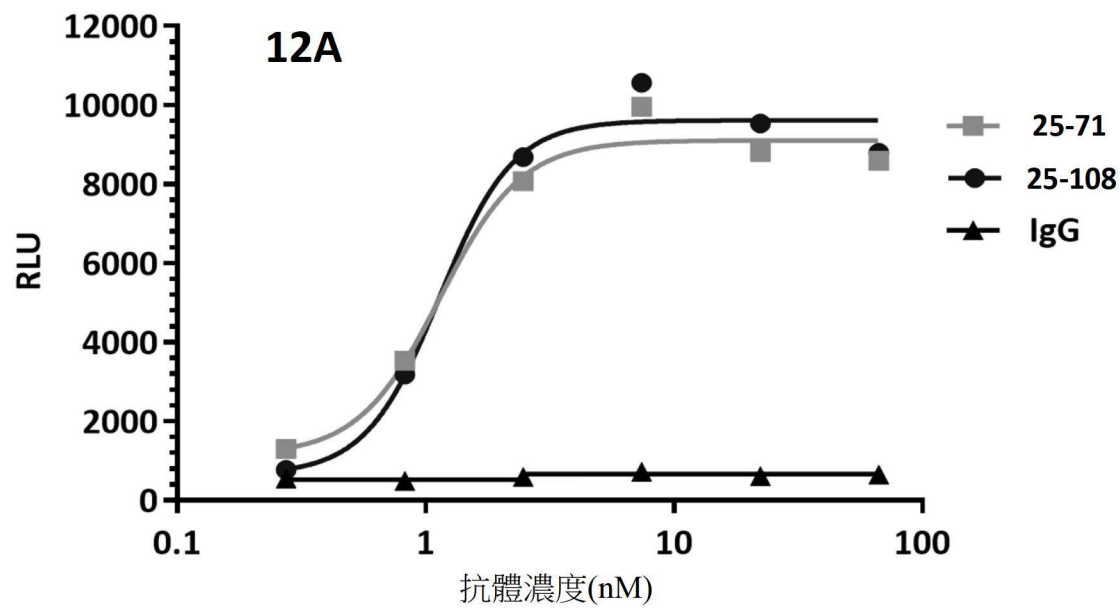
【圖11A】



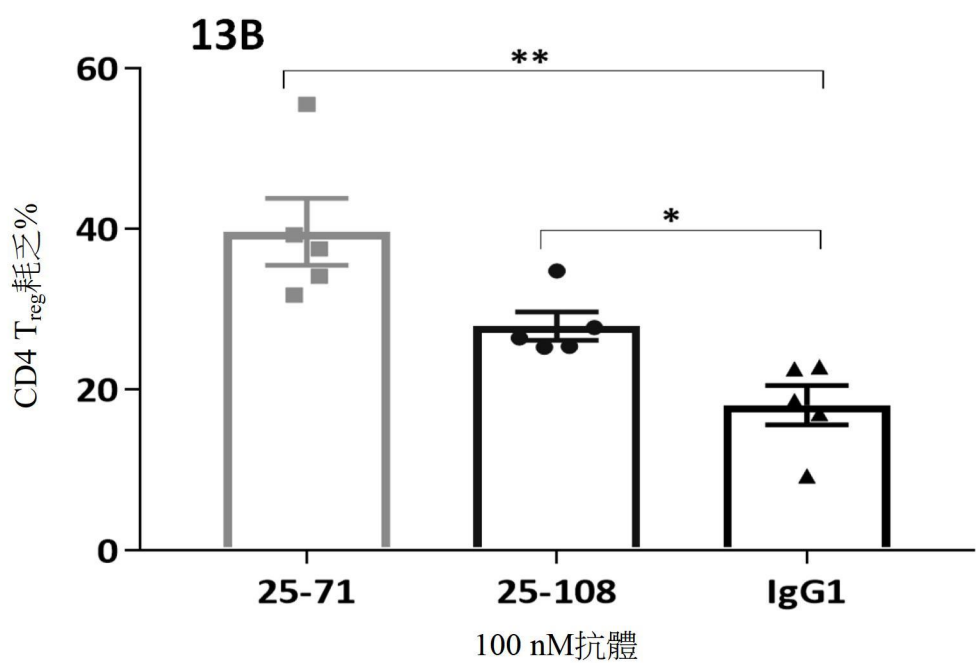
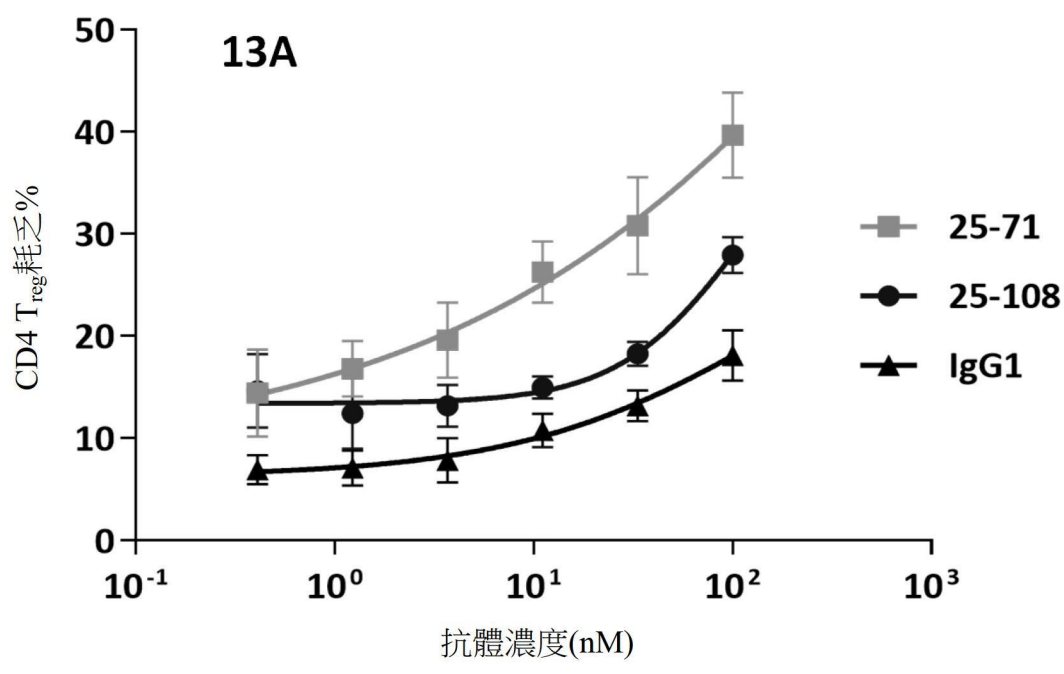
【圖11B-11C】



