202417513

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 202417513 A

(43)公開日： 中華民國 113 (2024) 年 05 月 01 日

(21)申請案號：112150430 (22)申請日： 中華民國 109 (2020) 年 12 月 23 日

(51)Int. Cl.： *C07K16/28 (2006.01)* *C12N15/13 (2006.01)*
C12N5/10 (2006.01) *C12N15/63 (2006.01)*
A61K39/395 (2006.01) *A61P35/00 (2006.01)*

(30)優先權：2019/12/24 荷蘭 2024576

(71)申請人：荷蘭商美勒斯公司 (荷蘭) MERUS N.V. (NL)
荷蘭

(72)發明人：索斯拜 馬克 THROSBY, MARK (AU)；克洛斯特 倫斯 KLOOSTER, RINSE (NL)；迪克夫 寇尼斯 A DE KRUIF, CORNELIS ADRIAAN (NL)

(74)代理人：劉法正；尹重君

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：33 項 圖式數：8 共 227 頁

(54)名稱

TGF-β-RII 結合蛋白

(57)摘要

本發明係關於一種特異性結合至人類 TGF-βRII 之胞外域的抗體或其抗體片段。本發明係進一步關於一種包含編碼本發明之抗體或抗體片段的多核苷酸之載體、一種生產本發明之抗體或抗體片段的經單離之細胞、及一種包含本發明之抗體或抗體片段的醫藥組成物。本發明之抗體或抗體片段可用於治療癌症。

The present invention relates to an antibody or antibody fragment thereof that specifically binds to the extracellular domain of human TGF-βRII. The present invention further relates to a vector comprising a polynucleotide encoding the antibody or antibody fragment of the invention, an isolated cell producing the antibody or antibody fragment of the invention, and a pharmaceutical composition comprising the antibody or antibody fragment of the invention. The antibody or antibody fragment of the invention can be used to treat cancer.

20241[illegible]
202[illegible]
專利案號：112150430
原申請案號：109145819

【發明摘要】

【中文發明名稱】

TGF-β-RII結合蛋白

【英文發明名稱】

TGF-BETA-RII BINDING PROTEINS

【中文】

本發明係關於一種特異性結合至人類TGF-βRII之胞外域的抗體或其抗體片段。本發明係進一步關於一種包含編碼本發明之抗體或抗體片段的多核苷酸之載體、一種生產本發明之抗體或抗體片段的經單離之細胞、及一種包含本發明之抗體或抗體片段的醫藥組成物。本發明之抗體或抗體片段可用於治療癌症。

【英文】

The present invention relates to an antibody or antibody fragment thereof that specifically binds to the extracellular domain of human TGF-βRII. The present invention further relates to a vector comprising a polynucleotide encoding the antibody or antibody fragment of the invention, an isolated cell producing the antibody or antibody fragment of the invention, and a pharmaceutical composition comprising the antibody or antibody fragment of the invention. The antibody or antibody fragment of the invention can be used to treat cancer.

【指定代表圖】　(無)

【代表圖之符號簡單說明】

(無)

【特徵化學式】

(無)

【發明說明書】

【中文發明名稱】

TGF-β-RII結合蛋白

【英文發明名稱】

TGF-BETA-RII BINDING PROTEINS

【技術領域】

【0001】 本發明係關於醫藥領域。更具體而言，本發明係關於結合轉形生長因子-β受體II (TGF-βRII)之蛋白質及其在治療人類（尤其是在治療癌症）中之用途。

【先前技術】

【0002】 轉形生長因子-β (TGF-β)是TGF-β超家族之傳訊分子部分。有三種調控各種細胞功能的TGF-β配體（TGF-β1、2、及3）。TGF-β傳訊在正常細胞中具有腫瘤抑制作用，但在惡性細胞中則能夠具有腫瘤促進作用。其在諸如增生、遷移、分化、細胞凋亡、血管生成、及上皮細胞間質轉化(epithelial-mesenchymal transition)之程序中扮演角色(Bierie and Moses, 2006.Siegel and Massague, 2003)。這些訊號是透過與TGF-β受體第2型(TGF-βRII)的結合來介導，此會導致與TGF-βRI之二聚化及TGF-βRI之磷酸化。此由兩個TGF-βRII及兩個TGF-βRI構成之異四聚體複合物接著會招募並磷酸化SMAD2及SMAD3，其繼而招募並結合至co-SMAD分子SMAD4而形成SMAD/co-SMAD複合物，並轉位至核中，在此處其調控TGF-β目標基因之轉錄(Hata and Chen, 2016.Vander Ark, Cao et al., 2018)。

【0003】 高TGF-β表現水平已顯示與癌症預後不佳相關聯。TGF-β可誘導上皮細胞間質轉化，此會促進癌細胞之遷移及轉移。基因表現譜已指示，TGF-β傳訊係大腸直腸癌之肝轉移的重要路徑(Jung, Staudacher et al., 2017)。此外，已報導基質-上皮交互作用(stromal-epithelial interaction)在癌症進展中扮演角色。實體腫瘤中所發現的豐富基質細胞組分是癌症相關纖維母細胞(CAF)，其除了建造及重塑可作為腫瘤支架之胞外基質外，亦促成免疫逃避(immune evasion)，並促進腫瘤發展及生長(Quail and Joyce, 2013)。腫瘤衍生之TGF-β1藉由結合至TGFβRII而誘導纖維母細胞轉分化(transdifferentiation)成「活化」CAF，此能夠促進促腫瘤形成之基質環境(pro-tumorigenic stromal environment)。

【0004】 至今，靶向TGF-β傳訊路徑以抑制CAF及腫瘤之異常TGF-β傳訊特性的現有模式具有未達最佳之療效及/或開發負債(development liability)。一種抗TGF-βRII單株抗體係揭示於WO2010/053814中之LY3022859，據報導其會阻斷TGF-βRII之外域(ectodomain)。然而，第I期劑量增量研究導致細胞介素釋放症候群，且在患有晚期實體腫瘤之患者中被視為是不安全的。另一種藥劑（揭示於WO2012/093125中）係具有較短半衰期之抗TGF-βRII單可變域，且其中此分子之精確作用機制或結合域尚未建立。至今，尚沒有已成功完成臨床試驗的抗TGF-βRII抗體，因為TGF-β腫瘤調控之複雜性及多效性本質使得藥物開發相當具有挑戰性(Hao, Baker et al., 2019)。在本文中，吾人描述能夠結合TGF-βRII之新穎重鏈可變區、重鏈、

Fab、及全長IgG單特異性抗體。這些抗體、或包含這些重鏈或重鏈可變區之抗體靶向TGF-βRII上之新穎位置，並阻斷受體與其配體之間的交互作用，此相較於現有抗體是一項改善。

【發明內容】

【0005】 本發明之目的在於提供一種用於治療人類疾病（尤其是用於治療癌症）之新穎藥劑。此目的係藉由提供一種特異性結合至人類TGF-βRII之胞外域的抗體或其抗體片段、及特定結合域（如本文所述及所請）而獲得滿足。

【0006】 在第一態樣中，本發明係關於一種特異性結合至人類TGF-βRII之胞外域的抗體或其抗體片段，其中該抗體或抗體片段結合至人類TGF-βRII之該胞外域的表位，其中人類TGF-βRII同功型A的位置25處之苯丙胺酸(F)、或人類TGF-βRII同功型B的位置50處之苯丙胺酸(F)對於結合是關鍵殘基。

【0007】 較佳地，此類抗體或抗體片段結合至TGF-βRII，阻斷或抑制人類TGF-β與人類TGF-βRII之結合，從而抑制訊息傳導至細胞中，並阻斷或抑制TGF-βRII之異二聚化。

【0008】 在第二態樣中，本發明係關於一種載體，其包含編碼如本文所述之抗體或抗體片段的重鏈及輕鏈中之任一者或兩者的多核苷酸。

【0009】 在第三態樣中，本發明係關於一種細胞，其生產如本文所述之抗體或抗體片段。

【0010】 在第四態樣中，本發明係關於一種醫藥組成物，其包含

如本文所述之抗體或抗體片段及醫藥上可接受之載劑、稀釋劑、或賦形劑。

【0011】 在第五態樣中，本發明係關於一種用於預防癌症、抑制癌症之症狀進展或再發、及/或治療癌症的藥劑，其中該藥劑包含如本文所述之抗體或抗體片段作為活性成分。

【0012】 在第六態樣中，本發明係關於一種治療對象中的癌症之方法，該方法包含向該對象投予有效量的如本文所述之抗體或抗體片段、或如本文所述之醫藥組成物。

【0013】 在第七態樣中，本發明係關於一種阻斷人類TGF-β與細胞上之人類TGF-βRII的結合之方法，該方法包含提供如本文所述之抗體或抗體片段至該細胞、及讓該抗體或抗體片段結合至該細胞之該人類TGF-βRII，藉以阻斷人類TGF-β與該細胞上之人類TGF-βRII的結合。

【0014】 在第八態樣中，本發明係關於一種抑制由人類TGF-β與細胞之人類TGF-βRII的結合所誘導之訊息傳導至該細胞中的方法，該方法包含提供如本文所述之抗體或抗體片段至該細胞、及讓該抗體或抗體片段結合至該細胞之該人類TGF-βRII，藉以抑制該訊息傳導至該細胞中。

【0015】 在第九態樣中，本發明係關於一種預防或抑制轉移之方法，該方法包含向對象投予有效量的如本文所述之抗體或抗體片段、或如本文所述之醫藥組成物。

【圖式簡單說明】

【0016】

〔**圖1**〕呈現下列之胺基酸序列：IGKV1-39輕鏈可變V區（圖1A）；IGKV1-39/jk1輕鏈可變區（圖1B）；及IGKV1-39/jk5輕鏈可變區（圖1C）。

〔**圖2**〕呈現結合至CCD18Co細胞上之內源性表現TGF-βRII的抗體之FACS數據。圖2A顯示包含具有下列序列之重鏈可變區的抗體之MFI PE：SEQ ID NO: 92（陰性對照組）；SEQ ID NO: 93；及SEQ ID NO: 94。圖2B顯示包含具有下列序列之重鏈可變區的抗體之MFI PE：SEQ ID NO: 92（陰性對照組）；SEQ ID NO: 10；SEQ ID NO: 11；SEQ ID NO: 12；SEQ ID NO: 95；及SEQ ID NO: 96。

〔**圖3**〕呈現包含具有下列序列之重鏈可變區的抗體之配體阻斷活性ELISA數據：SEQ ID NO: 92（陰性對照組）；SEQ ID NO: 93；及SEQ ID NO: 94（圖3A），及包含具有下列序列之重鏈可變區的抗體之配體阻斷活性ELISA數據：SEQ ID NO: 92（陰性對照組）；SEQ ID NO: 10；SEQ ID NO: 11；SEQ ID NO: 12；SEQ ID NO: 95；及SEQ ID NO: 96（圖3B）。

〔**圖4**〕呈現使用Vector NTI Program Advance 11.5.2軟體的AlignX應用程式所產生之胺基酸序列比對結果，其為包含具有下列序列之重鏈可變區的重鏈：SEQ ID NO: 10（中間比對結果）；SEQ ID NO: 11（下方比對結果）；及SEQ ID NO: 12（上方比對結果）與其各別親和力成熟變體的比對結果。相同的胺基酸係用黑

色字母對比白色背景標示；弱相似的胺基酸係用白色字母對比灰色背景標示；保守性變化係用黑色字母對比灰色背景標示；而不相似的胺基酸係用白色字母對比深灰色背景標示。

〔**圖5**〕顯示下列之結合親和力：親本抗體（SEQ ID NO: 10；SEQ ID NO: 11；SEQ ID NO: 12）及親和力成熟變體（SEQ ID NO: 10變體；SEQ ID NO: 11變體；SEQ ID NO: 12變體）。k_a =締合速度(on-rate)，單位為1/Ms。k_d =解離速率(off-rate)，單位為1/s。

〔**圖6**〕顯示來自親和力成熟變體之螢光素酶報導子檢定的數據。X軸以μg/ml顯示抗體濃度。Y軸顯示Smad複合物之誘導倍數作為TGF-β傳訊抑制之量度。圖A至圖K各自比較親和力成熟變體與對照抗體(SEQ ID NO: 97)之活性。包括基礎TGF-β作為細胞之TGF-β刺激的對照組。

〔**圖7**〕顯示來自丙胺酸掃描之數據。圖7A呈現如何識別並定位(mapped)關鍵殘基之概述。圖7B顯示下列之平均螢光：SEQ ID NO: 10；SEQ ID NO: 12；及SEQ ID NO: 93，其為相較於野生型之百分比。圖7C係顯示下列之結合反應性的表格：SEQ ID NO: 10；SEQ ID NO: 12；SEQ ID NO: 93；及SEQ ID NO: 98（對照組），其為相較於野生型之百分比。對於結合是關鍵的殘基係以矩形標示。圖7D顯示TGFβRII上之關鍵殘基的定位結果。

〔**圖8**〕顯示來自在TGF-β受體檢定中篩選各種包含本發明之TGF-βRII結合域的雙特異性抗體之結果。X軸以μg/ml顯示抗體濃度。

Y軸顯示Smad傳訊之誘導倍數。圖A至圖E各自比較包含單一TGF-βRII結合域之雙特異性抗體與已知會阻斷配體與TGF-βRII的結合之陽性對照抗體(+)的活性，如實例1中所述。包括基礎TGF-β作為細胞之TGF-β刺激的對照組。

【0017】 A) Δ包含具有如SEQ ID NO: 76中所示之胺基酸序列的重鏈可變區之TGF-βRII結合域；□包含具有如SEQ ID NO: 61中所示之胺基酸序列的重鏈可變區之TGF-βRII結合域；●包含具有如SEQ ID NO: 26中所示之胺基酸序列的重鏈可變區之TGF-βRII結合域。

【0018】 B) ○包含具有如SEQ ID NO: 70中所示之胺基酸序列的重鏈可變區之TGF-βRII結合域；*包含具有如SEQ ID NO: 70中所示之胺基酸序列的重鏈可變區之TGF-βRII結合域；□包含具有如SEQ ID NO: 61中所示之胺基酸序列的重鏈可變區之TGF-βRII結合域；●包含具有如SEQ ID NO: 86中所示之胺基酸序列的重鏈可變區之TGF-βRII結合域；Δ包含具有如SEQ ID NO: 65中所示之胺基酸序列的重鏈可變區之TGF-βRII結合域。

【0019】 C) *包含具有如SEQ ID NO: 65中所示之胺基酸序列的重鏈可變區之TGF-βRII結合域；○包含具有如SEQ ID NO: 40中所示之胺基酸序列的重鏈可變區之TGF-βRII結合域；●包含具有如SEQ ID NO: 12中所示之胺基酸序列的重鏈可變區之TGF-βRII結合域；□包含具有如SEQ ID NO: 76中所示之胺基酸序列的重鏈可變區之TGF-βRII結合域；Δ包含具有如SEQ ID NO: 26中所示之胺基酸序列的重鏈可變區之TGF-βRII結合域。

【0020】 D) ●包含具有如SEQ ID NO: 12中所示之胺基酸序列的重鏈可變區之TGF-βRII結合域；□包含具有如SEQ ID NO: 85中所示之胺基酸序列的重鏈可變區之TGF-βRII結合域。

【0021】 E) ●包含具有如SEQ ID NO: 86中所示之胺基酸序列的重鏈可變區之TGF-βRII結合域。

【0022】 下列實例說明本發明但不意欲以任何方式限制本發明。

【實施方式】

【0023】 大致上，本發明係關於一種特異性結合至人類TGF-βRII之胞外域的蛋白質，尤其是抗體或其抗體片段。較佳地，抗體經單離。較佳地，抗體係單株抗體。更佳地，抗體係經單離之單株抗體。

【0024】 「經單離之單株抗體(isolated monoclonal antibod)」係指由純株細胞(clonal cell)生產之抗體。經單離之抗體的實例包括但不限於已經過親和純化之抗體、已在融合瘤或其他細胞系中體外生產之抗體、及衍生自基因轉殖非人類動物之人類抗體。

【0025】 用語「抗體(antibody)」係指包含下列四個多肽鏈之免疫球蛋白分子：兩個重(H)鏈及兩個輕(L)鏈。各重鏈包含重鏈可變區(VH)及重鏈恆定區(CH)。重鏈可變區包含三個重鏈互補決定區(HCDR)及四個架構區(FR)，且較佳地係人類或人源化的(humanized)。重鏈恆定區包含三個域：CH1、CH2、及CH3；且可衍生自任何生物體，較佳的是人類。重鏈恆定區之CH1域及CH2域是透過可撓性鉸鏈區連接。各輕鏈包含輕鏈可變區(VL)及輕鏈恆定區

(CL)。輕鏈可變區可為兩種類型：卡帕(K)或拉目達(λ)，且如同VH，包含三個輕鏈互補決定區(LCDR)及四個架構區。輕鏈可變區較佳地係人類或人源化的。輕鏈恆定區包含一個域：CL；且可衍生自任何生物體，較佳的是人類。兩個重鏈是藉由兩個鉸鏈區之間的雙硫鍵連接，且各重鏈藉由CH1區與CL區之間的雙硫鍵與輕鏈配對。在習知抗體中，兩個重鏈及兩個輕鏈是相同的，從而提供具有兩個相同抗原結合部位之抗體。

【0026】 抗體結合具有不同的性質，包括特異性及親和力。特異性決定了抗體結合域會特異性結合哪個抗原或其表位。親和力是結合至特定抗原或表位之強度的量度。

【0027】 「人類」抗體係指所有抗體域都是衍生自人類生殖系免疫球蛋白序列之抗體。要用於本發明之人類抗體可藉由使用經轉形以生產人類抗體之小鼠的方法來生產，例如Humab小鼠、KM小鼠、Xeno小鼠、Tc小鼠、或MeMo®小鼠(WO2009/157771)。人類抗體亦可使用SCID小鼠製備，人類免疫細胞已經重構至此小鼠中，使得在免疫後會作出人類抗體反應。