【圖11D-11E】

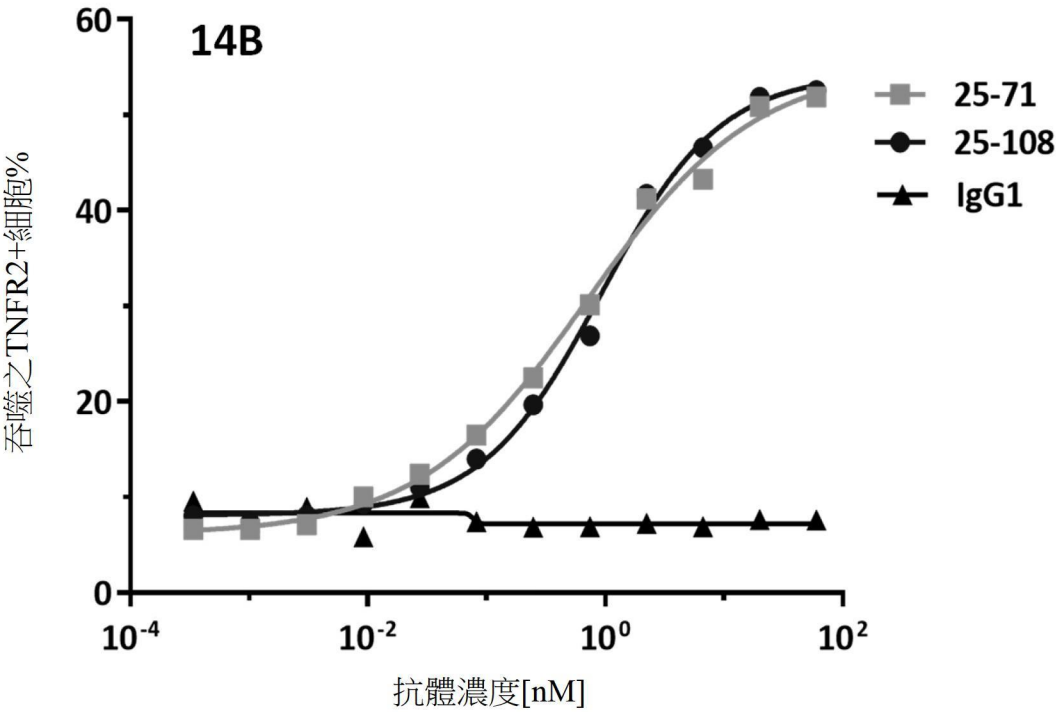
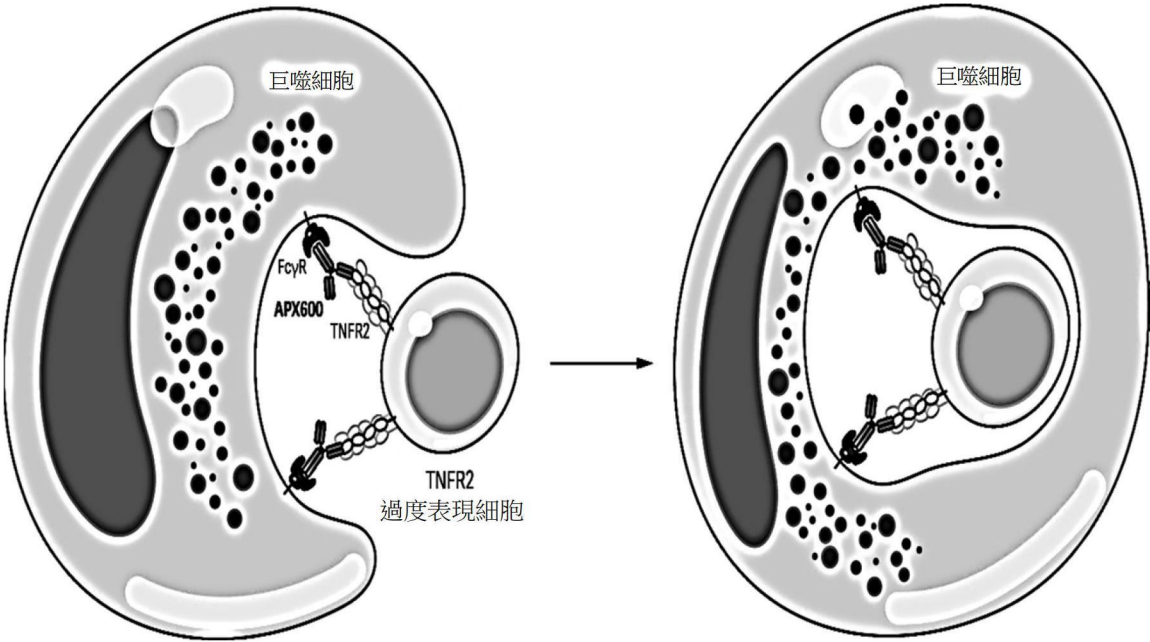


【圖12A-12B】

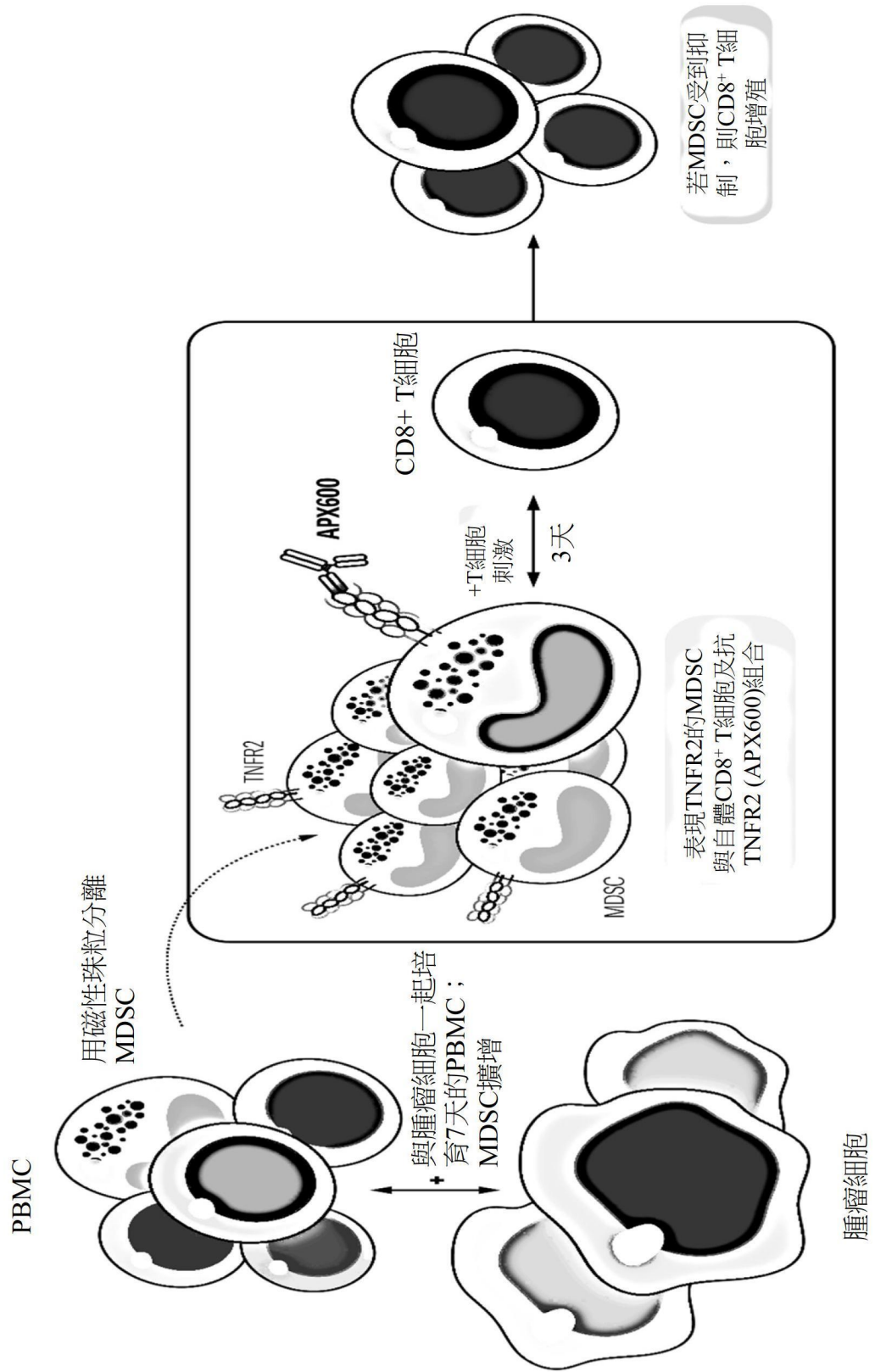


【圖13A-13B】