【0028】 「人源化」抗體區係指藉由例如下列方式製備之抗體：將衍生自人類以外之動物（諸如小鼠或雞）的生殖系之抗體的互補決定區(CDR)序列移植至人類抗體之人類架構序列中。此外，人源化抗體可藉由下列方式生產：使用熟知方法將編碼自抗體生產融合瘤單離出來之抗體的CDR區之核酸連接至編碼人類衍生抗體之架構區的核酸。

【0029】 抗體能夠透過其重鏈及/或輕鏈可變區（尤其是透過其特定CDR）來結合抗原。抗體之重鏈及/或輕鏈可變區的CDR結合至抗原之「表位」，亦稱為「抗原決定位」。表位可由鄰接胺基酸或藉由蛋白質之三級摺疊而並置的非鄰接胺基酸形成，分別為所謂的線性表位及構型表位。由鄰接、線性胺基酸形成之表位在暴露於變性溶劑時一般會保留，而由三級摺疊、構型形成之表位在用變性溶劑處理時一般會損失。表位一般可包括呈獨特空間構型之3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、或15個胺基酸。

【0030】 「抗原」一般係能夠在宿主生物體中誘導免疫反應的分子，從而生產對該抗原具有特異性之抗體。在分子層級上，抗原的特徵在於其被抗體之抗原結合部位結合的能力。如上所述，抗體之抗原結合部位是由其重鏈及/或輕鏈可變區（尤其是由其CDR）形成。抗原包含至少一個、但經常更多個表位。

【0031】 抗原之混合物亦可被視為是「抗原」，且所屬技術領域中具有通常知識者會瞭解，有時腫瘤細胞之溶解產物(lysate)、或病毒顆粒可指稱為「抗原」，而此類腫瘤細胞溶解產物或病毒顆粒製劑存在許多抗原決定位。

【0032】 在本發明中，抗原係人類TGF-βRII。人類TGF-βRII係跨膜蛋白，其具有不同之同功型(isoform)。.人類TGF-βRII同功型A之胺基酸序列係提供為SEQ ID NO: 101；人類TGF-βRII同功型A之胞外域之胺基酸序列係提供為SEQ ID NO: 102。人類TGF- βRII同功型B係編碼由於在胞外域中之插入而較長的同功型之剪接變體(splice

variant)。人類TGF-βRII同功型B之胺基酸序列係提供為SEQ ID NO: 103；人類TGF-βRII同功型B之胞外域之胺基酸序列係如SEQ ID NO: 104中所示。

【0033】 TGF-βRII係絲胺酸/蘇胺酸蛋白激酶家族及TGFB受體次家族之成員。其係以各種同義詞而為已知的，包括TGFBR2、AAT3、FAA3、LDS1B、LDS2、LDS2B、MFS2、RIIC、TAAD2、TGFR-2、TGFβ-RII、轉形生長因子β受體2、及TBR-ii、TBRII。TGF-βRII與另一個受體蛋白形成異二聚體複合物，並結合TGF-β。此受體/配體複合物會磷酸化蛋白質，其接著進入核中並調控與細胞增生相關之基因子集的轉錄。

【0034】 抗體以特定結合親和力結合抗原。「結合親和力」係藉由以下式計算得到之解離常數(K_D)來判定：k_{off}/k_{on}，且係指抗體-抗原交互作用之強度。取決於所欲之生物活性，抗體可基於其高及/或低k_{on}及/或k_{off}速率來加以選擇。

【0035】 「抗體片段」包括但不限於重鏈及/或輕鏈之功能性片段。此類功能性片段包含至少一個衍生自來自抗體重鏈或輕鏈之CDR（或基於該CDR所合成）的CDR，且能夠特異性辨識抗原。抗體片段例如可係但不限於Fab、$F(ab')_2$、scFv、微抗體(minibody)、或sdAb。「抗體片段」進一步係指包含抗體之功能性部分的蛋白質部份。在本案中，至少為本文所述之重鏈可變區、或一或多個HCDR。抗體片段可係任何結合劑，包括但不限於單鏈Fv、單鏈或Tandem雙鏈抗體(TandAb®)、VHH、Anticalins®、Nanobodies®、BiTE®、Fab、 錨

蛋白重複蛋白或DARPINs®、Avimers®、DART、類TCR抗體、Adnectins®、Affilins®、Trans-bodies®、Affibodies®、TrimerX®、微蛋白(MicroProtein)、Fynomers®、Centyrins®、或KALBITOR®。

【0036】「Fab」一般意指包含重鏈可變區、輕鏈可變區、CH1、及CL區之結合域。

【0037】「F(ab')$_2$」一般意指包含兩個藉由鉸鏈區彼此連接的Fab域之結合域。

【0038】「單鏈可變片段」(scFv)一般意指包含經由連接子(linker)連接的VH域及VL域之結合域，連接子例如長度為例如約10至約25個胺基酸之肽連接子。

【0039】「微抗體」一般意指包含兩個scFv及一個CH3域之結合域。

【0040】「單域抗體」(sdAb)一般意指僅包含抗體之VH或VL域的結合域，其通常係融合或以其他方式連接至（部分的）Fc區。就像完整抗體，其能夠選擇性結合至特定抗原。單域抗體片段可工程改造自駱駝科動物(camelid)中所發現之重鏈抗體；這些有時稱為VHH片段(Nanobodies®)。一些魚類亦具有僅重鏈抗體（IgNAR，「免疫球蛋白新抗原受體」），可自其獲得稱為VNAR片段之單域抗體片段。替代方法是將來自人類或小鼠之共同免疫球蛋白G (IgG)的二聚體可變域分成單體。雖然大多數針對單域抗體之研究目前是基於重鏈可變域，衍生自輕鏈之奈米抗體(nanobody)亦已顯示能夠結合至目標表位。本發明因而亦涵蓋奈米抗體。

【0041】 「抗體片段」亦指至少一個CDR，其中該至少一個CDR係對抗原展現出結合特異性之蛋白建構體的一部分。較佳地，至少一個CDR係HCDR3。在一個實施例中，蛋白建構體包含HCDR1、HCDR2、及HCDR3。在另一個實施例中，蛋白建構體包含HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2、及LCDR3。蛋白建構體可進一步包含（部分的）Fc區，包括CH2及/或CH3。蛋白建構體亦可包含CH1區。CH1、CH2、及/或CH3區可經工程改造以獲得任何關於抗原結合及/或效應功能之所欲性質。

【0042】 本發明亦涵蓋本發明之抗體或抗體片段的變體。本發明之抗體或抗體片段的「變體」包含如本文所述之抗體或抗體片段之至少一個功能性部分、或其衍生物或類似物。此類功能性部分、衍生物、或類似物至少包含本文所述之抗體或抗體片段的結合域，包括包含如本文所揭示之CDR的重鏈可變區及/或輕鏈可變區。變體可在CDR中之一或多者中包含一至五個胺基酸取代。例如，胺基酸殘基可經保守性胺基酸殘基取代。變體亦可在一或多個架構區中包含一或多個胺基酸取代。較佳地，變體包含與本發明之抗體或抗體片段的VH胺基酸序列具有至少80%、85%、90%、92%、94%、96%、97%、98%、或99%序列同一性之VH區。較佳地，變體包含與本發明之抗體或抗體片段的VL胺基酸序列具有至少80%、85%、90%、92%、94%、96%、97%、98%、或99%序列同一性之VL區。

【0043】 當在本文中指涉核酸或胺基酸序列時，「同一性百分比(%)」係定義為在為了達最佳比較結果之目的而比對序列後，候選序列

中之殘基與所選序列中之殘基同一的百分比。為了最佳化兩個序列之間的比對，可在所比較的兩個序列中之任一者中引入間隙(gap)。此類比對可在所比較的序列之全長上進行。替代地，比對可在較短長度上進行，例如在約20、約50、約100、或更多個核酸/鹼基或胺基酸上進行。序列同一性係在所報導之比對區上兩個序列之間為同一性匹配的百分比。

【0044】 序列之比較及兩個序列之間的序列同一性百分比之判定可使用數學演算法完成。所屬技術領域中具有通常知識者將知道可取得數種不同電腦程式以比對兩個序列並判定兩個序列之間的同一性(Kruskal, J. B. (1983) An overview of sequence comparison In D. Sankoff and J. B. Kruskal, (ed.), Time warps, string edits and macromolecules: the theory and practice of sequence comparison, pp. 1-44 Addison Wesley)。

【0045】 具體而言，根據本文中所陳述之發明的兩個核酸序列之間的序列同一性百分比可使用Vector NTI Program Advance 11.5.2軟體的AlignX應用程式並使用預設設定來判定，其採用改良ClustalW演算法(Thompson, J.D., Higgins, D.G., and Gibson T.J. (1994) Nuc. Acid Res. 22: 4673-4680)、swgapdnamt分數矩陣、15之間隙開放罰分(gap opening penalty)、及6.66之間隙延伸罰分(gap extension penalty)。胺基酸序列可使用Vector NTI Program Advance 11.5.2軟體的AlignX應用程式並使用預設設定來比對，其採用改良ClustalW演算法(Thompson, J.D., Higgins, D.G., and Gibson T.J., 1994)、blosum62mt2分數矩陣、

10之間隙開放罰分、及0.1之間隙延伸罰分。

【0046】 變體維持本發明之抗體或抗體片段的結合特異性，例如抗原特異性。然而，變體之結合親和力可能會與原始的本發明之抗體或抗體片段有所不同。例如，變體可能具有比如本文所述之抗體或抗體片段低或高的K_{on}及/或K_{off}速率。

【0047】 本發明之抗體或抗體片段的功能性衍生物可係抗體模擬物、多肽、適體(aptamer)、或其組合。這些蛋白或適體一般結合至一個目標。應瞭解的是，這些抗體、抗體模擬物、多肽、及適體之任何組合可藉由所屬技術領域中已知的方法連接在一起。例如，在一些實施例中，本發明之抗體或抗體片段係接合物(conjugate)或融合蛋白之一部分。

【0048】 抗體模擬物係一種多肽，其就像抗體可特異性結合抗原，但其在結構上與抗體無關。抗體模擬物通常是人工肽或蛋白質，莫耳質量為約3至20 kDa。抗體模擬物之非限制性實例係親和體(affibody)分子（一般基於蛋白質A之Z域）；affilin（一般基於γ-B結晶體或泛素(ubiquitin)）；affimer（一般基於胱蛋白(cystatin)）；affitin（一般基於來自嗜酸熱硫化葉菌(Sulfolobus acidocaldarius)之Sac7d）；alphabody（一般基於三螺旋捲曲螺旋(triple helix coiled coil)）；anticalin（一般基於脂質運載蛋白(lipocalin)）；avimer（一般基於各種膜受體之A域）；DARPin（一般基於錨蛋白重複模體）；fynomer（一般基於Fyn 7之SH3域）；kunitz域肽（一般基於各種蛋白酶抑制劑之Kunitz域）；及單抗體(monobody)（一般基於纖連蛋白

(fibronectin)之III型域）。

【0049】 單抗體係合成結合蛋白，其係使用纖連蛋白III型域(FN3)作為分子支架來建構。單抗體是抗體之替代物，以用於建立目標結合蛋白。單抗體及其他抗體模擬物一般係產生自組合庫(combinatorial library)，其中支架之多個部分係使用分子展示(molecular display)、及定向演化(directed evolution)技術（諸如噬菌體展示、mRNA展示、及酵母表面展示(yeast surface display)）來分化。

【0050】 適體係結合至特定目標分子之寡核苷酸或肽分子。適體通常係藉由從大型隨機序列池中選出其等而產生，但天然適體亦存在於核糖開關(riboswitch)中。適體在基礎研究及臨床目的兩者中皆可用作巨分子。

【0051】 本發明之抗體較佳地係IgG抗體，較佳地係IgG1或IgG4抗體。最佳地，抗體係IgG1抗體。此類全長IgG抗體係較佳的，因為其具有有利的半衰期，且因為免疫原性的原因而希望儘可能接近完全自體的（人類）分子。IgG1基於其在人類中的長循環半衰期而係有利的。

【0052】 根據本發明，用語「全長IgG (full length IgG）」或「全長抗體(full length antibody)」係定義為包含基本上整個IgG，然而其不必然具有完整IgG的所有功能。為了避免疑義，全長IgG含有兩個重鏈及兩個輕鏈。各鏈包含恆定(C)區及可變(V)區，其可分解成稱為CH1、CH2、CH3、VH、及CL、VL之域。IgG抗體經由Fab部分中所

含有之可變區域來結合至抗原，且在結合後可透過恆定域（大部分是透過Fc部分）來與免疫系統之分子及細胞交互作用。根據本發明之全長抗體涵蓋IgG分子，其中可存在提供所欲特性的突變。

【0053】 全長IgG可在恆定區中含有變異以調節效應功能（增加及減輕此類功能皆有，包括抗體依賴性細胞毒性(ADCC)、或細胞依賴性細胞毒性(CDC)）、增加同二聚化或異二聚化以從包含編碼不同重鏈之核酸的宿主細胞產生單特異性或多特異性抗體、及促進由此類宿主細胞生產之抗體或抗體片段的分離。

【0054】 例如，根據EU編號系統之位置235處之白胺酸可經甘胺酸取化，且/或根據EU編號系統之位置236處之甘胺酸可經精胺酸取代。此類修飾確保與Fc受體之結合及/或效應功能經消除或減少。用以達到相同效應的CH2及Fc區之其他變異在所屬技術領域中係已知的且亦涵蓋在本發明內。

【0055】 全長IgG不應具有任何區之大量缺失。然而，缺失一或數個胺基酸殘基但基本上不改變所得IgG分子之結合特性的IgG分子係涵蓋於用語「全長IgG」內。例如，此類IgG分子可具有介於1與10個之間的胺基酸殘基之缺失（較佳地位於非CDR區中），其中所缺失之胺基酸對於該IgG之結合特異性而言不是必要的。

【0056】 例如，根據EU編號系統之位置447處之離胺酸可經缺失。此類缺失會降低抗體之異質性(heterogeneity)。此外，為了抑制IgG4抗體分子中之交換現象(swapping)，位於鉸鏈區中根據EU編號系統之位置228處之絲胺酸可經脯胺酸取代。

【0057】 適用於本發明之抗體或抗體片段中的輕鏈包括回應於用抗原進行免疫而生產的輕鏈（稱為同源(cognate)輕鏈）或基於其而合成生產的輕鏈。合適輕鏈亦包括共同輕鏈(cLC)，諸如可藉由篩選在現有抗體庫（濕庫(wet library)或電腦模擬(in silico)）中最常採用之輕鏈而識別者，其中該輕鏈不會實質上干擾重鏈之表位結合域的親和力及/或選擇性，但亦適用於與一系列的重鏈配對。共同輕鏈較佳地係由V及J基因區段之生殖系序列編碼，該等區段可經重排但未經歷或已最低限度地經歷體細胞超突變(somatic hypermutation)。例如，合適輕鏈包括來自基因轉殖非人類動物者，諸如MeMo®（具有共同輕鏈整合至其基因體中），其可用於產生在重鏈處具有多樣性之一大組共同輕鏈抗體，且在暴露於抗原時能夠特異性結合該抗原。

【0058】 用語「共同輕鏈」因而係指可與二或更多個不同重鏈相關聯並展現出與抗原結合之能力的輕鏈（請參見例如WO2009/157771、WO2019/190327、及WO2014/051433）。針對此類共同輕鏈，較佳的輕鏈V基因係IGKV1-39。較佳的輕鏈J基因係jk1及jk5。連接的序列係標示為IGKV1-39/jk1及IGKV1-39/jk5；替代名稱為IgVκ1-39*01/IGJκ1*01或IgVκ1-39*01/IGJκ5*01（根據imgt.org上之IMGT資料庫全球資訊網的命名法）。共同輕鏈之較佳實例包括由人類κ輕鏈IgVκ1-39*01/IGJκ1*01（IMGT資料庫的命名法）生殖系基因編碼之輕鏈（在下文中簡稱為「IGVK1-39/JK1共同輕鏈」）、以及由IgVκ1-39*01/IGJκ5編碼之輕鏈。前文所指之各種MeMo®基因轉殖動物包含IGVK1-39/JK1共同輕鏈。

【0059】 根據本發明之共同輕鏈亦指可係相同之輕鏈、或具有一些胺基酸序列差異但不影響本發明之抗體或抗體片段的結合特異性之輕鏈。所屬技術領域中具有通常知識者將認知到，「共同」亦指胺基酸序列不相同的輕鏈之功能等效物。存在該輕鏈之變體，其中相較於親本共同輕鏈，存在不會實質影響功能性結合區形成的變化。此類變體因而亦能夠結合不同重鏈並形成功能性抗原結合域。例如在如本文中所使用之共同輕鏈定義的範疇內，有可能製備出或找到不相同但功能上仍等效之可變輕鏈，例如藉由引入及測試保守性胺基酸變化（即當與同源鏈配對時在不會促成或僅部分促成結合特異性之區中的胺基酸變化）及類似者。此類變體因而亦能夠結合不同同源鏈並形成功能性抗原結合域。如本文中所使用，用語「共同輕鏈」因而係指可係相同之輕鏈、或具有一些胺基酸序列差異但在與重鏈配對之後又保留所得抗體之結合特異性的輕鏈。某些共同輕鏈及此類功能上等效之變體的組合係涵蓋在用語「共同輕鏈」內。有關共同輕鏈之使用的詳細描述，請參考WO 2004/009618、WO2019/190327、及WO2009/157771。較佳地，用於本發明中之共同輕鏈係類生殖系輕鏈、更佳地生殖系輕鏈、較佳地經重排之生殖系人類κ輕鏈、最佳地經重排之生殖系人類κ輕鏈IgVκ1-39/Jκ或IGVκ3-20/Jκ。