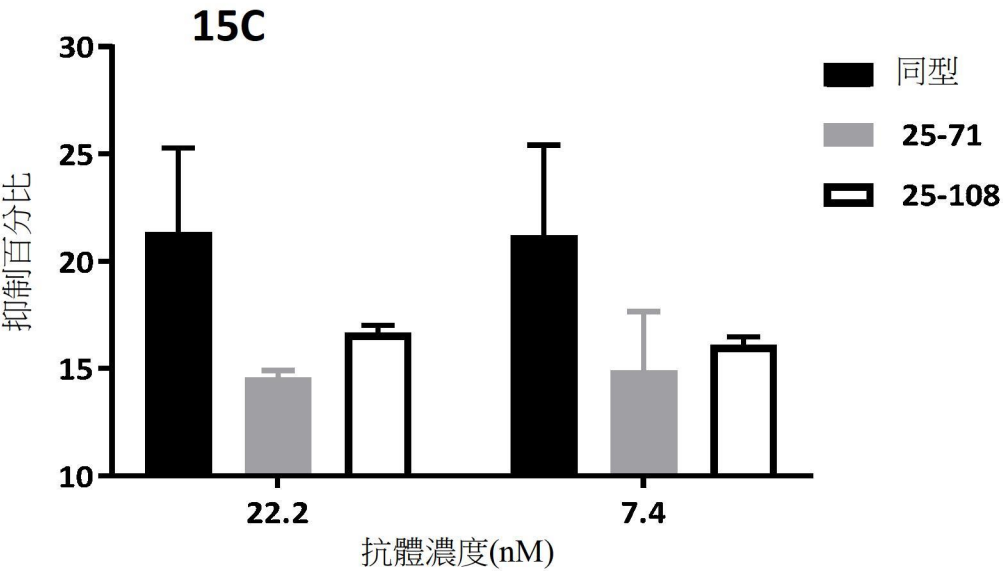
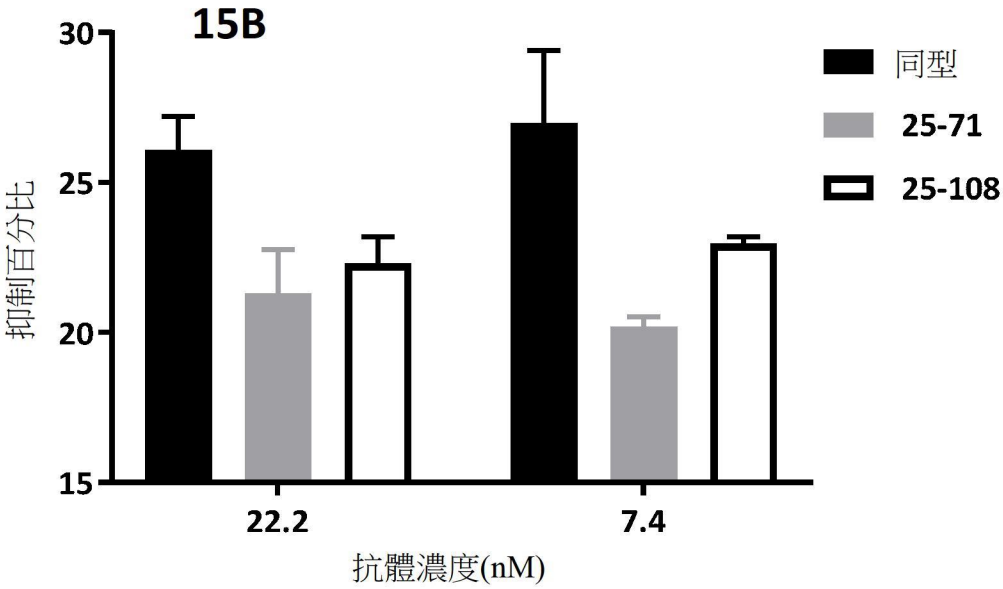
14A