【0060】 抗體或抗體片段可例如使用融合瘤方法生產自融合瘤。替代地，抗體或抗體片段可藉由自共表現重鏈及/或輕鏈、或其片段之哺乳動物細胞的分泌而生產。較佳地，抗體或抗體片段係藉由使非人類動物免疫而生產。這些及其他方法在所屬技術領域中係已知的，且

可適當地用於生產本發明之抗體或抗體片段。

【0061】 抗體可生產自各種動物物種。可適當地使用前文提及的包含IGVK1-39/JK1共同輕鏈之MeMo®基因轉殖動物。通常而言，將基因轉殖小鼠用人類目標DNA及/或蛋白質免疫，接著再用免疫加強(immunization boost)，藉以產生免疫反應，包括生產具抗原特異性之抗體。來自經免疫小鼠之血清效價(serum titer)可藉由ELISA及FACS分析判定。接著可收集經免疫小鼠之脾臟及引流淋巴材料並產生單細胞懸浮液。可將RNA單離出來並合成編碼此類抗體之重鏈及/或可變區的cDNA。接著可執行VH及/或VL家族特異性PCR以產生噬菌體展示庫。接著可使用例如Kingfisher選擇機器人(selection robot)來選出人類目標蛋白結合Fab。編碼結合目標蛋白之Fab的重鏈及/或輕鏈可變區之核酸可用於在宿主細胞中生產抗體。

【0062】 亦有使基因轉殖生物體免疫而產生抗體的例子，但其中此類抗體對於人類及基因轉殖動物不具交叉反應性，使得此類抗體之檢定及測試較沒有效率。因此，有利的是獲得含有可變區及/或互補決定區(CDR)之結合域或抗體（包括嵌合(chimeric)或人源化結合域或抗體）、及編碼該等可變區及/或CDR之核酸（其係基於、衍生自、或獲自演化上與人類相距遙遠之物種的核酸）。此類可變區之一個可能來源可係禽類，例如家禽，諸如雞、鴨、或鴕鳥。當與經由小鼠或其他演化上接近人類之物種（例如，嚙齒動物及食蟹獼猴）的免疫所產生之抗體比較時，經由禽類（例如，雞、鴨、或鴕鳥）的免疫所產生之抗體貯庫(repertoire)可識別出獨特的表位。

【0063】 初次DNA或蛋白質免疫之後可接著進行更多次的加強免疫。可將IgY抗體從自經免疫禽類收集之蛋的蛋黃或血清單離出來。從對目標蛋白顯示出顯著體液性反應之禽類取出脾臟及/或骨髓。後續可將RNA單離出來並合成cDNA。接著將所產生之cDNA樣本用作為模板，以使用兩個引子擴增並消化VH及/或VL基因。接著將PCR產物選殖在噬質體(phagemid)載體中以在噬菌體上展示Fab片段，基本上如描述於de Haard et al. (J Biol Chem. (1999), Vol. 274(26), pp. 18218-18230)。將編碼VH及/或VL區之核酸連接至載體中，且將所得之經連接載體轉形成細胞以產出庫。接著可使用KingFisher Flex執行淘選選擇(panning selection)，以選出結合目標蛋白之噬菌體。篩選可藉由FACS在表現人類或小鼠目標蛋白之細胞上進行。將所有特異性結合人類及/或小鼠目標蛋白之殖株的VH及/或VL基因定序。編碼結合目標蛋白之結合域的重鏈及/或輕鏈可變區之核酸可用於在宿主細胞中生產抗體。

【0064】 抗體片段可藉由所屬技術領域中已知的方法生產。

【0065】 scFv抗體可藉由將mRNA從融合瘤或哺乳動物細胞單離出來而生產，接著將其反轉錄成cDNA以進行PCR擴增。此會導致產生含有可變範圍之VH及VL抗體基因的大型庫(Marks and Hoogenboom, Journal of Molecular Biology (1991), Vol. 222, pp. 581-597)。在建構scFv時，域可排列為VH-連接子-VL或VL-連接子-VH (Hu, O'Dwyer and Wall, Journal of Biotechnology (2005), Vol. 120, pp. 38-45)。連接子之實例可係經典(G4S)3連接子(Huston et al., Proc Natl Acad Sci USA

(1988), Vol. 85, pp. 5879-5883)。針對微抗體，編碼鉸鏈-CH3域之DNA片段可例如基於人類IgG1之序列(Kim et al., PLOS One (2014), Vol. 9(12), e113442)。scFv及鉸鏈-CH3區可藉由下列方式組裝：連接由*Xho*I及SALI所產生之黏性端(cohesive end)，或使用PCR將scFv產物之*Xho*I限制位連同鉸鏈帶到CH3之NH2端(Hu et al., Cancer Research (1996), Vol. 56, pp. 3055-3061)。在PCR之後，接著可將抗體之V域透過在質體或噬質體中之體外重組來進行重組(Lilley et al., Journal of Immunological Methods (1994), Vol. 171, pp. 211-226. Hogrefe et al., Gene (1993), Vol. 128, pp. 119-126)。此噬菌體展示技術依靠將抗體片段融合至噬菌體次要外殼蛋白pIII或其C端域(Smith, Science (1985), Vol. 228, pp. 1315-1317. Hoogenboom, Nature Biotechnology (2005), Vol. 23, pp. 1105-1116)。除了展示scFv片段外，噬菌體展示現在亦廣泛用於展示Fab片段(Wieland et al., Veterinary Immunology and Immunopathology (2006), Vol. 110, pp. 129-140)。

【0066】 Fab片段可使用木瓜酶或胃蛋白酶經由酶消化而產生自單株抗體。抗體之木瓜酶消化會生產出三個不同片段：兩個稱為Fab片段或區之抗原結合片段（各具有單一抗原結合部位）及一個Fc區（藉由在CH1域下方進行切割）(Porter, Biochem (1959), Vol. 73, pp. 119-126)。抗體之胃蛋白酶消化會生產出兩個片段：一個含有兩個抗原結合區（經由鉸鏈區之雙硫鍵連接）之F(ab')2片段及一個Fc片段(Valedkarimi et al., Human Antibodies (2018), Vol. 26, pp. 171-176)。這些Fab及F(ab')2片段可透過下列技術之組合純化：離子交換、蛋白

質A或G親和、抗原親和、或凝膠過濾層析術(Mage and Lamoyi. Monoclonal Antibody Production Techniques and Applications, Marcel Dekker Inc, New York, 1987, pp. 79-97)。F(ab')n或（經修飾F(ab')n）可與本文所述之發明結合生產，且可使用任何合適酶切割及/或消化技術獲得。在某些實施例中，抗體片段可藉由用IdeS蛋白酶切割而獲得，該蛋白酶係釀膿鏈球菌(*Streptococcus pyogenes*)之IgG降解酶，其在鉸鏈下方之特定部位處切割人類IgG1而留下完整F(ab')n抗體片段，其中n係IgG上所存在之抗體域數目，其中F(ab')n一側上之重鏈係與另一側上之重鏈在其等之各別C端處配對，其中配對包含二或更多個雙硫鍵。先前已描述產生雙特異性及多特異性抗體（其中n = 2或更多）之方法。請參見PCT/NL2019/050199；PCT/NL2013/050294；PCT/NL2013/050293，其等以引用方式併入本文中。

【0067】 替代地，缺乏Fc區之抗體片段可藉由使用來自牙周致病菌(*Porphyoromonas gingivalis*)之半胱胺酸蛋白酶獲得，該蛋白酶在鉸鏈上方之特定部位(KSCDK / THTCPPC)消化人類IgG1，從而產生完整Fab及Fc片段。抗體片段可經由此技術透過表現包含可變域及恆定域（例如，CH1、CH2、及/或CH3）之重鏈而形成，該重鏈係經由本文所述之連接子連接至額外可變域或與輕鏈配對，該輕鏈係經由本文所述之連接子連接至額外可變域，且其中蛋白水解酶（諸如來自牙周致病菌）會切割該重鏈之恆定域，留下完整之截短抗體結合片段。

【0068】 sdAb之產生已透過噬菌體展示並藉由使用天然或合成VH或VL dAb之貯庫基於將來自駱駝科動物之溶解殘基併入人類VH中

來達成(Tanha et al., J. Biol.Chem (2001), Vol. 276, pp. 24774-24780. Davies and Riechmann, Biotechnology (1995), Vol. 13, pp. 475-479)。透過基於可逆展開(unfolding)及產生許多來自合成人類VH噬菌體展示庫之VH的親和力條件之選擇方法，無需進行工程改造亦已獲得人類sdAb (Jespers at al, Nat. Biotechnol (2004), Vol. 337, pp. 893-903)。另一種噬菌體選擇方法可用於從天然人類VH展示庫單獨獲得非聚集人類VH域(To et al., J Biol Chem (2005), Vol. 280, pp. 41395-41403)。此相同技術可應用於所獲得之VL (Kim et al., Landes Bioscience (2014), Vol. 6:1, pp. 219-235)。

【0069】 本發明之抗體或抗體片段可用於治療癌症，此係藉由向有需要之對象投予有效量的抗體或抗體片段。

【0070】 如本文中所使用，用語「對象(subject)」及「患者(patient)」可互換使用，且係指哺乳動物，諸如人類、小鼠、大鼠、倉鼠、天竺鼠、兔、貓、狗、猴、牛、馬、豬、及類似者（例如，患有癌症之患者，諸如人類患者）。

【0071】 如本文中所使用，用語「治療(treat/treating/treatment)」係指對對象進行之任何類型的介入或程序、或向對象投予活性劑或活性劑之組合，其中目的為治癒或改善其疾病或症狀。此包括逆轉、減輕、改善、抑制、或減慢症狀、併發症、病況、或與疾病相關的生物化學指標，以及預防症狀、併發症、病況、或與疾病相關的生物化學指標之發作、進展、發展、嚴重性、或再發。

【0072】 如本文中所使用，「有效治療(effective treatment)」或「正面治療反應(positive therapeutic response)」係指產生有益效果的治療，有益效果例如改善疾病或病症（例如癌症）之至少一種症狀。有益效果之形式可為相對於基線的改善，包括相對於在起始根據該方法之療法前所做測量或觀察的改善。例如，有益效果之形式可為減慢、穩定、停止、或逆轉對象之處於任何臨床階段的癌症之進展，如由疾病之臨床或診斷症狀或癌症標記的減少或消除所證明。有效治療可例如減小腫瘤大小、減少循環腫瘤細胞的存在、減少或預防腫瘤轉移、減慢或停止腫瘤生長、且/或預防或延遲腫瘤再發(recurrence)或復發(relapse)。

【0073】 用語「治療量(therapeutic amount)」或「有效量(effective amount)」係指藥劑或藥劑之組合提供所欲生物、治療、及/或疾病預防結果的量。該結果可係疾病之一或多種徵象、症狀、或起因的減少、改善、緩和、降低、延緩、及/或減輕，或者生物系統之任何其他所欲改變。在一些實施例中，治療量係足以延緩腫瘤發展的量。在一些實施例中，治療量係足以預防或延遲腫瘤再發的量。

【0074】 藥物或組成物之治療量可：(i)減少癌細胞之數目；(ii)減少腫瘤大小；(iii)抑制、延緩、減慢至一定程度，並可停止癌細胞浸潤至周邊器官中；(iv)抑制腫瘤轉移；(v)抑制腫瘤生長；(vi)預防或延遲腫瘤的發生及/或再發；及/或(vii)將與癌症相關的症狀中之一或多者緩解至一定程度。

【0075】 治療量可根據諸如疾病狀態、欲治療之個體之年齡、性

別、及體重、及藥劑或藥劑之組合在個體中引發所欲反應之能力等因素而有所變化。

【0076】 治療量可以一或多次投予來投予。

【0077】 治療量亦包括平衡藥劑或藥劑之組合之任何毒性或有害效應與治療上有益效應的量。

【0078】 更具體而言，本發明提供一種特異性結合至人類TGF-βRII之胞外域的抗體或其抗體片段，其中該抗體或抗體片段結合至人類TGF-βRII之胞外域的表位，其中在位置25處之苯丙胺酸(F)對於結合是關鍵殘基。

【0079】 在本發明之前導研究中，已識別結合人類TGF-βRII之胞外域的特定表位之抗體。此表位至少包含人類TGF-βRII同功型A之胞外域的位置25處之胺基酸殘基。人類TGF-βRII同功型A之胞外域之胺基酸序列係如SEQ ID NO: 102中所示。此序列的位置25處之胺基酸係苯丙胺酸(F)（粗體且加底線）。人類TGF-βRII蛋白及編碼同功型A之基因的資料庫存取號係GenBank NM_001024847.2（蛋白質序列參考係NP_001020018.1；SEQ ID NO:102）。編碼由於在胞外域中之插入而較長的同功型之剪接變體係同功型B。編碼同功型B之基因係GenBank NM_003242.6（蛋白質序列參考係NP_003233.4；SEQ ID NO: 103，且該插入有加底線）。同功型A之胞外域的位置25處之胺基酸對應於同功型B之胞外域的位置50處之胺基酸。人類TGF-βRII同功型B之胞外域之胺基酸序列係如SEQ ID NO: 104中所示。此序列的位置50處之胺基酸（苯丙胺酸(F)）為粗體且加底線。給予這些存取號主

要是為了提供識別TGF-βRII蛋白作為目標之進一步方法，抗體所結合之TGF-βRII蛋白的實際序列可有所變化，例如由於編碼基因中之突變，諸如發生在一些癌症或類似者中之突變。

【0080】 無論此描述在任何地方指涉人類TGF-βRII的位置25處之胺基酸時，其係指人類TGF-βRII同功型A之胞外域的位置25處之胺基酸以及指人類TGF-βRII另一同功型的對應位置，尤其是同功型B的位置50。相同情況適用於本文中所識別之其他胺基酸位置。

【0081】 發現人類TGF-βRII之胞外域的位置25處之胺基酸殘基對於本發明之抗體的結合是關鍵殘基，如藉由丙胺酸掃描(alanine scannin)所判定。在丙胺酸掃描中，抗原（在此情況下為TGF-βRII）的各位置處之胺基酸係一個接一個經丙胺酸取代。如果此會減低或顯著降低結合未經修飾抗原之抗體的結合，則所取代之胺基酸因而有助於結合且將其視為是關鍵殘基。抗體或抗體片段因而特異性結合包含此類殘基之表位。在此背景下，如果相較於未經修飾之胺基酸序列，胺基酸殘基之結合活性或反應性降低多於50%，則將其視為是關鍵殘基。「顯著降低」因而意指相較於人類TGFβRII之胞外域的未經修飾之胺基酸序列，結合活性或反應性至少降低多於50%。

【0082】 因此，當人類TGFβRII之胞外域（其野生型序列係如SEQ ID No. 102中所示）之胺基酸序列的位置25處之苯丙胺酸(F)經丙胺酸(A)取代時，相較於人類TGFβRII之胞外域之野生型胺基酸序列，本發明之抗體或抗體片段具有小於50%、較佳地小於40%、30%、20%、10%、5%、或2%之結合活性或反應性。

【0083】 因此，本發明之抗體或抗體片段特異性結合至人類TGF-βRII之表位，該表位包含人類TGF-βRII之胞外域之胺基酸序列的位置25處之苯丙胺酸(F)。較佳地，抗體或抗體片段與此表位之結合係藉由丙胺酸掃描判定，其中當丙胺酸(A)係存在於人類TGF-βRII之胞外域之胺基酸序列的位置25處時，相較於當苯丙胺酸(F)係存在於該位置處時，結合至此表位之抗體或抗體片段具有小於50%、較佳地小於40%、30%、20%、10%、5%、或2%之結合活性或反應性。

【0084】 另一種定義本發明之抗體或抗體片段的方式是其結合至人類TGFβRII之胞外域的表位，其中將於人類TGFβRII同功型A（其野生型序列係如SEQ ID No. 102中所示）中在位置25處之苯丙胺酸(F)殘基取代為丙胺酸(A)會降低抗體或抗體片段之結合達至少50%、較佳地達至少60%、70%、80%、90%、95%、或98%。

【0085】 本發明之抗體或抗體片段亦可定義為結合至人類TGF-βRII之胞外域中的表位之抗體或抗體片段，其中該表位包含於人類TGF-βRII同功型A（其野生型序列係如SEQ ID No. 102中所示）中在位置25處之苯丙胺酸(F)殘基。除了位置25處之關鍵胺基酸殘基以外，人類TGF-βRII同功型A之胞外域的表位的位置119處之天門冬胺酸(D)經識別為對於結合是進一步關鍵殘基。同功型A的位置119處之胺基酸對應於人類TGF-βRII同功型B之胞外域(SEQ ID NO: 104)的位置144處之胺基酸。當人類TGF-βRII之胞外域之野生型胺基酸序列的位置119處之天門冬胺酸(D)經丙胺酸(A)置換時，相較於人類TGF-βRII之胞外域之野生型胺基酸序列，本發明之抗體或抗體片段較佳地具有小於

10%、更佳地小於5%、4%、3%、或2%之結合反應性。

【0086】 在一具體實施例中，抗體或抗體片段較佳地具有：

- 小於5%、較佳地小於3%之結合反應性，此係當人類TGF-βRII之胞外域之野生型胺基酸序列的位置25處之苯丙胺酸(F)經丙胺酸(A)置換時；
- 小於5%、較佳地小於3%之結合反應性，此係當相較於人類TGFβRII之胞外域之野生型胺基酸序列，人類TGF-βRII之胞外域之野生型胺基酸序列的位置119處之天門冬胺酸(D)經丙胺酸(A)置換時。