【圖14A-14B】



【圖 15A】

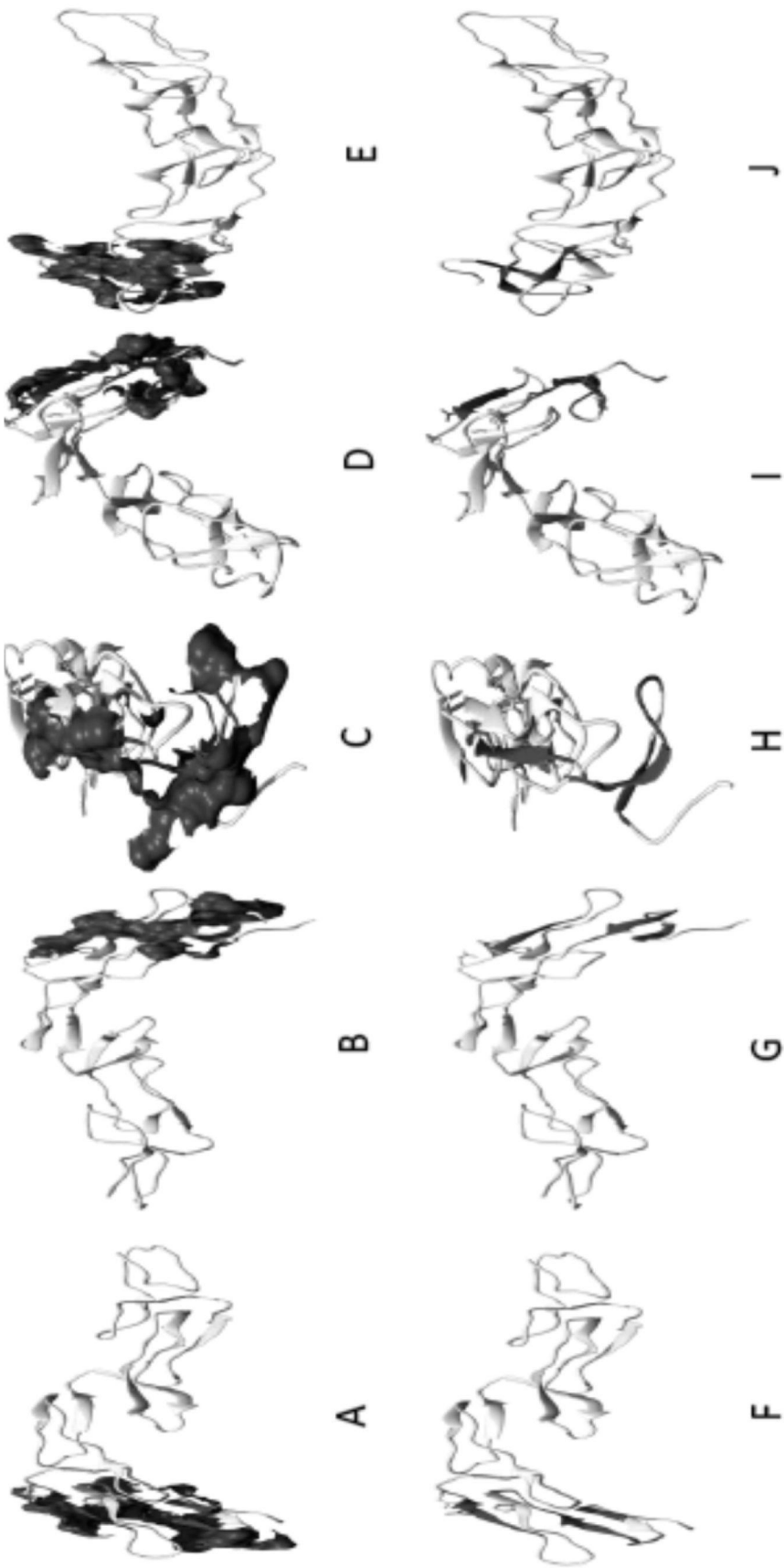


【圖15B-15C】

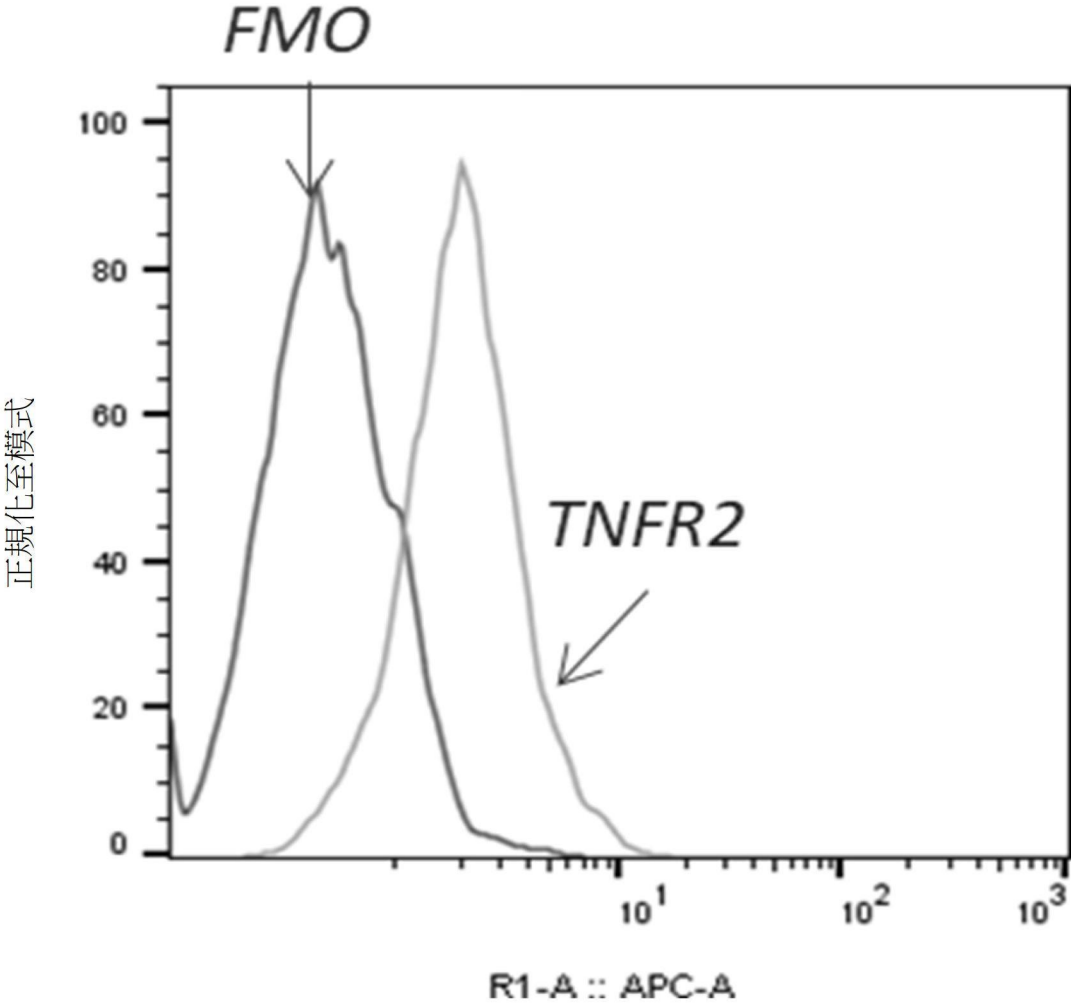


TNFR2

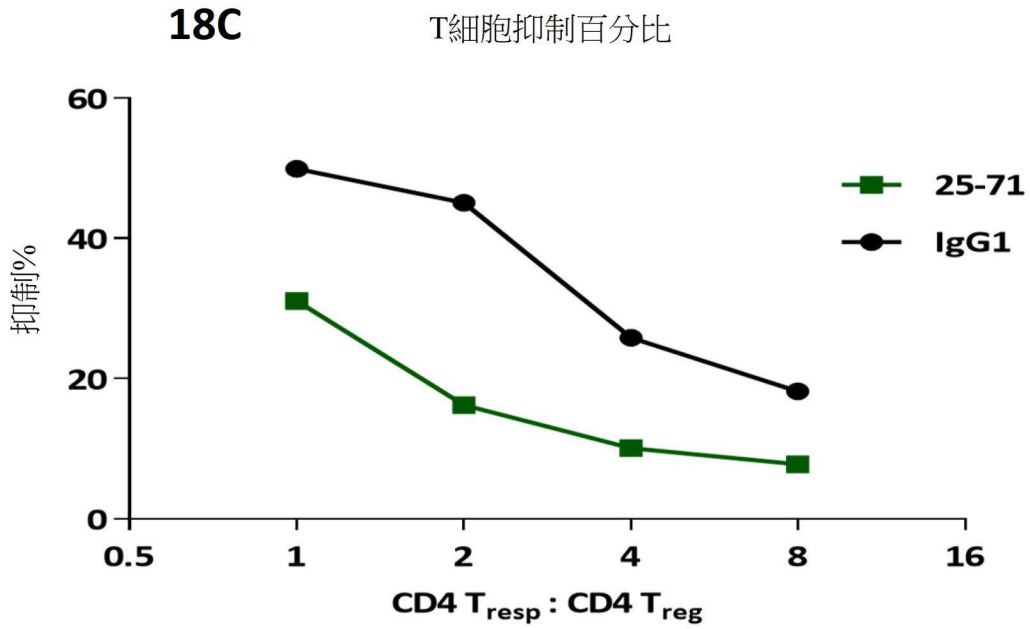
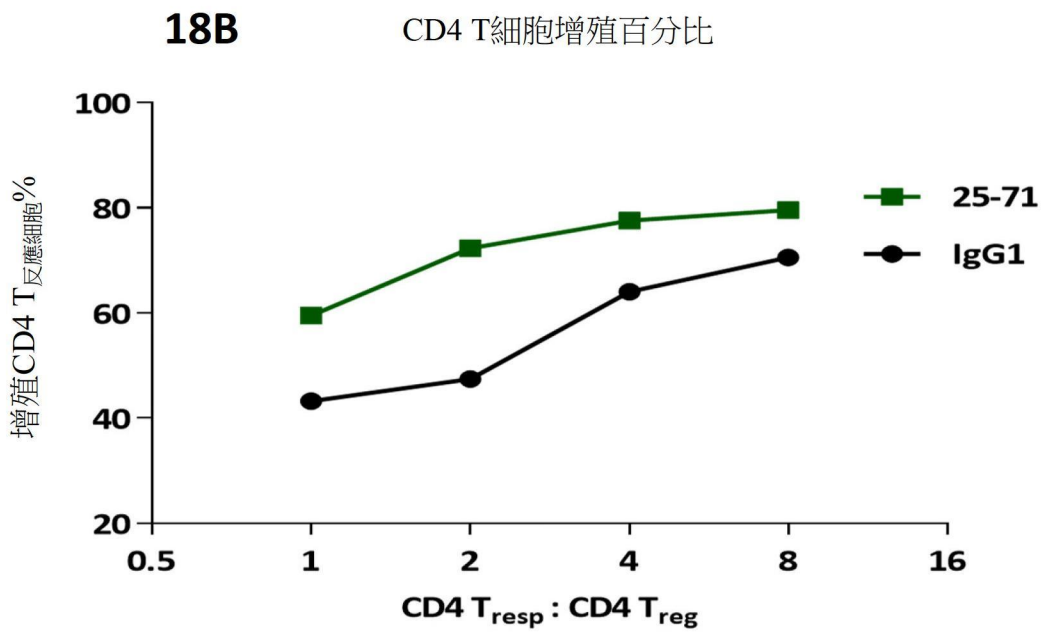
【圖16】