【0087】 因此，本發明涵蓋特異性結合至人類TGF-βRII之表位的抗體或抗體片段，該表位包含人類TGF-βRII之胞外域之胺基酸序列的位置25處之苯丙胺酸(F)及位置119處之天門冬胺酸(D)。較佳地，抗體或抗體片段與此表位之結合係藉由丙胺酸掃描判定，其中當丙胺酸係存在於人類TGF-βRII之胞外域之胺基酸序列的位置25處時，結合至此表位之抗體或抗體片段具有小於50%、較佳地小於5%、或3%之結合活性或反應性，當丙胺酸(A)係存在於人類TGF-βRII之胞外域之胺基酸序列的位置119處時，該抗體或抗體片段具有小於10%、較佳地小於5%、或3%之結合活性或反應性，此係相較於當苯丙胺酸(F)及天門冬胺酸(D)係存在於該等各別位置處時，其中相較於野生型胞外域，各改變經單獨測試而非以兩個改變之組合進行測試。

【0088】 另一種定義本發明之抗體或抗體片段的方式是其結合至人類TGFβRII之胞外域的表位，其中

- 將位於人類TGFβRII同功型A（其野生型序列係如SEQ ID No.102中所示）中在位置25處之苯丙胺酸(F)殘基取代為丙胺酸(A)會降低抗體或抗體片段之結合達至少50%、較佳地達至少95%、或97%；且

- 將位於人類TGFβRII同功型A（其野生型序列係如SEQ ID No.102中所示）中在位置119處之天門冬胺酸(D)殘基取代為丙胺酸(A)會降低抗體或抗體片段之結合達至少90%、較佳地達至少95%、或97%。

【0089】 本發明之抗體或抗體片段亦可定義為結合至人類TGF-βRII之胞外域中的表位之抗體或抗體片段，其中該表位包含於人類TGF-βRII同功型A（其野生型序列係如SEQ ID No. 102中所示）中分別在位置25及119處之苯丙胺酸(F)殘基及天門冬胺酸(D)殘基。

【0090】 在另一個實施例中，抗體或抗體片段結合至人類TGF-βRII之胞外域的表位，其中人類TGF-βRII同功型A之胞外域的表位的位置52處之蘇胺酸(T)對於結合是進一步關鍵殘基。同功型A的位置52處之胺基酸對應於人類TGF-βRII同功型B的位置77處之胺基酸。在此實施例中，抗體或抗體片段較佳地具有：

- 小於5%、較佳地小於2%之結合反應性，此係當人類TGF-βRII之胞外域之野生型胺基酸序列的位置25處之苯丙胺酸(F)經丙胺酸(A)置換時；
- 小於60%、較佳地小於40%或30%、更佳地小於20%之結合反應性，此係當人類TGF-βRII之胞外域之野生型胺基酸序列的

位置52處之蘇胺酸(T)經丙胺酸(A)置換時；及

- 小於3%之結合反應性，此係當人類TGF-βRII之胞外域之野生型胺基酸序列的位置119處之天門冬胺酸(D)經丙胺酸(A)置換時，

此係相較於人類TGF-βRII之胞外域之野生型胺基酸序列。

【0091】 因此，本發明涵蓋特異性結合至人類TGF-βRII之表位的抗體或抗體片段，該表位包含人類TGF-βRII之胞外域之胺基酸序列的位置25處之苯丙胺酸(F)、位置52處之蘇胺酸(T)、及位置119處之天門冬胺酸(D)。較佳地，抗體或抗體片段與此表位之結合係藉由丙胺酸掃描判定，其中當丙胺酸(A)係存在於人類TGF-βRII之胞外域之胺基酸序列的位置25處時，結合至此表位之抗體或抗體片段具有小於50%、較佳地小於5%、或2%之結合活性或反應性，當丙胺酸(A)係存在於人類TGF-βRII之胞外域之胺基酸序列的位置52處時，該抗體或抗體片段具有小於60%、較佳地小於40%、30%、或20%之結合活性或反應性，且當丙胺酸(A)係存在於人類TGF-βRII之胞外域之胺基酸序列的位置119處時，該抗體或抗體片段具有小於10%、較佳地小於3%之結合活性或反應性，此係相較於當苯丙胺酸(F)、蘇胺酸(T)、及天門冬胺酸(D)係存在於該等各別位置處時，其中相較於野生型胞外域，各改變經單獨測試而非以兩個改變之組合進行測試。

【0092】 另一種定義本發明之抗體或抗體片段的方式是其結合至人類TGFβRII之胞外域的表位，其中

- 將位於人類TGFβRII同功型A（其野生型序列係如SEQ ID No.

102中所示）中在位置25處之苯丙胺酸(F)殘基取代為丙胺酸(A)會降低抗體或抗體片段之結合達至少50%、較佳地達至少95%、或98%；

- 將位於人類TGFβRII同功型A（其野生型序列係如SEQ ID No. 102中所示）中在位置52處之蘇胺酸(T)殘基取代為丙胺酸(A)會降低抗體或抗體片段之結合達至少60%、較佳地達至少70%、或80%；且

- 將位於人類TGFβRII同功型A（其野生型序列係如SEQ ID No. 102中所示）中在位置119處之天門冬胺酸(D)殘基取代為丙胺酸(A)會降低抗體或抗體片段之結合達至少90%、較佳地達至少97%。

【0093】 本發明之抗體或抗體片段亦可定義為結合至人類TGF-βRII之胞外域中的表位之抗體或抗體片段，其中該表位包含於人類TGF-βRII同功型A（其野生型序列係如SEQ ID No. 102中所示）中分別在位置25、52、及119處之苯丙胺酸(F)殘基、蘇胺酸(T)殘基、及天門冬胺酸(D)殘基。

【0094】 在另一個實施例中，抗體或抗體片段結合至人類TGF-βRII之胞外域的表位，其中人類TGF-βRII同功型A之胞外域的表位的位置54處之異白胺酸(I)及位置120處之麩胺酸(E)對於結合是進一步關鍵殘基。同功型A的位置54及120處之胺基酸分別對應於人類TGF-βRII同功型B的位置79及145處之胺基酸。在此實施例中，抗體或抗體片段較佳地具有：

- 小於10%之結合反應性，此係當人類TGF-βRII之胞外域之野生型胺基酸序列的位置25處之苯丙胺酸(F)經丙胺酸(A)置換時；

- 小於20%之結合反應性，此係當人類TGF-βRII之胞外域之野生型胺基酸序列的位置54處之異白胺酸(I)經丙胺酸(A)置換時；
- 小於3%、較佳地小於2%、更佳地小於1%之結合反應性，此係當人類TGF-βRII之胞外域之野生型胺基酸序列的位置119處之天門冬胺酸(D)經丙胺酸(A)置換時；及
- 小於80%、較佳地小於70%、60%、50%、40%、更佳地小於30%、最佳地小於10%或5%之結合反應性，此係當人類TGF-βRII之胞外域之野生型胺基酸序列的位置120處之麩胺酸(E)經丙胺酸(A)置換時，

此係相較於人類TGF-βRII之胞外域之野生型胺基酸序列。

【0095】 因此，本發明涵蓋特異性結合至人類TGF-βRII之表位的抗體或抗體片段，該表位包含人類TGF-βRII之胞外域之胺基酸序列的位置25處之苯丙胺酸(F)、位置54處之異白胺酸(I)、位置119處之天門冬胺酸(D)、及位置120處之麩胺酸(E)。較佳地，抗體或抗體片段與此表位之結合係藉由丙胺酸掃描判定，其中當丙胺酸(A)係存在於人類TGF-βRII之胞外域之胺基酸序列的位置25處時，結合至此表位之抗體或抗體片段具有小於50%、較佳地小於10%之結合活性或反應性，當丙胺酸(A)係存在於人類TGF-βRII之胞外域之胺基酸序列的位置54處時，該抗體或抗體片段具有小於20%之結合活性或反應性，當丙胺酸(A)係存在於人類TGF-βRII之胞外域之胺基酸序列的位置119處時，該抗體或抗體片段具有小於10%、較佳地小於3%、2%、或1%之結合活

性或反應性，且當丙胺酸(A)係存在於人類TGF-βRII之胞外域之胺基酸序列的位置120處時，該抗體或抗體片段具有小於80%、較佳地小於70%、60%、50%、40%、30%、10%、或5%之結合活性或反應性，此係相較於當苯丙胺酸(F)、蘇胺酸(T)、天門冬胺酸(D)、及麩胺酸(E)係存在於該等各別位置處時，其中相較於野生型胞外域，各改變經單獨測試而非以兩個改變之組合進行測試。

【0096】 另一種定義本發明之抗體或抗體片段的方式是其結合至人類TGFβRII之胞外域的表位，其中

- 將位於人類TGFβRII同功型A（其野生型序列係如SEQ ID No. 102中所示）中在位置25處之苯丙胺酸(F)殘基取代為丙胺酸(A)會降低抗體或抗體片段之結合達至少50%、較佳地達至少90%；

- 將位於人類TGFβRII同功型A（其野生型序列係如SEQ ID No. 102中所示）中在位置54處之異白胺酸(I)殘基取代為丙胺酸(A)會降低抗體或抗體片段之結合達至少80%；

- 將位於人類TGFβRII同功型A（其野生型序列係如SEQ ID No. 102中所示）中在位置119處之天門冬胺酸(D)殘基取代為丙胺酸(A)會降低抗體或抗體片段之結合達至少90%、較佳地達至少97%、98%、或99%；且

- 將位於人類TGFβRII同功型A（其野生型序列係如SEQ ID No. 102中所示）中在位置120處之麩胺酸(E)殘基取代為丙胺酸(A)會降低抗體或抗體片段之結合達至少30%、較佳地達至少40%、50%、60%、70%、90%、或95%。

【0097】 本發明之抗體或抗體片段亦可定義為結合至人類TGF-βRII之胞外域中的表位之抗體或抗體片段，其中該表位包含於人類TGF-βRII同功型A（其野生型序列係如SEQ ID No. 102中所示）中分別在位置25、54、119、及120處之苯丙胺酸(F)殘基、異白胺酸(I)殘基、天門冬胺酸(D)殘基、及麩胺酸(E)殘基。

【0098】 本案發明人辨識出許多抗體，其包含特異性結合至胞外TGF-βRII之表位的重鏈可變區，該表位的位置25處之苯丙胺酸(F)對於結合是關鍵的。此類抗體的一個實例包含具有下列之重鏈可變區(VH)：

(a)包含SEQ ID No. 1中所示之胺基酸序列的VH-CDR1、

(b)包含SEQ ID No. 2中所示之胺基酸序列的VH-CDR2、及

(c)包含SEQ ID No. 3中所示之胺基酸序列的VH-CDR3，

其中一至五個胺基酸殘基在任何一或多個選自VH-CDR1、VH-CDR2、及VH-CDR3之CDR中可用其保守性胺基酸加以改變。本發明涵蓋此抗體。

【0099】 此類抗體的另一個實例包含具有下列之重鏈可變區(VH)：

(a)包含SEQ ID No. 4中所示之胺基酸序列的VH-CDR1、

(b)包含SEQ ID No. 5中所示之胺基酸序列的VH-CDR2、及

(c)包含SEQ ID No. 6中所示之胺基酸序列的VH-CDR3，

其中一至五個胺基酸殘基在任何一或多個選自VH-CDR1、VH-CDR2、及VH-CDR3之CDR中可用其保守性胺基酸加以改變。本發明

亦涵蓋此抗體。

【0100】 此類抗體的另一個實例包含具有下列之重鏈可變區(VH)：

(a)包含SEQ ID No. 7中所示之胺基酸序列的VH-CDR1、

(b)包含SEQ ID No. 8中所示之胺基酸序列的VH-CDR2、及

(c)包含SEQ ID No. 9中所示之胺基酸序列的VH-CDR3，

其中一至五個胺基酸殘基在任何一或多個選自VH-CDR1、VH-CDR2、及VH-CDR3之CDR中可用其保守性胺基酸加以改變。本發明亦涵蓋此抗體。

【0101】 本發明之抗體或抗體片段的重鏈可變區因而可包含選自由如SEQ ID NO: 1、4、及7中所示之序列所組成之群組的CDR1；選自由如SEQ ID NO: 2、5、及8中所示之序列所組成之群組的CDR2；及/或選自由如SEQ ID NO: 3、6、及9中所示之序列所組成之群組的CDR3；其中一至五個胺基酸殘基在任何一或多個選自CDR1、CDR2、及CDR3之CDR中可用其保守性胺基酸加以改變。

【0102】 重鏈可變區之架構區可選自任何合適架構區。合適架構區之實例係由人類V基因IGHV3-15及IGHV3-23編碼之架構區。這些生殖系V基因可包含一或多個體細胞突變。

【0103】 在本發明之一個實施例中，抗體或其抗體片段包含具有下列胺基酸之VH：

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDIYAMTWVRQAPGKGL
EWVSVISGSGGTTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAED

TAVYYCARRGQYRDIVGATDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 10)，或與其具有至少80%、較佳地至少90%、更佳地至少95%同一性之VH胺基酸序列。

【0104】 在另一個實施例中，抗體或其抗體片段包含具有下列胺基酸之VH：

QVQLVESGGGLVEPGGSLRLSCAASGFTFSNAWMSWVRQAPGKGLEWVGRIKTTISGGATDFAAPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCTLDLRDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 11)，或與其具有至少80%、較佳地至少90%、更佳地至少95%同一性之VH胺基酸序列。

【0105】 在另一個實施例中，抗體或其抗體片段包含具有下列胺基酸之VH：

QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFTFRRYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISASGDRTHNTDSVKGRFSISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYFCAKGIAASGKNYFDPWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 12)，或與其具有至少80%、較佳地至少90%、更佳地至少95%同一性之VH胺基酸序列。

【0106】 重鏈可變區相對於所指示之胺基酸序列可具有0至10、較佳地0至5個胺基酸變異。在較佳實施例中，重鏈可變區相對於所指示之胺基酸序列在CDR以外之位置處包含0至9、0至8、0至7、0至6、0至5、0至4、較佳地0至3、較佳地0至2、較佳地0至1、及更佳地0個胺基酸變異、插入、缺失、取代、添加、或其組合。插入、添加、缺

失、或取代之組合係如果經比對序列在不多於10、較佳地不多於5個位置有所不同之組合。經比對序列中之一者中的間隙計數與其他序列中所略過之胺基酸一樣多。胺基酸取代（如果有的話）較佳地係保守性胺基酸取代。重鏈可變區中之取代可係如上所述的一或多個CDR中之取代以外者。保守性胺基酸在所屬技術領域中係已知的，且基於各別官能基之相似性及基於諸如電荷、疏水性、親水性、酸性、鹼性、及大小。

【0107】 較佳的是不在重鏈及輕鏈之結合界面中進行胺基酸變異、插入、缺失、取代、添加、或其組合。

【0108】 如果胺基酸在H/L鏈交互作用之界面中有所變化，較佳的是另一個鏈中之對應胺基酸亦有所變化以適應該變化。胺基酸之插入或添加較佳地不需要脯胺酸之插入或添加。

【0109】 本發明涵蓋包含如本文所述之抗體或抗體片段的變體之抗體或抗體片段。具體而言為包含具有SEQ ID NO: 22至91及93中任一者之VH（即如圖4中所示之VH序列中任一者）的抗體或抗體片段。亦涵蓋的是至少包含SEQ ID NO: 22至91及93中任一者之HCDR3、或所有CDR的抗體或抗體片段。較佳的抗體或抗體片段包含具有或衍生自下列中所示之胺基酸序列的重鏈可變區：SEQ ID NO: 40；43；46；47；48、或54，其係包含含有SEQ ID NO: 11中所示之胺基酸序列的重鏈可變區之抗體的變體。其他較佳的抗體或抗體片段包含具有或衍生自下列中所示之胺基酸序列的重鏈可變區：SEQ ID NO: 67；70；75；76；77；78；83；84；或88，其係包含含有SEQ ID NO: 12

中所示之胺基酸序列的重鏈可變區之抗體的變體。其他較佳的抗體或抗體片段包含具有或衍生自SEQ ID NO:24或26中所示之胺基酸序列的重鏈可變區，其係包含含有SEQ ID NO: 10中所示之胺基酸序列的重鏈可變區之抗體的變體。最佳的變體係包含具有下列中所示之胺基酸序列的重鏈可變區者：SEQ ID NO: 40；43；46；47；48；54；67；70；75；76；77；78；83；84；或88。

【0110】 此類變體之重鏈可變區相對於所指示之胺基酸序列可具有0至10、較佳地0至5個胺基酸變異。在較佳實施例中，重鏈可變區相對於所指示之胺基酸序列在CDR以外之位置處包含0至9、0至8、0至7、0至6、0至5、0至4、較佳地0至3、較佳地0至2、較佳地0至1、及更佳地0個胺基酸變異、插入、缺失、取代、添加、或其組合。

【0111】 本發明之抗體或抗體片段、或結合域可包含任何合適輕鏈，諸如例如同源輕鏈或共同輕鏈，如本文中所定義。

【0112】 在一個實施例中，輕鏈可變區包含如圖1B中所繪示之IgVκ1-39*01基因區段，且具有0至10、較佳地0至5個胺基酸變異、插入、缺失、取代、添加、或其組合。IgVκ1-39是免疫球蛋白可變κ1-39基因(Immunoglobulin Variable Kappa 1-39 Gene)的縮寫。此基因亦稱為免疫球蛋白κ可變1-39；IGKV139；IGKV1-39。此基因之外部Id為HGNC: 5740；Entrez Gene: 28930；Ensembl: ENSG00000242371。IgVκ1-39的較佳胺基酸序列在圖1A中給出。此列出V區之序列。V區可與五個J區中之一者組合。圖1B及圖1C描述IgVκ1-39與J區之組合的兩個較佳序列。連接的序列係標示為IGKV1-39/jk1及IGKV1-39/jk5；

替代名稱為IgVκ1-39*01/IGJκ1*01或IgVκ1-39*01/IGJκ5*01（根據imgt.org上之IMGT資料庫全球資訊網的命名法）。

【0113】 較佳的是包含輕鏈可變區之IgVκ1-39*01係生殖系序列。進一步較佳的是包含輕鏈可變區之IGJκ1*01或IGJκ5*01係生殖系序列。進一步較佳的是IGKV1-39/jk1或IGKV1-39/jk5輕鏈可變區係生殖系序列。