【圖17A-17J】

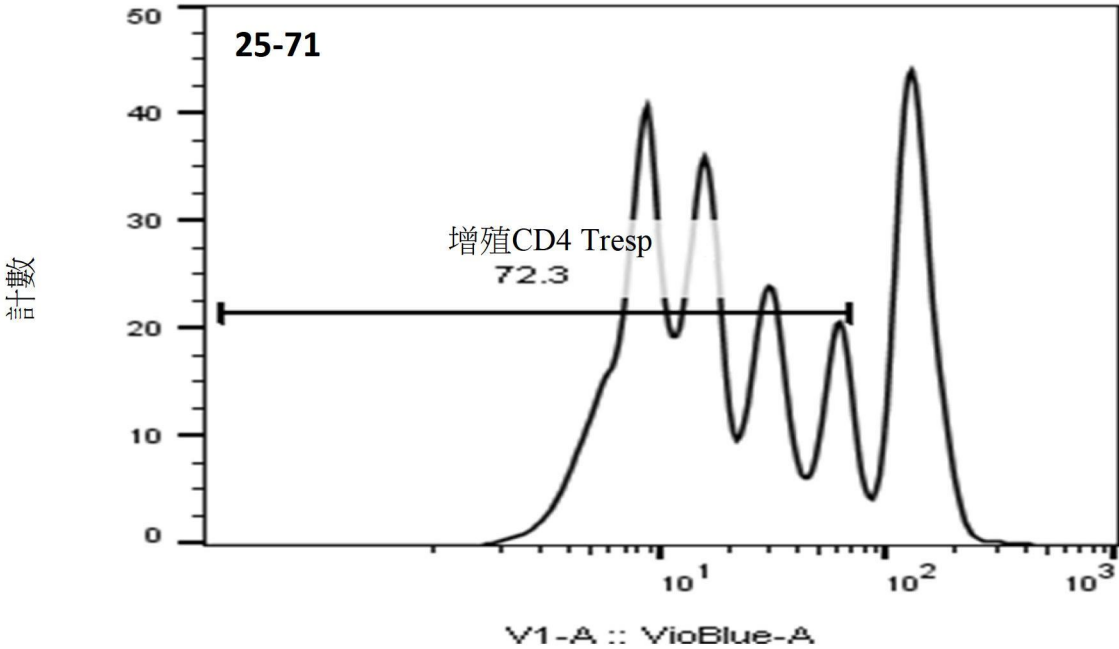


【圖18A】

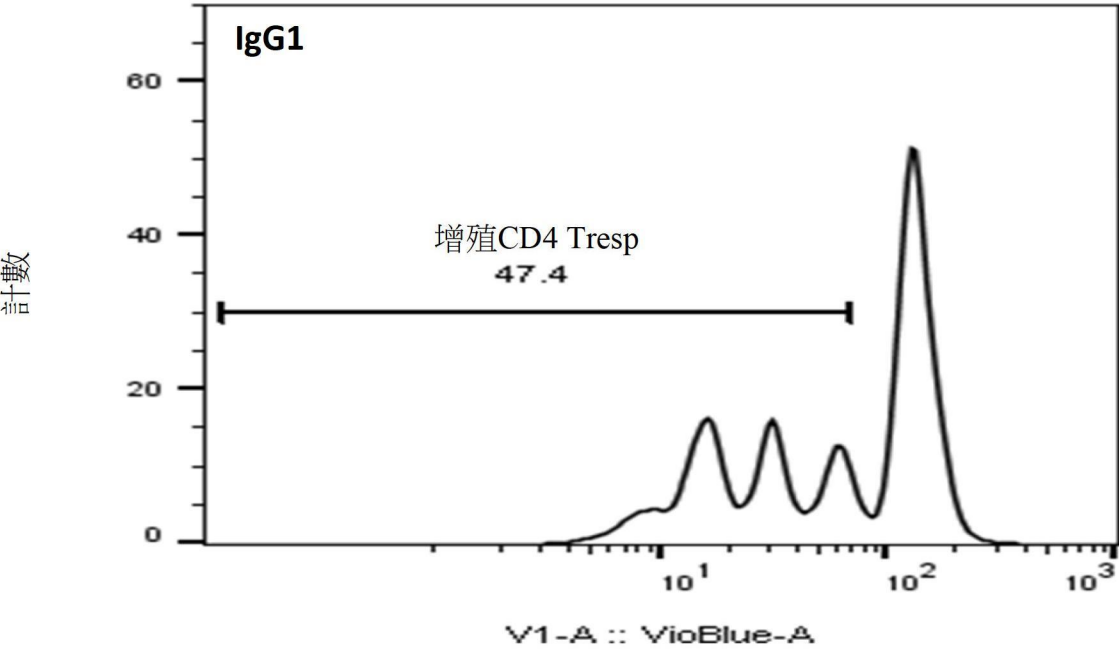


【圖18B-18C】

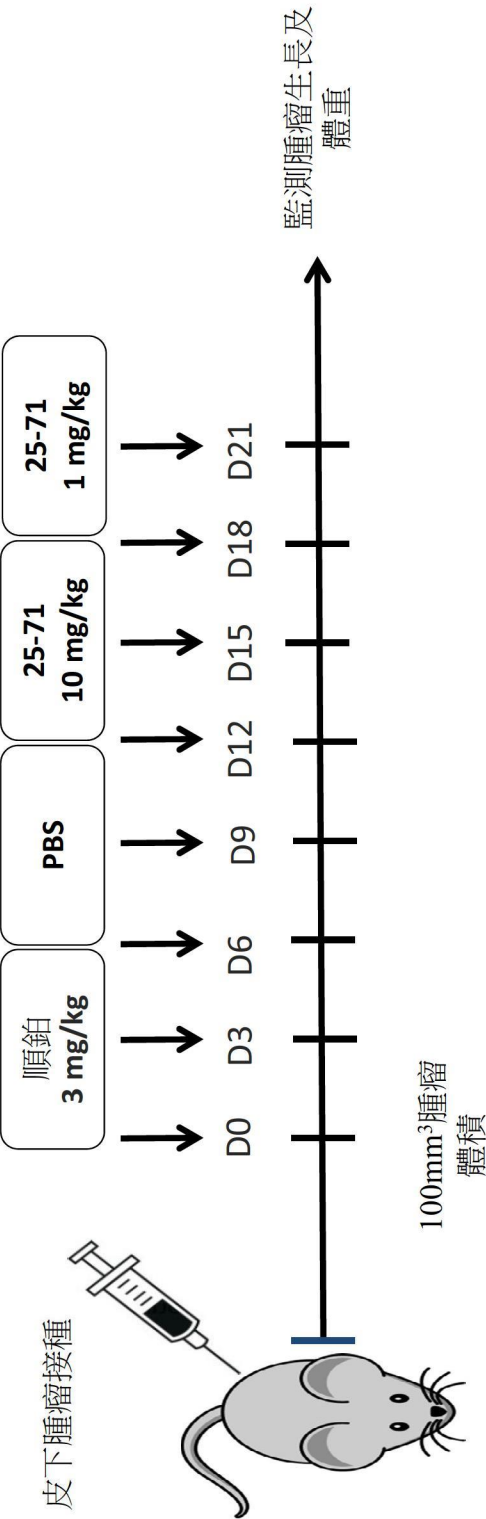