【0114】 生產具有輕鏈之抗體的成熟B細胞經常生產相對於生殖系（意指生物體之非淋巴樣細胞中的正常序列）已發生一或多個突變之輕鏈。導致這些突變的過程係稱為體細胞超突變。所得輕鏈係稱為親和力成熟輕鏈(affinity matured light chain)。此類輕鏈當衍生自生殖系IgVκ1-39*01序列時為IgVκ1-39*01衍生輕鏈。在本說明書中，片語「IgVκ1-39*01」將包括IgVκ1-39*01衍生輕鏈。藉由體細胞超突變引入編碼輕鏈之核酸中的突變亦可在實驗室中人工引入。在實驗室中亦可對輕鏈引入其他變異而在種類上不影響該輕鏈之性質，但數量上則未必。如果輕鏈包含如圖1A、圖1B、或圖1C中所繪示之序列且具有0至10、較佳地0至5個胺基酸變異、插入、缺失、取代、添加、或其組合，則其至少是IgVκ1-39*01輕鏈。較佳地，IgVκ1-39*01輕鏈係包含如圖1A、圖1B、或圖1C中所繪示之序列且具有0至9、0至8、0至7、0至6、0至5、0至4個胺基酸變異、插入、缺失、取代、添加、或其組合，更佳地如圖1A、圖1B、或圖1C中所繪示之序列且具有0至5、較佳地0至4、0至3、0至2、0至1個胺基酸變異、插入、缺失、取代、添加、或其組合，甚至更佳地如圖1A、圖1B、或圖1C中所繪示之序列

且具有0至3個胺基酸變異、插入、缺失、取代、添加、或其組合，甚至更佳地如圖1A、圖1B、或圖1C中所繪示之序列且具有0至2個胺基酸變異、插入、缺失、取代、添加、或其組合，甚至更佳地如圖1A、圖1B、或圖1C中所繪示之序列且具有0至1個胺基酸變異、插入、缺失、取代、添加、或其組合，且最佳地0個胺基酸變異、插入、缺失、取代、添加、或其組合。

【0115】 在一個實施例中，抗體或其抗體片段、或結合域包含具有下列之輕鏈可變區(VL)：

(a)包含SEQ ID No. 19中所示之胺基酸序列的VL-CDR1、

(b)包含SEQ ID No. 20中所示之胺基酸序列的VL-CDR2、及

(c)包含SEQ ID No. 21中所示之胺基酸序列的VL-CDR3，

其中一至五個胺基酸殘基在任何一或多個選自VL-CDR1、VL-CDR2、及VL-CDR3之CDR中可經其保守性胺基酸取代。

【0116】 本發明之抗體或抗體片段的輕鏈可變區、或結合域較佳地包含CDR1、CDR2、及CDR3區，其包含胺基酸序列CDR1 – QSISSY (SEQ ID NO: 13)、CDR2 – AAS (SEQ ID NO: 14)、CDR3 – QQSYSTPPT (SEQ ID NO: 15)，即IGKV1-39（根據IMGT）之CDR，允許相對於所指示之胺基酸序列有0至5個胺基酸取代。根據Kabat編號，胺基酸序列係：CDR1 – RASQSISSYLN (SEQ ID NO: 19)、CDR2 – AASSLQS (SEQ ID NO: 20)、CDR3 – QQSYSTPPT (SEQ ID NO: 21)。任何胺基酸變異、插入、缺失、取代、添加、或其組合較佳地不是在輕鏈可變區之CDR3區中、較佳地不是在輕鏈可變區之CDR1

或CDR2區中。胺基酸取代較佳地係保守性胺基酸取代。

【0117】 具體而言，本發明之抗體或抗體片段的輕鏈可變區、或結合域較佳地包含胺基酸序列DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPPTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 16)、或與其具有至少80%同一性之VL胺基酸序列。此因而允許0至5個胺基酸變異、插入、缺失、取代、添加、或其組合。胺基酸取代較佳地係保守性胺基酸取代。

【0118】 本發明之抗體可係任何同型：IgA、IgM、IgG、IgD、或IgE。較佳地，抗體係IgG，尤其是IgG1或IgG4。最佳地，抗體係IgG1。

【0119】 本發明之抗體的恆定區較佳地係人類恆定區，但可係任何動物的恆定區。其可係小鼠或大鼠恆定區。可有利地使用小鼠恆定區或大鼠恆定區，取決於所免疫之宿主生物體或所採用以選擇回應於抗原之經重組抗體的篩選方法。

【0120】 抗體或其抗體片段可包含含有SEQ ID No. 17中所示之胺基酸序列的重鏈恆定區。抗體或其抗體片段可包含含有SEQ ID No. 18中所示之胺基酸序列的輕鏈恆定區。恆定區相較於習知人類抗體之恆定區可含有一或多個、較佳地不多於10、較佳地不多於5個胺基酸差異。

【0121】 一些抗體在CH2/下鉸鏈區中經修飾，例如以減少Fc-受體交互作用或以減少ADCC、C1q結合、或其他效應活性。本發明之抗

體可係具有變體CH2及/或下鉸鏈域之IgG抗體，使得抗體與Fc-γ受體之交互作用減少。此類突變CH2及/或下鉸鏈域較佳地在位置235及/或236（EU編號）處包含胺基變異，較佳地在下列位置235G及/或236R處包含殘基。

【0122】 經單離之單株抗體可包含IgG1抗體之兩個重鏈恆定區，其中根據EU編號系統位置447處之離胺酸經缺失。

【0123】 本發明之較佳抗體或抗體片段包含重鏈可變區CDR及輕鏈可變區CDR組合，如表1中所列示。

抗體	HCDR1	HCDR2	HCDR3	LCDR1	LCDR2	LCDR3
1	SEQ ID NO: 1	SEQ ID NO: 2	SEQ ID NO: 3	SEQ ID NO: 19	SEQ ID NO: 20	SEQ ID NO: 21
2	SEQ ID NO: 4	SEQ ID NO: 5	SEQ ID NO: 6	SEQ ID NO: 19	SEQ ID NO: 20	SEQ ID NO: 21
3	SEQ ID NO: 7	SEQ ID NO: 8	SEQ ID NO: 9	SEQ ID NO: 19	SEQ ID NO: 20	SEQ ID NO: 21
4	SEQ ID NO: 105	SEQ ID NO: 106	SEQ ID NO: 107	SEQ ID NO: 19	SEQ ID NO: 20	SEQ ID NO: 21
5	SEQ ID NO: 108	SEQ ID NO: 109	SEQ ID NO: 110	SEQ ID NO: 19	SEQ ID NO: 20	SEQ ID NO: 21
6	SEQ ID NO: 111	SEQ ID NO: 112	SEQ ID NO: 113	SEQ ID NO: 19	SEQ ID NO: 20	SEQ ID NO: 21
7	SEQ ID NO: 114	SEQ ID NO: 115	SEQ ID NO: 116	SEQ ID NO: 19	SEQ ID NO: 20	SEQ ID NO: 21
8	SEQ ID NO: 117	SEQ ID NO: 118	SEQ ID NO: 119	SEQ ID NO: 19	SEQ ID NO: 20	SEQ ID NO: 21
9	SEQ ID NO: 120	SEQ ID NO: 121	SEQ ID NO: 122	SEQ ID NO: 19	SEQ ID NO: 20	SEQ ID NO: 21
10	SEQ ID NO: 123	SEQ ID NO: 124	SEQ ID NO: 125	SEQ ID NO: 19	SEQ ID NO: 20	SEQ ID NO: 21
11	SEQ ID NO: 126	SEQ ID NO: 127	SEQ ID NO: 128	SEQ ID NO: 19	SEQ ID NO: 20	SEQ ID NO: 21
12	SEQ ID NO: 129	SEQ ID NO: 130	SEQ ID NO: 131	SEQ ID NO: 19	SEQ ID NO: 20	SEQ ID NO: 21
13	SEQ ID NO: 132	SEQ ID NO: 133	SEQ ID NO: 134	SEQ ID NO: 19	SEQ ID NO: 20	SEQ ID NO: 21

表*1.*重鏈可變區*CDR*與輕鏈可變區*CDR*之可能組合。

【0124】 本發明之較佳抗體或抗體片段包含重鏈及輕鏈，重鏈具有包含選自由SEQ ID NO: 10、11、12、22至91、及93所組成之群組的胺基酸序列的VH（尤其是如本文所述之較佳VH），輕鏈具有包含SEQ ID NO: 16中所示之胺基酸序列的VL。此抗體或抗體片段可包含任何如本文所述之恆定域。

【0125】 在一個實施例中，如本文所述之抗體或其抗體片段包含重鏈及輕鏈，重鏈具有包含SEQ ID No. 10中所示之胺基酸序列的VH，輕鏈具有包含SEQ ID No. 16中所示之胺基酸序列的VL。

【0126】 在另一個實施例中，如本文所述之抗體或其抗體片段包含重鏈及輕鏈，重鏈具有包含SEQ ID No. 11中所示之胺基酸序列的VH，輕鏈具有包含SEQ ID No. 16中所示之胺基酸序列的VL。

【0127】 在另一個實施例中，如本文所述之抗體或其抗體片段包含重鏈及輕鏈，重鏈具有包含SEQ ID No. 12中所示之胺基酸序列的VH，輕鏈具有包含SEQ ID No. 16中所示之胺基酸序列的VL。

【0128】 在另一個實施例中，如本文所述之抗體或其抗體片段包含重鏈及輕鏈，重鏈具有包含SEQ ID No. 43中所示之胺基酸序列的VH，輕鏈具有包含SEQ ID No. 16中所示之胺基酸序列的VL。

【0129】 在另一個實施例中，如本文所述之抗體或其抗體片段包含重鏈及輕鏈，重鏈具有包含SEQ ID No. 75中所示之胺基酸序列的VH，輕鏈具有包含SEQ ID No. 16中所示之胺基酸序列的VL。

【0130】 在另一個實施例中，如本文所述之抗體或其抗體片段包含重鏈及輕鏈，重鏈具有包含SEQ ID No. 70中所示之胺基酸序列的

VH，輕鏈具有包含SEQ ID No. 16中所示之胺基酸序列的VL。

【0131】 在另一個實施例中，如本文所述之抗體或其抗體片段包含重鏈及輕鏈，重鏈具有包含SEQ ID No. 84中所示之胺基酸序列的VH，輕鏈具有包含SEQ ID No. 16中所示之胺基酸序列的VL。

【0132】 在另一個實施例中，如本文所述之抗體或其抗體片段包含重鏈及輕鏈，重鏈具有包含SEQ ID No. 88中所示之胺基酸序列的VH，輕鏈具有包含SEQ ID No. 16中所示之胺基酸序列的VL。

【0133】 在另一個實施例中，如本文所述之抗體或其抗體片段包含重鏈及輕鏈，重鏈具有包含SEQ ID No. 40中所示之胺基酸序列的VH，輕鏈具有包含SEQ ID No. 16中所示之胺基酸序列的VL。

【0134】 在另一個實施例中，如本文所述之抗體或其抗體片段包含重鏈及輕鏈，重鏈具有包含SEQ ID No. 83中所示之胺基酸序列的VH，輕鏈具有包含SEQ ID No. 16中所示之胺基酸序列的VL。

【0135】 在另一個實施例中，如本文所述之抗體或其抗體片段包含重鏈及輕鏈，重鏈具有包含SEQ ID No. 78中所示之胺基酸序列的VH，輕鏈具有包含SEQ ID No. 16中所示之胺基酸序列的VL。

【0136】 在另一個實施例中，如本文所述之抗體或其抗體片段包含重鏈及輕鏈，重鏈具有包含SEQ ID No. 47中所示之胺基酸序列的VH，輕鏈具有包含SEQ ID No. 16中所示之胺基酸序列的VL。

【0137】 在另一個實施例中，如本文所述之抗體或其抗體片段包含重鏈及輕鏈，重鏈具有包含SEQ ID No. 76中所示之胺基酸序列的VH，輕鏈具有包含SEQ ID No. 16中所示之胺基酸序列的VL。