18D $T_{resp}:T_{reg} =$ 1:2



18E

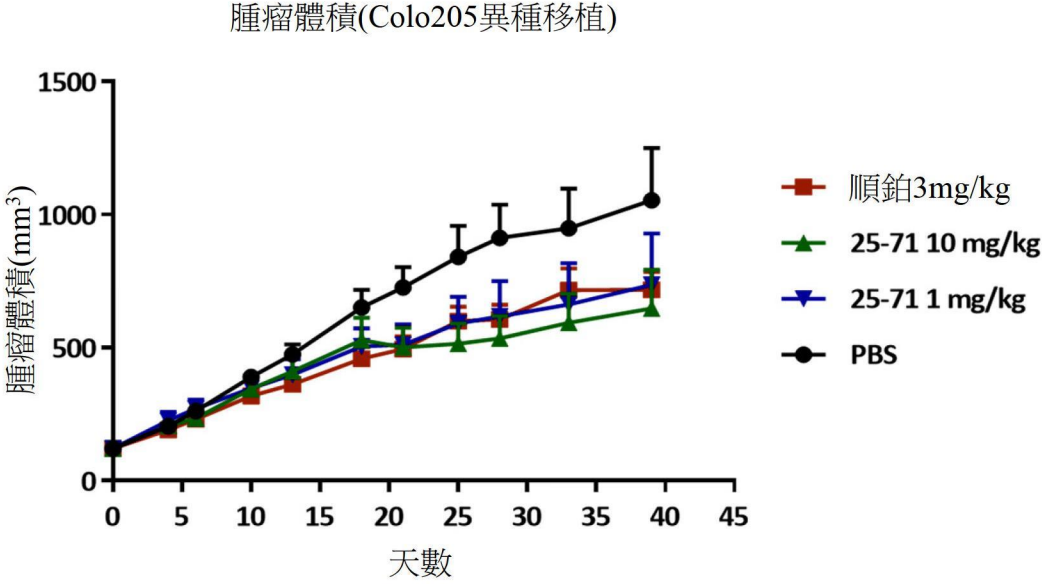


【圖18D-18E】

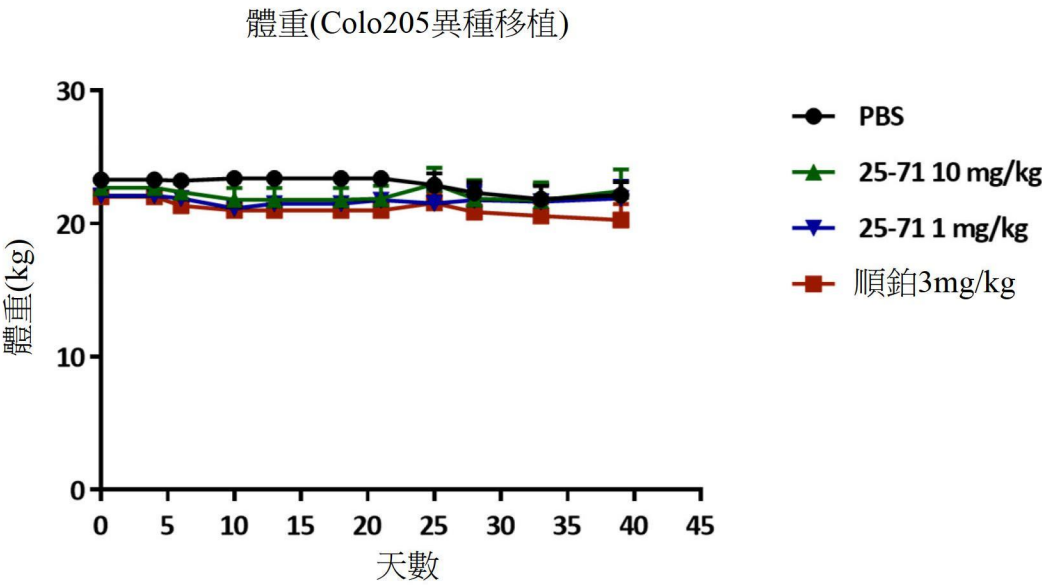


【圖 19A】

19B



19C



【圖19B-19C】