【0138】 在一個實施例中，如本文所述之抗體或其抗體片段包含兩個SEQ ID NO: 10之重鏈可變區及兩個SEQ ID NO: 16之輕鏈可變區。

【0139】 在另一個實施例中，如本文所述之抗體或其抗體片段包含兩個SEQ ID NO: 11之重鏈可變區及兩個SEQ ID NO: 16之輕鏈可變區。

【0140】 在另一個實施例中，如本文所述之抗體或其抗體片段包含兩個SEQ ID NO: 12之重鏈可變區及兩個SEQ ID NO: 16之輕鏈可變區。

【0141】 在一個實施例中，如本文所述之抗體或其抗體片段包含兩個SEQ ID NO: 43之重鏈可變區及兩個SEQ ID NO: 16之輕鏈可變區。

【0142】 在一個實施例中，如本文所述之抗體或其抗體片段包含兩個SEQ ID NO: 75之重鏈可變區及兩個SEQ ID NO: 16之輕鏈可變區。

【0143】 在一個實施例中，如本文所述之抗體或其抗體片段包含兩個SEQ ID NO: 70之重鏈可變區及兩個SEQ ID NO: 16之輕鏈可變區。

【0144】 在一個實施例中，如本文所述之抗體或其抗體片段包含兩個SEQ ID NO: 84之重鏈可變區及兩個SEQ ID NO: 16之輕鏈可變區。

【0145】 在一個實施例中，如本文所述之抗體或其抗體片段包含

兩個SEQ ID NO: 88之重鏈可變區及兩個SEQ ID NO: 16之輕鏈可變區。

【0146】 在一個實施例中，如本文所述之抗體或其抗體片段包含兩個SEQ ID NO: 40之重鏈可變區及兩個SEQ ID NO: 16之輕鏈可變區。

【0147】 在一個實施例中，如本文所述之抗體或其抗體片段包含兩個SEQ ID NO: 83之重鏈可變區及兩個SEQ ID NO: 16之輕鏈可變區。

【0148】 在一個實施例中，如本文所述之抗體或其抗體片段包含兩個SEQ ID NO: 78之重鏈可變區及兩個SEQ ID NO: 16之輕鏈可變區。

【0149】 在一個實施例中，如本文所述之抗體或其抗體片段包含兩個SEQ ID NO: 47之重鏈可變區及兩個SEQ ID NO: 16之輕鏈可變區。

【0150】 在一個實施例中，如本文所述之抗體或其抗體片段包含兩個SEQ ID NO: 76之重鏈可變區及兩個SEQ ID NO: 16之輕鏈可變區。

【0151】 在一個實施例中，本發明之抗體包含：

(A)重鏈，其具有包含SEQ ID No. 10中所示之胺基酸序列的VH、及包含SEQ ID No. 17中所示之胺基酸序列的重鏈恆定區；及

(B)輕鏈，其具有包含SEQ ID No. 16中所示之胺基酸序列的VL、及包含SEQ ID No. 18中所示之胺基酸序列的輕鏈恆定區。

【0152】 在另一個實施例中，本發明之抗體包含：

(A)重鏈，其具有包含SEQ ID No. 11中所示之胺基酸序列的VH、及包含SEQ ID No. 17中所示之胺基酸序列的重鏈恆定區；及

(B)輕鏈，其具有包含SEQ ID No. 16中所示之胺基酸序列的VL、及包含SEQ ID No. 18中所示之胺基酸序列的輕鏈恆定區。

【0153】 在另一個實施例中，本發明之抗體包含：

(A)重鏈，其具有包含SEQ ID No. 12中所示之胺基酸序列的VH、及包含SEQ ID No. 17中所示之胺基酸序列的重鏈恆定區；及

(B)輕鏈，其具有包含SEQ ID No. 16中所示之胺基酸序列的VL、及包含SEQ ID No. 18中所示之胺基酸序列的輕鏈恆定區。

【0154】 在一個實施例中，本發明之抗體包含：

(A)重鏈，其具有包含SEQ ID No. 43中所示之胺基酸序列的VH、及包含SEQ ID No. 17中所示之胺基酸序列的重鏈恆定區；及

(B)輕鏈，其具有包含SEQ ID No. 16中所示之胺基酸序列的VL、及包含SEQ ID No. 18中所示之胺基酸序列的輕鏈恆定區。

【0155】 在一個實施例中，本發明之抗體包含：

(A)重鏈，其具有包含SEQ ID No. 75中所示之胺基酸序列的VH、及包含SEQ ID No. 17中所示之胺基酸序列的重鏈恆定區；及

(B)輕鏈，其具有包含SEQ ID No. 16中所示之胺基酸序列的VL、及包含SEQ ID No. 18中所示之胺基酸序列的輕鏈恆定區。

【0156】 在一個實施例中，本發明之抗體包含：

(A)重鏈，其具有包含SEQ ID No. 70中所示之胺基酸序列的VH、

及包含SEQ ID No. 17中所示之胺基酸序列的重鏈恆定區；及

(B)輕鏈，其具有包含SEQ ID No. 16中所示之胺基酸序列的VL、及包含SEQ ID No. 18中所示之胺基酸序列的輕鏈恆定區。

【0157】 在一個實施例中，本發明之抗體包含：

(A)重鏈，其具有包含SEQ ID No. 84中所示之胺基酸序列的VH、及包含SEQ ID No. 17中所示之胺基酸序列的重鏈恆定區；及

(B)輕鏈，其具有包含SEQ ID No. 16中所示之胺基酸序列的VL、及包含SEQ ID No. 18中所示之胺基酸序列的輕鏈恆定區。

【0158】 在一個實施例中，本發明之抗體包含：

(A)重鏈，其具有包含SEQ ID No. 88中所示之胺基酸序列的VH、及包含SEQ ID No. 17中所示之胺基酸序列的重鏈恆定區；及

(B)輕鏈，其具有包含SEQ ID No. 16中所示之胺基酸序列的VL、及包含SEQ ID No. 18中所示之胺基酸序列的輕鏈恆定區。

【0159】 在一個實施例中，本發明之抗體包含：

(A)重鏈，其具有包含SEQ ID No. 40中所示之胺基酸序列的VH、及包含SEQ ID No. 17中所示之胺基酸序列的重鏈恆定區；及

(B)輕鏈，其具有包含SEQ ID No. 16中所示之胺基酸序列的VL、及包含SEQ ID No. 18中所示之胺基酸序列的輕鏈恆定區。

【0160】 在一個實施例中，本發明之抗體包含：

(A)重鏈，其具有包含SEQ ID No. 83中所示之胺基酸序列的VH、及包含SEQ ID No. 17中所示之胺基酸序列的重鏈恆定區；及

(B)輕鏈，其具有包含SEQ ID No. 16中所示之胺基酸序列的VL、

及包含SEQ ID No. 18中所示之胺基酸序列的輕鏈恆定區。

【0161】 在一個實施例中，本發明之抗體包含：

(A)重鏈，其具有包含SEQ ID No. 78中所示之胺基酸序列的VH、及包含SEQ ID No. 17中所示之胺基酸序列的重鏈恆定區；及

(B)輕鏈，其具有包含SEQ ID No. 16中所示之胺基酸序列的VL、及包含SEQ ID No. 18中所示之胺基酸序列的輕鏈恆定區。

【0162】 在一個實施例中，本發明之抗體包含：

(A)重鏈，其具有包含SEQ ID No. 47中所示之胺基酸序列的VH、及包含SEQ ID No. 17中所示之胺基酸序列的重鏈恆定區；及

(B)輕鏈，其具有包含SEQ ID No. 16中所示之胺基酸序列的VL、及包含SEQ ID No. 18中所示之胺基酸序列的輕鏈恆定區。

【0163】 在一個實施例中，本發明之抗體包含：

(A)重鏈，其具有包含SEQ ID No. 76中所示之胺基酸序列的VH、及包含SEQ ID No. 17中所示之胺基酸序列的重鏈恆定區；及

(B)輕鏈，其具有包含SEQ ID No. 16中所示之胺基酸序列的VL、及包含SEQ ID No. 18中所示之胺基酸序列的輕鏈恆定區。

【0164】 本發明進一步提供一種特異性結合至人類TGF-βRII之結合域，其中該結合域包含：

【0165】 選自下列之重鏈可變區(VH)中之任一者：

(A)具有含有SEQ ID No. 12中所示之胺基酸序列的VH之VH-CDR1、VH-CDR2、及VH-CDR3的VH；

(B)具有含有SEQ ID No. 26中所示之胺基酸序列的VH之VH-

CDR1、VH-CDR2、及VH-CDR3的VH；

(C)具有含有SEQ ID No. 30中所示之胺基酸序列的VH之VH-CDR1、VH-CDR2、及VH-CDR3的VH；

(D)具有含有SEQ ID No. 40中所示之胺基酸序列的VH之VH-CDR1、VH-CDR2、及VH-CDR3的VH；

(E)具有含有SEQ ID No. 61中所示之胺基酸序列的VH之VH-CDR1、VH-CDR2、及VH-CDR3的VH；

(F)具有含有SEQ ID No. 65中所示之胺基酸序列的VH之VH-CDR1、VH-CDR2、及VH-CDR3的VH；

(G)具有含有SEQ ID No. 70中所示之胺基酸序列的VH之VH-CDR1、VH-CDR2、及VH-CDR3的VH；

(H)具有含有SEQ ID No. 76中所示之胺基酸序列的VH之VH-CDR1、VH-CDR2、及VH-CDR3的VH；

(I)具有含有SEQ ID No. 85中所示之胺基酸序列的VH之VH-CDR1、VH-CDR2、及VH-CDR3的VH；及

(J)具有含有SEQ ID No. 86中所示之胺基酸序列的VH之VH-CDR1、VH-CDR2、及VH-CDR3的VH；

其中一至五個胺基酸殘基在任何一或多個選自VH-CDR1、VH-CDR2、及VH-CDR3之CDR中可經其保守性胺基酸取代。

【0166】 在本文中所提供之序列表中，VH-CDR1、VH-CDR2、及VH-CDR3序列係以粗體標示且加底線。

【0167】 在一個實施例中，本發明之結合域包含選自SEQ ID

NO: 12、26、30、40、61、65、70、76、85、及86之VH胺基酸序列、或與其具有至少80%同一性之VH胺基酸序列。

【0168】 本發明之結合域已顯示呈單價及多價形式皆是有用的，從而提供各種在單價分子或二價分子中的應用，或者作為一或多個結合域併入多特異性分子中。相較於單價對照抗體，呈單價形式之該結合域具有優越之TGF-βRII阻斷能力，使其適用於以上應用。

【0169】 在某些實施例中，本發明提供一種抗體、較佳地一種多特異性抗體，其包含呈單價形式之本發明之結合域，其中當相較於二價單特異性對照抗體，較佳地如在相同檢定中測量時，該抗體在等莫耳濃度下具有相當之受體阻斷活性。在某些實施例中，對照抗體包含兩個具有如SEQ ID NO: 97中所示之胺基酸序列的重鏈可變區、及兩個具有如SEQ ID NO: 135中所示之胺基酸序列的輕鏈可變區。在某些實施例中，檢定係TGFβ受體檢定、較佳地如實例5中所述之TGFβ受體檢定。在某些實施例中，相當之受體阻斷活性包括與對照抗體之受體阻斷活性偏差5至2倍、較佳地3倍。

【0170】 本文所述及所請之抗體及結合域（諸如例如以上實施例中所述者）較佳地係經單離之抗體或結合域。較佳地，其等係單株抗體。更佳地，其等係經單離之單株抗體。

【0171】 本發明之抗體或抗體片段、或結合域會干擾配體TGF-β1、TGF-β2、及/或TGF-β3與TGF-βRII之結合。用語「干擾結合(interfere with binding)」意指抗體或抗體片段係針對TGF-βRII上之表位且與TGB-β1、TGB-β2、及/或TGB-β3競爭與TGF-βRII之結合。抗

體或抗體片段、或結合域可減少配體結合、置換配體結合（當此已結合至TGF-βRII），或者可例如透過立體阻礙至少部分地防止配體結合至TGF-βRII，且/或干擾或防止TGF-βRI-TGF-βRII複合物形成。抗體或抗體片段、或結合域可減少TGF-βRI及TGF-βRII複合物之形成、置換此類複合物（當複合物已形成時），或者可例如透過立體阻礙至少部分地防止TGF-βRI與TGF-βRII複合。用語「干擾結合」亦意指本發明之抗體或抗體片段、或結合域會阻斷配體TGF-β1、TGF-β2、及/或TGF-β3與TGF-βRII之結合。

【0172】 本發明進一步提供一種表現載體，其包含編碼如本文所述之抗體或抗體片段、或結合域的重鏈及輕鏈中之任一者或兩者的多核苷酸。載體之實例包括質體、噬質體、黏質體(cosmid)、病毒、及噬菌體核酸、或其他能夠在原核或真核宿主細胞（例如，哺乳動物細胞）中複製之核酸分子。載體可係表現載體，其中編碼本發明之抗體或抗體片段的重鏈及輕鏈中之任一者或兩者的多核苷酸係可操作地連接(operably linked)至表現控制元件。典型表現載體含有可用於調控多核苷酸之表現的轉錄及轉譯終止子(terminator)、起始序列、及啟動子(promoter)。

【0173】 在所屬技術領域中，存在各種生產抗體之方法。抗體一般是由表現編碼該抗體之核酸的細胞生產。本發明因而亦提供一種經單離之細胞（或在組織培養物中之細胞），其生產及/或包含本發明之抗體或抗體片段。一般而言，此係體外、經單離或重組細胞。此類細胞包含編碼本發明之抗體或抗體片段的核酸。細胞較佳地係動物細

胞、更佳地哺乳動物細胞、更佳地靈長類細胞、最佳地人類細胞。為了本發明之目的，合適細胞係任何能夠包含且較佳地生產根據本發明之抗體且/或包含根據本發明之核酸的細胞。較佳地，細胞係融合瘤細胞、中國倉鼠卵巢(CHO)細胞、NS0細胞、或PER.C6細胞。特別較佳的是細胞係CHO細胞。

【0174】 進一步提供的是細胞培養物（或細胞系），其包含根據本發明之細胞。針對工業規模生產蛋白質及抗體所開發之細胞系在本文中係進一步稱為工業用細胞系。

【0175】 本發明進一步提供一種用於生產本發明之抗體或抗體片段、或結合域的方法，該方法包含培養本發明之細胞及從該培養中採集該抗體或抗體片段、或結合域。該細胞可在無血清培養基中培養。較佳地，該細胞係經調適以進行懸浮生長。抗體或抗體片段、或結合域可純化自培養物之培養基。較佳地，該抗體或抗體片段、或結合域經親和純化。

【0176】 本發明進一步提供一種醫藥組成物，其包含如本文所述之抗體或抗體片段、或結合域及醫藥上可接受之載劑、稀釋劑、或賦形劑。

【0177】 當本發明之抗體或抗體片段經調配以用作為注射劑或用於點滴輸注之輸注溶液時，該注射劑或輸注溶液可呈水溶液、懸浮液、或乳化液中之任何形式，或者可與醫藥上可接受之載劑一起調配為固體藥劑，使得該藥劑在使用時將會溶解、懸浮、或乳化於溶劑中。用於注射劑或用於點滴輸注之輸注溶液中的溶劑之實例包括用於

注射之蒸餾水、生理食鹽水、葡萄糖溶液、及等滲溶液（例如，其中可溶解氯化鈉、氯化鉀、甘油、甘露醇、山梨醇、硼酸、硼砂、丙二醇、或類似者）。

【0178】 醫藥上可接受之載劑的實例包括穩定劑、增溶劑、懸浮劑、乳化劑、舒緩劑(soothing agent)、緩衝劑、保存劑、防腐劑、pH調整劑、及抗氧化劑。作為穩定劑，可使用各種胺基酸、白蛋白、球蛋白、明膠、甘露醇、葡萄糖、葡聚糖、乙二醇、丙二醇、聚乙二醇、抗壞血酸、亞硫酸氫鈉、硫代硫酸鈉、依地酸鈉、檸檬酸鈉、二丁基羥基甲苯、或類似者。作為增溶劑，可使用醇（例如，乙酸）、多元醇（例如，丙二醇及聚乙二醇）、非離子界面活性劑（例如，聚山梨醇酯20（註冊商標）、聚山梨醇酯80（註冊商標）、及HCO-50）、或類似者。作為懸浮劑，可使用單硬脂酸甘油酯、單硬脂酸鋁、甲基纖維素、羧甲基纖維素、羥甲基纖維素、月桂基硫酸鈉、或類似者。作為乳化劑，可使用阿拉伯膠、藻酸鈉、黃蓍膠、或類似者。作為舒緩劑，可使用苄醇、氯丁醇、山梨醇、或類似者。作為緩衝劑，可使用磷酸鹽緩衝劑、乙酸鹽緩衝劑、硼酸鹽緩衝劑、碳酸鹽緩衝劑、檸檬酸鹽緩衝劑、Tris緩衝劑、麩胺酸緩衝劑、ε-胺己酸緩衝劑、或類似者。作為保存劑，可使用對羥基苯甲酸甲酯、對羥基苯甲酸乙酯、對羥基苯甲酸丙酯、對羥基苯甲酸丁酯、氯丁醇、苄醇、苯扎氯銨(benzalkonium chloride)、去水乙酸鈉、依地酸鈉、硼酸、硼砂、或類似者。作為防腐劑，可使用苯扎氯銨、對羥基苯甲酸、氯丁醇、或類似者。作為pH調整劑，可使用鹽酸、氫氧化鈉、磷酸、乙酸、或類似

者。作為抗氧化劑，可使用(1)水性抗氧化劑，諸如抗壞血酸、半胱胺酸鹽酸鹽、硫酸氫鈉、偏二亞硫酸鈉、及亞硫酸鈉、(2)油溶性抗氧化劑，諸如棕櫚酸抗壞血酯、丁基化羥基大茴香醚、丁基化羥基甲苯、卵磷脂、五倍子酸丙酯、及α-生殖酚、或(3)金屬螯合劑，諸如檸檬酸、乙二胺四乙酸、山梨醇、酒石酸、及磷酸。

【0179】 注射劑或用於點滴輸注之輸注溶液可藉由在最終程序中執行滅菌、或無菌操作來生產，例如藉由用過濾器過濾來滅菌，隨後填充無菌容器。注射劑或用於點滴輸注之輸注溶液可藉由在使用時將經真空乾燥或冷凍乾燥之無菌粉末（其可包括醫藥上可接受之載劑粉末）溶解於適當溶劑中來使用。

【0180】 本發明進一步提供一種治療對象中的癌症之方法，其包含向有需要之對象投予有效量的如本文所述之抗體或抗體片段、結合域、或醫藥組成物。因此，本發明提供一種用於治療對象中的癌症之如本文所述之抗體或抗體片段、或結合域。本發明進一步提供一種用於預防癌症、抑制癌症之症狀進展或再發、及/或治療癌症的藥劑，其中該藥劑包含如本文所述之抗體或其抗體片段、或結合域作為活性成分。

【0181】 癌症患者通常具有要從身體中移除之異常細胞。如本文中所使用，用語「異常細胞(aberrant cell)」包括腫瘤細胞，更具體而言存在於任何類型的癌組織上之腫瘤細胞，該等癌組織與和高於正常之TGF-βRII表現相關的癌症類型相關聯。異常細胞在本文中進一步係指具有由於TGF-β表現及/或TGF-β釋放增加所致之傳訊增加者，及由

於異常TGF-β傳訊及/或表現或高於正常之TGF-β、TGF-βRI、及/或TGF-βRII表現、及/或高於正常之潛在TGF-β釋放而形成降低腫瘤免疫有效性之抑制環境者。

【0182】 本發明之抗體或抗體片段、或結合域在數種類型的癌症治療中將會是有效的，包括例如與高於正常之TGF-β傳訊相關、尤其是與高於正常之TGF-βRII表現相關的癌症類型。實例包括但不限於乳癌、結腸癌、大腸直腸癌、胃癌、神經膠質母細胞瘤、頸部癌、肝細胞癌、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、黑色素瘤、骨髓化生不良症候群、胰臟癌、前列腺癌、及腎臟癌。

【0183】 本發明之抗體或抗體片段、或結合域會阻斷人類TGF-β與細胞上之人類TGF-βRII的結合，藉以抑制TGF-βRII傳訊。這會導致有害或異常細胞增生減少及/或腫瘤免疫及其他有益效應增強。

【0184】 本發明因而亦提供一種阻斷人類TGF-β與細胞上之人類TGF-βRII的結合之方法，該方法包含提供如本文所述之抗體或抗體片段、或結合域至該細胞、及讓該抗體或抗體片段結合至該細胞之該人類TGF-βRII，藉以阻斷人類TGF-β與該細胞上之人類TGF-βRII的結合。此可係體外方法。

【0185】 取決於所欲之活性，本發明之抗體可具有經調節之效應功能。抗體依賴性細胞毒性(ADCC)（亦稱為抗體依賴性細胞介導之細胞毒性）是細胞介導之免疫防禦之機制，藉此免疫系統之效應細胞主動裂解目標細胞，而目標細胞之膜表面抗原已由特定抗體結合。ADCC效應功能一般係由Fc受體(FcR)介導。受體是連接抗體介導之

（體液性）免疫反應與細胞效應功能之關鍵免疫調控受體。已識別出所有類別的免疫球蛋白之受體，包括FcγR (IgG)、FcεRI (IgE)、FcαRI (IgA)、FcμR (IgM)、及FcΔR (IgD)。針對人類IgG在白血球上發現三個類別的受體：CD64 (FcγRI)、CD32（FcγRIIa、FcγRIIb、及FcγRIIc）、及CD16（FcγRIIIa及FcγRIIIb）。FcγRI係分類為高親和力受體（奈莫耳範圍KD），而FcγRII及FcγRIII則為低至中等親和力（微莫耳範圍KD）。在抗體依賴性細胞毒性(ADCC)中，效應細胞（自然殺手細胞、巨噬細胞、單核球、及嗜酸性球）表面上的FcvR結合至IgG之Fc區，其本身係結合至目標細胞。在結合時，傳訊路徑受到觸發，這導致各種物質（諸如裂解酶、穿孔素、顆粒酶、及腫瘤壞死因子）之分泌，此介導目標細胞之破壞。ADCC效應功能之程度隨人類IgG亞型而有所變化。雖然此取決於同種異型(allotype)及具體FcvR，但簡而言之，ADCC效應功能對於人類IgG1及IgG3是高的而對於IgG2及IgG4是低的。對於抗體上FcvR之結合部位的知識已產生不具有ADCC效應功能之工程改造抗體。

【0186】 另一種類型的效應功能係獨立於效應細胞且稱為補體依賴性細胞毒性(CDC)。此為IgG及IgM抗體之效應功能。這是另一種作用機制，治療性抗體或抗體片段藉此可達到抗腫瘤效應。CDC在C1q（經典補體路徑之啟動組件）固定至已結合目標之抗體的Fc部分時受到啟動。此為複雜補體啟動級聯反應之第一步驟，最終可導致遭抗體標記之細胞的裂解。

【0187】 在本發明之抗體中，ADCC活性可藉由不同技術藉由稍

微修飾恆定區來增強，其中一種技術是移除岩藻醣。移除岩藻醣已在數個體內模型中導致抗腫瘤活性增加(Junttila et al., Cancer Research (2010), Vol. 70(22), pp. 4481-4489)。可應用去岩藻醣基化(afucosylation)技術，藉以防止Fc區中之N-連接碳水化合物結構的岩藻醣基化。

【0188】 在本發明之抗體中，亦可減少或消除效應功能。例如，根據EU編號系統之位置235處之白胺酸可經甘胺酸取化，且/或根據EU編號系統之位置236處之甘胺酸可經精胺酸取代。此類修飾確保與Fc受體之結合及/或效應功能經消除或減少。用以達到相同效應之所屬技術領域中已知的其他取代、缺失、或插入亦涵蓋在本發明內。

【0189】 本發明進一步提供一種抑制由人類TGF-β與細胞之人類TGF-βRII的結合所誘導之訊息傳導至該細胞中的方法，該方法包含提供如本文所述之抗體或抗體片段、或結合域至該細胞、及讓該抗體或抗體片段結合至該細胞之該人類TGF-βRII，藉以抑制該訊息傳導至該細胞中。此可係體外方法。

【0190】 本發明亦提供一種預防或抑制轉移之方法，該方法包含向對象投予有效量的如本文所述之抗體或抗體片段、結合域、或醫藥組成物。

【0191】 本發明之抗體或抗體片段、或結合域可作為單一療法用於治療癌症，但亦可與其其他抗癌劑組合。其他抗癌劑包括但不限於靶向相同或不同腫瘤抗原或調節免疫系統之元件的治療性抗體、用於化療中之藥劑（例如，環磷醯胺）、及用於荷爾蒙療法中之藥劑、或用

於與局部投予相關之應用的藥劑，包括溶瘤病毒(oncolytic virus)。使用本發明之抗體或抗體片段、或結合域的治療亦可與其他抗癌治療組合，諸如例如手術或放射療法。治療之組合可係同時的、分開的、或依序的。

【0192】 在整個本說明書及隨附申請專利範圍中，詞語「包含(comprise)」、「包括(include)」、及「具有(having)」及變化型（諸如「包含(comprises/comprising)」及「包括(includes/including)」）將解讀為開放式的。即，這些詞語係意欲表達可能包括其他未具體列舉之元件或整數（在上下文允許的情況下）。

【0193】 冠詞「一(a/an)」在本文中係用於指一個或多於一個（即，一個或至少一個）該冠詞之文法受詞。舉實例而言，「一元件(an element)」可意指一個元件或多於一個元件。

【0194】 「複數(plurality)」意指二或更多個。

【0195】 應注意的是，在本說明書中，除非另有說明，指派給抗體或抗體片段之可變區中的CDR及架構之胺基酸位置係根據Kabat編號指定（請參見Sequences of Proteins of Immunological Interest (National Institute of Health, Bethesda, Md., 1987 and 1991)）。恆定區中之胺基酸係根據EU編號系統基於Kabat胺基酸位置標示（請參見Sequences of proteins of immunological interest, NIH Publication No. 91-3242）。

【0196】 給予存取號主要是為了提供進一步識別目標之方法，所結合之蛋白質的實際序列可有所變化，例如因為編碼基因中之突變，

諸如發生於一些癌症或類似者中的突變。抗原結合部位結合抗原及其各種變體，諸如由一些抗原陽性免疫或腫瘤細胞所表現者。

【0197】 當在本文中指涉基因、蛋白質時，該指涉較佳地係指該基因或蛋白質之人類形式。當在本文中指涉基因或蛋白質時，該指涉係指天然基因或蛋白質、及該基因或蛋白質如可在腫瘤、癌症、及類似者中偵測到（較佳地如可在人類腫瘤、癌症、及類似者中偵測到）之變體形式。

【0198】 HGNC代表HUGO基因命名委員會(HUGO Gene nomenclature committee)。接在縮寫之後的號碼係存取號，利用此存取號可從HGNC資料庫中檢索到關於基因及由該基因編碼之蛋白質的資訊。Entrez Gene提供存取號或基因ID，利用此存取號或基因ID可從NCBI（美國國家生物技術資訊中心，National Center for Biotechnology Information）資料庫中檢索到關於基因或由該基因編碼之蛋白質的資訊。Ensemble提供存取號，利用此存取號可從Ensemble資料庫中獲得關於基因或由該基因編碼之蛋白質的資訊。Ensembl係EMBL-EBI與Wellcome Trust Sanger Institute之間開發軟體系統的聯合專案，該軟體系統產生並維護所選真核基因體上之自動標註。

實例

實例1 –抗體生產

【0199】 將包含共同IGKV1-39輕鏈之基因轉殖小鼠（MeMo®小鼠）用人類TGF-βRII（同功型A）免疫，藉以產生免疫反應，包括生

產人類抗TGF-βRII特異性抗體。收集經免疫小鼠之淋巴材料，從其中萃取出核酸並用於合成編碼此類抗體之重鏈可變區的cDNA。將cDNA用於產生噬菌體展示庫，使用Kingfisher選擇機器人從其中選出結合人類TGF-βRII之Fab。

【0200】 使用Kingfisher機器人以不同濃度的生物素化重組蛋白執行兩輪的親和力驅動選擇。將人類TGF-βRII-Fc用EZ-Link™ Sulfo-NHS-Biotin套組（ThermoFisher；目錄號21217）根據製造商規程進行生物素化，將其等分，並儲存在-20℃下直到進一步使用。使用Kingfisher機器人以生物素化人類TGF-βRII-Fc執行後續兩輪的溶液中(in-solution)選擇。在第一輪選擇中，使用三種不同濃度的蛋白質。作為陰性對照組，包括無抗原之選擇。將50 μg/ml的總人類IgG（Sigma；目錄號1456）在所有噬菌體庫培養期間添加在溶液中，以儘量減少選出Fc結合物。在洗滌後，將結合之噬菌體用胰蛋白酶洗提。噬菌體輸出係根據斑點法(spot method)判定，其中使TG1細胞感染並接種在LB瓊脂amp/glu盤上以挑取用於篩選的單一菌落。使用來自第一輪的輸出執行第二輪選擇。在第二輪選擇中，以遞減量的蛋白質使用TGF-βRII-Fc-生物素，從用於各別第一輪選擇輸出之濃度開始。

【0201】 將菌落挑取至96孔盤中以製備含有可溶Fab之周質萃取物(periplasmic extract)。將所獲得之含Fab部分用於識別TGF-βRII特異性殖株（使用FACS）。

【0202】 將人類TGF-βRII暫時轉染之HEK293T細胞用於FACS篩

選。Fab終濃度係介於0.5與5 μg/ml之間。結合Fab之TGF-βRII係使用下列偵測：山羊抗κ輕鏈抗體（Ab0646；5 μg/ml）、接著兔抗山羊PE（Ab0330；1/100稀釋）。

【0203】 執行兩輪免疫，從而產生一大組Fab以用於進一步表徵。在第二輪免疫中，使用不同的載體以增加表現水平，且使用人類TGF-βRI將小鼠共免疫。此可能已促成在第二輪免疫期間所觀察到之在小鼠中產生更高的免疫反應。

【0204】 陽性對照抗體係基於從US 2010/0119516獲得之資訊生產。此陽性對照抗體包含兩個重鏈可變區及兩個輕鏈可變區，其具有本文所述之mAb TGF1之胺基酸序列（分別為SEQ ID NO: 97及SEQ ID NO: 135）。有報告指出包含這些重鏈可變區及輕鏈可變區的抗體會阻斷配體與TGF-βRII之結合。

【0205】 生產針對RSV之陰性對照抗體。此陰性對照抗體包含兩個具有如SEQ ID NO: 136中所示之胺基酸序列的重鏈可變區、及兩個如SEQ ID NO: 16中所示的輕鏈可變區。

實例2 –抗體表徵

【0206】 將實例1中識別的結合TGF-βRII之Fab的VH片段再選殖成IgG表現格式，以表現並自293T freestyle細胞純化IgG。

抗原結合

【0207】 使用FACS，針對與CCD18Co細胞上之內源性表現人類

TGF-βRII的結合對抗體進行篩選。結果係示於**圖2**中。所有經測試之抗體皆顯示相似之與CCD18Co細胞的結合。

【0208】 包含具有SEQ ID NO: 11中所示之胺基酸的重鏈可變區之Fab（獲自第一輪免疫）包含與獲自第二輪免疫之Fab（例如包含具有SEQ ID NO: 93中所示之胺基酸序列的重鏈可變區之Fab）相同的HCDR3序列。這指示小鼠中VDJ基因區段之重組在回應於此抗原時有相當大程度是相同的。

結合親和力

【0209】 包含具有SEQ ID NO: 10、SEQ ID NO: 11、SEQ ID NO: 93、及SEQ ID NO: 12中所示之胺基酸序列的重鏈可變區之抗體的結合親和力係藉由SPR判定。為此，將抗體重新格式化為針對TGFβRII具有二價IgG的單特異性。

【0210】 將抗TGF-βRII IgG抗體捕獲在CM5感測器晶片表面上（藉由固定化抗CH1抗體（Ab0669；BD目錄號BD555784）），接著添加人類重組TGF-βRII（R&D系統目錄號241-R2/CF；區域Ile24-Aps195）。測量係在25℃下進行。偶合係在pH 4.5下執行。結果係示於**表2**中。

IgG	**k_{on} (1/Ms)**	**k_{off} (1/s)**	**K_d (nM)**
SEQ ID NO: 10	9.698*10E+5	4.313*10E-3	4.45
SEQ ID NO: 11	1.232*10E+6	1.021*10-2	8.29
SEQ ID NO: 93	1.074*10E+6	7.104*10E-3	6.61
SEQ ID NO: 12	1.028*10E+5	7.519*10E-4	7.31

表*2*.所選抗體與*TGF-βRII*之結合親和力

配體阻斷

【0211】 IgG樣本之配體阻斷活性係使用ELISA檢定判定。

【0212】 將ELISA盤用TGF-β1以0.4 μg/ml塗佈。添加人類TGF-βRII-Fc（R&D；目錄號341-BR），且終濃度為0.01 μg/ml。將抗體在三倍濃度範圍中培養，從10 μg/ml之終濃度開始。包括特異性結合破傷風類毒素（包含具有如SEQ ID NO: 92中所示之胺基酸序列的重鏈可變區）之抗體作為對照組。使用生物素接合抗人類Fc抗體(1:10.000)及鏈親和素-HRP (1:2000)偵測結合人類TGF-βRII-Fc之抗體。

【0213】 如**圖3**中所示，當相較於對照抗體時，所有經測試之抗體皆顯示良好的配體阻斷活性。所選抗體之IC50值係呈現於**表3**中。

IgG	**IC50 (ug/ml)**
SEQ ID NO: 93	0.1551
SEQ ID NO: 10	0.138
SEQ ID NO: 11	0.5264
SEQ ID NO: 12	0.1252

表*3*.所選抗體之*IC50*值。

實例3 –親和力成熟

【0214】 產生變體重鏈（包含具有SEQ ID NO: 10、SEQ ID NO: 11、及SEQ ID NO: 12中所示之胺基酸序列的可變重鏈區）之Fab噬菌體展示庫，其特異性結合TGF-βRII及阻斷配體交互作用和TGF-βRII及TGF-βRI異二聚化，以評估是否能生產出具有較高親和力之抗體。庫之設計是為了產生親和力提高且一般具有三至四個變異之重鏈可變區，變異一個在CDR1，一個在CDR2，且一或兩個在CDR3，且若干

個變體整體具有多於4個變異。變體之概述係在**圖4**中以序列比對結果提供。

【0215】 使用兩種不同選擇方法來選出具有較高親和力之變體，兩種方法皆使用生物素化人類TGF-βRII-Fc作為抗原，且皆使用Kingfisher選擇機器人。執行數輪選擇。第一輪選擇包含如實例1中所述之基於親和力之選擇，並使用不同濃度的生物素化TGF-βRII-Fc。只有顯示明顯富集之最低抗原濃度的選擇之輸出才會後續進一步用於兩種分開的選擇方法中。第一種選擇方法需要額外兩輪的基於親和力之選擇，然而這次使用進一步遞減之抗原濃度（相較於前一輪選擇中所使用之最佳抗原濃度）。第二種選擇方法亦需要額外兩輪的選擇，這兩輪皆是基於親和力的（經由遞減之抗原濃度）且係基於解離速率的（經由包括於過量非生物素化抗原存在下之洗滌步驟）。

【0216】 將50 μg/ml的總人類IgG（Sigma；目錄號I4506）在所有噬菌體庫培養期間添加在溶液中，以儘量減少選出Fc結合物。在洗滌後，將結合之噬菌體用胰蛋白酶洗提。噬菌體輸出係根據斑點法判定，其中將TG1細胞用噬菌體輸出之連續稀釋液感染，並接種在LB瓊脂amp/glu盤上以在隔天計數菌落。

【0217】 噬菌體輸出係經由細菌感染來救援以產生足夠用於後續選擇之噬菌體，以及產生具有細菌菌落之盤。將菌落挑取至96孔盤中以進行抗體生產。將所產生之抗體用於製備含有可溶Fab之周質萃取物。

【0218】 將親和力成熟變體重新格式化為針對TGFβRII具有二價

IgG的單特異性。執行SPR分析以判定變體對TGF-βRII之親和力。結果係示於**表4**及**圖5**中。

IgG	k_{on} (1/Ms)	k_{off} (1/s)	K_d (M)
SEQ ID NO: 44	1.37E+06	3.99E-03	2.90E-09
SEQ ID NO: 49	1.39E+06	5.24E-03	3.76E-09
SEQ ID NO: 53	1.43E+06	1.15E-02	8.07E-09
SEQ ID NO: 43	1.57E+06	6.20E-03	3.96E-09
SEQ ID NO: 40	1.46E+06	2.82E-03	1.93E-09
SEQ ID NO: 47	1.99E+06	7.83E-03	3.94E-09
SEQ ID NO: 48	1.31E+06	7.71E-03	5.88E-09
SEQ ID NO: 45	1.41E+06	6.68E-03	4.74E-09
SEQ ID NO: 41	1.36E+06	7.28E-03	5.34E-09
SEQ ID NO: 54	1.16E+06	1.33E-02	1.15E-08
SEQ ID NO: 55	1.58E+06	2.25E-02	1.42E-08
SEQ ID NO: 46	2.39E+06	8.94E-03	3.74E-09
SEQ ID NO: 42	2.16E+06	8.80E-03	4.08E-09
SEQ ID NO: 39	1.71E+06	5.26E-03	3.08E-09
SEQ ID NO: 50	1.17E+06	9.49E-03	8.12E-09
SEQ ID NO: 51	1.58E+06	8.23E-03	5.21E-09
SEQ ID NO: 52	1.92E+06	9.56E-03	4.98E-09
SEQ ID NO: 38	2.07E+06	7.97E-03	3.85E-09
SEQ ID NO: 56	8.74E+05	2.28E-02	2.61E-08
SEQ ID NO: 11	1.07E+06	1.29E-02	1.21E-08
SEQ ID NO: 84	2.32E+05	2.49E-03	1.07E-08
SEQ ID NO: 76	2.91E+05	1.90E-03	6.54E-09
SEQ ID NO: 71	1.95E+05	1.85E-03	9.53E-09
SEQ ID NO: 80	2.28E+05	1.93E-03	8.46E-09
SEQ ID NO: 88	1.73E+05	2.38E-03	1.38E-08
SEQ ID NO: 73	1.43E+05	2.46E-03	1.72E-08
SEQ ID NO: 67	2.40E+05	2.07E-03	8.63E-09
SEQ ID NO: 77	2.34E+05	2.61E-03	1.11E-08
SEQ ID NO: 75	2.21E+05	1.91E-03	8.63E-09
SEQ ID NO: 85	2.21E+05	3.88E-03	1.76E-08
SEQ ID NO: 58	8.87E+04	1.79E-03	2.02E-08
SEQ ID NO: 65	8.11E+04	1.58E-03	1.95E-08
SEQ ID NO: 59	9.00E+04	1.66E-03	1.85E-08
SEQ ID NO: 79	2.14E+05	2.27E-03	1.06E-08
SEQ ID NO: 60	1.18E+05	1.98E-03	1.68E-08
SEQ ID NO: 83	2.73E+05	1.94E-03	7.12E-09
SEQ ID NO: 70	3.24E+05	1.97E-03	6.08E-09
SEQ ID NO: 74	3.02E+05	1.57E-03	5.18E-09
SEQ ID NO: 69	2.37E+05	2.20E-03	9.27E-09
SEQ ID NO: 68	2.33E+05	2.20E-03	9.41E-09
SEQ ID NO: 63	2.57E+05	2.00E-03	7.80E-09

SEQ ID NO: 89	1.73E+05	3.13E-03	1.81E-08
SEQ ID NO: 82	2.47E+05	2.26E-03	9.15E-09
SEQ ID NO: 91	1.00E+05	3.60E-03	3.59E-08
SEQ ID NO: 72	2.23E+05	2.63E-03	1.18E-08
SEQ ID NO: 66	9.70E+04	2.18E-03	2.25E-08
SEQ ID NO: 86	1.13E+05	3.21E-03	2.85E-08
SEQ ID NO: 61	6.58E+04	1.68E-03	2.56E-08
SEQ ID NO: 78	1.28E+05	1.96E-03	1.53E-08
SEQ ID NO: 81	1.87E+05	2.61E-03	1.40E-08
SEQ ID NO: 90	1.05E+05	2.91E-03	2.77E-08
SEQ ID NO: 57	9.07E+04	2.86E-03	3.15E-08
SEQ ID NO: 87	1.49E+05	2.31E-03	1.55E-08
SEQ ID NO: 12	1.17E+05	2.51E-03	2.14E-08
SEQ ID NO: 22	6.10E+05	2.07E-03	3.39E-09
SEQ ID NO: 23	6.11E+05	3.65E-03	5.97E-09
SEQ ID NO: 36	9.15E+05	9.81E-03	1.07E-08
SEQ ID NO: 27	1.13E+06	6.18E-03	5.49E-09
SEQ ID NO: 29	1.43E+06	9.27E-03	6.47E-09
SEQ ID NO: 30	3.35E+05	1.11E-02	3.32E-08
SEQ ID NO: 33	1.02E+06	1.05E-02	1.02E-08
SEQ ID NO: 28	1.54E+06	8.85E-03	5.75E-09
SEQ ID NO: 34	1.13E+06	9.88E-03	8.73E-09
SEQ ID NO: 32	1.35E+06	9.04E-03	6.68E-09
SEQ ID NO: 37	9.53E+05	1.29E-02	1.36E-08
SEQ ID NO: 35	1.47E+06	1.23E-02	8.38E-09
SEQ ID NO: 26	1.93E+06	7.95E-03	4.11E-09
SEQ ID NO: 24	1.26E+06	4.96E-03	3.95E-09
SEQ ID NO: 10	1.08E+06	8.41E-03	7.81E-09

表*4.*親和力成熟變體及親本抗體之結合親和力。

變體之報導子檢定

【0219】 將親和力成熟變體重新格式化為二價IgG格式，如實例2中所述。將所獲得之抗體用於基於TGF-βRII螢光素酶之報導子檢定中，以測試抗體抑制配體誘導之報導子活化的能力。

【0220】 將293F Freestyle細胞用報導子$CAGA_{12}$螢光素酶暫時轉染。隔天，接種經轉染之細胞，並於抗TGF-βRII抗體之6點、半對數連續稀釋液存在/不存在下用1 ng/ml的hTGF-β1刺激。同時添加抗TGF-βRII抗體。抗體之起始及最高濃度為10 μg/ml且最低濃度為0.03

μg/ml。將293F Freestyle細胞、hTGF β1、及抗TGF βRII抗體混合物在37℃、5% CO2培養箱中培養3小時。各盤包含具有SEQ ID NO: 97之重鏈可變區的陰性溶劑對照組之效價分析(titration)及一個不含TGF β之孔。作為讀出，添加Steady Glo螢光素酶檢定系統偵測試劑，並在EnVision上培養5分鐘後測量螢光素酶。倍數反應係計算如下：

$$\frac{(\text{具有 IgGX + TGFβ 之樣本}) - (\text{陰性對照組IgG + TGFβ})}{((\text{陽性對照組 IgG + TGFβ}) - (\text{陰性對照組IgG + TGFβ}))} \times 100$$

[0221] 結果係示於圖6中。此數據顯示，變體中之數者展現出改善的配體阻斷活性（相較於其親本抗體）。所選抗體之IC50值係呈現於表5中。

IgG	IC50 (ug/ml)
SEQ ID NO: 10	1.53
SEQ ID NO: 12	0.86
SEQ ID NO: 24	0.04
SEQ ID NO: 26	0.59
SEQ ID NO: 40	0.08
SEQ ID NO: 43	0.04
SEQ ID NO: 46	n.a.
SEQ ID NO: 47	0.19
SEQ ID NO: 48	0.25
SEQ ID NO: 54	16.40
SEQ ID NO: 67	0.25
SEQ ID NO: 70	0.36
SEQ ID NO: 75	0.18
SEQ ID NO: 76	0.20
SEQ ID NO: 77	0.36
SEQ ID NO: 78	1.50
SEQ ID NO: 83	0.08
SEQ ID NO: 84	1.54
SEQ ID NO: 88	1.16

表5.所選親和力成熟變體及親本抗體之*IC50*值。

實例4 –表位定位

【0222】 為了識別出屬於由本文中所產生之抗體結合的表位之一部分的TGF-βRII之殘基，使用標準技術執行散彈槍誘變(shotgun mutagenesis)實驗(Davidson and Doranz, 2014)。在散彈槍誘變方法中作為對照組，使用包含具有SEQ ID NO: 98之重鏈可變區的抗體。此抗體無法阻斷配體與受體結合，且於所有功能性TGF-βRII抗體存在下能結合受體。結果係示於**圖7**中。

實例5 –包含TGF-βRII結合域之抗體的TGF-βRII阻斷活性

【0223】 在TGFβ報導子檢定中篩選RSVxTGF-βRII及抗原AxTGF-βRII抗體。

【0224】 生產包含第一結合域及第二結合域之雙特異性抗體，第一結合域結合包含如本文所述之所選抗體的VH區之TGF-βRII，第二結合域結合包含具有如SEQ ID NO: 136中所示之胺基酸序列的VH區之RSV、或結合與TGF-βRII在相同細胞上表現之抗原（抗原A）。抗原A係不與TGFβ反應或影響TGFβ報導子檢定中所測試之傳訊級聯反應的任意選出之抗原。亦包括的是如實例1中所述之陽性對照抗體及陰性對照抗體。

【0225】 TGFβ報導子檢定使用含有CAGA盒之12個拷貝的$CAGA_{12}$螢光素酶載體，其係SMAD3及SMAD4結合序列[Dennler et al, 1998]。TGFβ與TGF-βRII之結合導致TGF-βRI之磷酸化。TGF-βRI之磷酸化會起始傳訊級聯反應而導致SMAD2及SMAD3之磷酸化及活

化，其接著與SMAD4形成複合物。SMAD複合物接著轉位至核中並結合至核中之SMAD結合元件(SBE)，從而導致TGFβ/ SMAD反應性基因之轉錄及表現。$CAGA_{12}$螢光素酶報導子可用於監測TGFβ所致之活化及用於在轉染哺乳動物細胞中之報導子後篩選TGF-βRII阻斷抗體。

【0226】 將經穩定轉染以表現抗原A之凍存293FF細胞用TGFβ報導子暫時轉染。以10 μg/ml至100 pg/ml之最終濃度測試IgG。添加最終體積為25 μl（4x濃縮）之IgG。隨後，添加25 μl的hTGFβ1（4x濃縮），最終濃度為1 ng/ml。添加50 μL經轉染之細胞懸浮液（5×10^4個細胞）。將100 μL Steady-Glo™受質添加至各孔並使其培養5分鐘。在EnVision上測量發光，並使用Graphpad Prism分析結果。

【0227】 結果係示於圖8中。包含針對TGF-βRII之單價結合域及針對RSV之對照結合域的雙特異性抗體、以及包含針對TGF-βRII及抗原A之單價結合域的雙特異性抗體會阻斷TGF-β與TGF-βRII之交互作用。靶向TGF-βRII及RSV之雙特異性抗體（其包括包含具有如SEQ ID NO: 76及70中所述之胺基酸序列的VH區之TGF-βRII結合域）幾乎與二價單特異性陽性對照抗體一樣有效力。靶向TGF-βRII及抗原A之雙特異性抗體（其包括包含具有如SEQ ID NO: 70、61、86、65、12、及76中所述之胺基酸序列的VH區之TGF-βRII結合域）比二價單特異性陽性對照抗體更有效力。因此，本揭露之抗TGF-βRII結合域以單價形式展現出相當、相等、及優越之TGF-βRII阻斷能力，從而提供作為單價分子、二價分子、或作為一或多個瓦倫西亞桔烯(valencene)（當併入多特異性分子中時）的各種應用。

【0228】 由上述討論，將可理解，本發明可以多種形式來體現，包含但不限於下列：

範例1：一種特異性結合至人類TGF-βRII之胞外域的抗體或其抗體片段，其中該抗體或抗體片段結合至人類TGF-βRII之該胞外域的表位，其中人類TGF-βRII同功型A的位置25處之苯丙胺酸(F)、或人類TGF-βRII同功型B的位置50處之苯丙胺酸(F)對於結合是關鍵殘基。

範例2：如範例1之抗體或抗體片段，其中人類TGF-βRII同功型A之該胞外域的該表位的位置119處之天門冬胺酸(D)、或人類TGF-βRII同功型B的位置144處之天門冬胺酸(D)對於結合是進一步關鍵殘基。

範例3：如範例1或2之抗體或抗體片段，其中人類TGF-βRII同功型A之該胞外域的該表位的位置52處之蘇胺酸(T)、或人類TGF-βRII同功型B的位置77處之蘇胺酸(T)對於結合是進一步關鍵殘基。

範例4：如範例1或2之抗體或抗體片段，其中人類TGF-βRII同功型A之該胞外域的該表位的位置54處之異白胺酸(I)及位置120處之麩胺酸(E)、或人類TGF-βRII同功型B的位置79處之異白胺酸(I)及位置145處之麩胺酸(E)對於結合是進一步關鍵殘基。

範例5：如範例1至4中任一項之抗體或抗體片段，其中該抗體或抗體片段包含選自下列之重鏈可變區(VH)中之任一者：

(A)具有下列之VH

(a)包含SEQ ID No. 1中所示之胺基酸序列的VH-CDR1、

(b)包含SEQ ID No. 2中所示之胺基酸序列的VH-

CDR2、及

(c)包含SEQ ID No. 3中所示之胺基酸序列的VH-CDR3；

(B)具有下列之VH

(a)包含SEQ ID No. 4中所示之胺基酸序列的VH-CDR1、

(b)包含SEQ ID No. 5中所示之胺基酸序列的VH-CDR2、及

(c)包含SEQ ID No. 6中所示之胺基酸序列的VH-CDR3；

(C)具有下列之VH

(a)包含SEQ ID No. 7中所示之胺基酸序列的VH-CDR1、

(b)包含SEQ ID No. 8中所示之胺基酸序列的VH-CDR2、及

(c)包含SEQ ID No. 9中所示之胺基酸序列的VH-CDR3，

其中一至五個胺基酸殘基在任何一或多個選自VH-CDR1、VH-CDR2、及VH-CDR3之CDR中可經其保守性胺基酸取代。

範例6：一種特異性結合至人類TGF-βRII之胞外域的抗體或其抗體片段，其中該抗體或抗體片段包含選自下列之重鏈可變區(VH)中之任

一者：

(A)具有下列之VH

(a)包含SEQ ID No. 1中所示之胺基酸序列的VH-CDR1、

(b)包含SEQ ID No. 2中所示之胺基酸序列的VH-CDR2、及

(c)包含SEQ ID No. 3中所示之胺基酸序列的VH-CDR3；

(B)具有下列之VH

(a)包含SEQ ID No. 4中所示之胺基酸序列的VH-CDR1、

(b)包含SEQ ID No. 5中所示之胺基酸序列的VH-CDR2、及

(c)包含SEQ ID No. 6中所示之胺基酸序列的VH-CDR3；

(C)具有下列之VH

(a)包含SEQ ID No. 7中所示之胺基酸序列的VH-CDR1、

(b)包含SEQ ID No. 8中所示之胺基酸序列的VH-CDR2、及

(c)包含SEQ ID No. 9中所示之胺基酸序列的VH-CDR3，

其中一至五個胺基酸殘基在任何一或多個選自VH-CDR1、VH-CDR2、及VH-CDR3之CDR中可經其保守性胺基酸取代。

範例7：如範例1至6中任一項之抗體或其抗體片段，其中該VH之FR1、FR2、FR3、及FR4區對應於由生殖系V基因IGHV3-15及IGHV3-23編碼之胺基酸序列，該等基因可包含體細胞突變。

範例8：如範例1至7中任一項之抗體或其抗體片段，其中該抗體包含選自下列之VH胺基酸序列：

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDIYAMTWVRQAPGKGLEWVSVISGSGGTTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARRGQYRDIVGATDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 10)；

QVQLVESGGGLVEPGGSLRLSCAASGFTFSNAWMSWVRQAPGKGLEWVGRIKTTISGGATDFAAPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCTLDLRDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 11)；

QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFTFRRYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISASGDRTHNTDSVKGRFSISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYFCAKGIAASGKNYFDPWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 12)，

或與其具有至少80%同一性之VH胺基酸序列。

範例9：如範例1至8中任一項之抗體或其抗體片段，其中該抗體包含選自SEQ ID NO: 22至91中任一者之VH胺基酸序列、或與其具有至少

80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、或99%同一性之VH胺基酸序列。

範例10：如範例1至9中任一項之抗體或其抗體片段，其中該抗體或抗體片段進一步包含：

具有下列之輕鏈可變區(VL)

(a)包含SEQ ID No. 19中所示之胺基酸序列的VL-CDR1、

(b)包含SEQ ID No. 20中所示之胺基酸序列的VL-CDR2、及

(c)包含SEQ ID No. 21中所示之胺基酸序列的VL-CDR3，

其中一至五個胺基酸殘基在任何一或多個選自VL-CDR1、VL-CDR2、及VL-CDR3之CDR中可經其保守性胺基酸取代。

範例11：如範例1至10中任一項之抗體或其抗體片段，其中該抗體包含VL胺基酸序列：

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPPTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 16)、或與其具有至少80%同一性之VL胺基酸序列。

範例12：如範例1至8、10、或11中任一項之抗體或其抗體片段，其中該抗體包含SEQ ID NO: 10、11、或12之重鏈可變區及SEQ ID NO: 16之輕鏈可變區。

範例13：如範例1至12中任一項之抗體或其抗體片段，其中該抗體包含SEQ ID NO: 22至91中任一者之重鏈可變區及SEQ ID NO: 16之輕鏈可變區。

範例14：如範例1至8、或10至12中任一項之抗體或其抗體片段，其中該抗體包含兩個SEQ ID NO: 10之重鏈可變區及兩個SEQ ID NO: 16之輕鏈可變區、兩個SEQ ID NO: 11之重鏈可變區及兩個SEQ ID NO: 16之輕鏈可變區、或兩個SEQ ID NO: 12之重鏈可變區及兩個SEQ ID NO: 16之輕鏈可變區。

範例15：如範例11至13中任一項之抗體或其抗體片段，其中該抗體包含兩個SEQ ID NO: 22至91中任一者之重鏈可變區及兩個SEQ ID NO: 16之輕鏈可變區。

範例16：如範例1至15中任一項之抗體，其中該抗體係IgG抗體。

範例17：如範例1至16中任一項之抗體，其中該抗體係IgG1抗體或IgG4抗體。

範例18：如範例1至17中任一項之抗體，其中該抗體係IgG1抗體。

範例19：如範例1至18中任一項之抗體或其抗體片段，其中該抗體或抗體片段進一步包含含有SEQ ID No. 17中所示之胺基酸序列的重鏈恆定區。

範例20：如範例1至19中任一項之抗體或其抗體片段，其中該抗體或抗體片段進一步包含含有SEQ ID No. 18中所示之胺基酸序列的輕鏈恆定區。

範例21：如範例1至20中任一項之抗體，其中該抗體與Fc受體之結合

經消除或減少。

範例22：一種特異性結合至人類TGF-βRII之抗體，其中該抗體包含：

(A)重鏈，其具有包含選自SEQ ID No. 10至12及SEQ ID No. 22至91之任一者中所示之胺基酸序列的VH、及包含SEQ ID No. 17中所示之胺基酸序列的重鏈恆定區；及

(B)輕鏈，其具有包含SEQ ID No. 16中所示之胺基酸序列的VL、及包含SEQ ID No. 18中所示之胺基酸序列的輕鏈恆定區。

範例23：如範例1至22中任一項之抗體或其片段，其中該抗體係單株抗體。

範例24：一種特異性結合至人類TGF-βRII之結合域，其中該結合域包含：

選自下列之重鏈可變區(VH)中之任一者：

(A)具有含有SEQ ID No. 12中所示之胺基酸序列的VH之VH-CDR1、VH-CDR2、及VH-CDR3的VH；

(B)具有含有SEQ ID No. 26中所示之胺基酸序列的VH之VH-CDR1、VH-CDR2、及VH-CDR3的VH；

(C)具有含有SEQ ID No. 30中所示之胺基酸序列的VH之VH-CDR1、VH-CDR2、及VH-CDR3的VH；

(D)具有含有SEQ ID No. 40中所示之胺基酸序列的VH之VH-CDR1、VH-CDR2、及VH-CDR3的VH；

(E)具有含有SEQ ID No. 61中所示之胺基酸序列的VH之VH-CDR1、VH-CDR2、及VH-CDR3的VH；

(F)具有含有SEQ ID No. 65中所示之胺基酸序列的VH之VH-CDR1、VH-CDR2、及VH-CDR3的VH；

(G)具有含有SEQ ID No. 70中所示之胺基酸序列的VH之VH-CDR1、VH-CDR2、及VH-CDR3的VH；

(H)具有含有SEQ ID No. 76中所示之胺基酸序列的VH之VH-CDR1、VH-CDR2、及VH-CDR3的VH；

(I)具有含有SEQ ID No. 85中所示之胺基酸序列的VH之VH-CDR1、VH-CDR2、及VH-CDR3的VH；及

(J)具有含有SEQ ID No. 86中所示之胺基酸序列的VH之VH-CDR1、VH-CDR2、及VH-CDR3的VH；

其中一至五個胺基酸殘基在任何一或多個選自VH-CDR1、VH-CDR2、及VH-CDR3之CDR中可經其保守性胺基酸取代。

範例25：如範例24之結合域，其中該結合域包含選自SEQ ID NO: 12、26、30、40、61、65、70、76、85、及86之VH胺基酸序列、或與其具有至少80%同一性之VH胺基酸序列。

範例26：如範例24或25之結合域，其中該抗體或抗體片段、或結合域進一步包含：

具有下列之輕鏈可變區(VL)

(a)包含SEQ ID No. 19中所示之胺基酸序列的VL-CDR1、

(b)包含SEQ ID No. 20中所示之胺基酸序列的VL-

CDR2、及

(c)包含SEQ ID No. 21中所示之胺基酸序列的VL-CDR3，

其中一至五個胺基酸殘基在任何一或多個選自VL-CDR1、VL-CDR2、及VL-CDR3之CDR中可經其保守性胺基酸取代。

範例27：如範例24至26中任一項之結合域，其中該抗體或結合域包含VL胺基酸序列：

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPPTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 16)、或與其具有至少80%同一性之VL胺基酸序列。

範例28：一種對於結合至TGF-βRII為單價之抗體或抗體片段，其中在相同檢定中，當相較於二價單特異性對照抗體時，該抗體或抗體片段在等莫耳濃度下具有至少相當或相等、或更高之受體阻斷活性，該二價單特異性對照抗體包含兩個具有如SEQ ID NO: 97中所示之胺基酸序列的重鏈可變區、及兩個具有如SEQ ID NO: 135中所示之胺基酸序列的輕鏈可變區。

範例29：如範例之抗體，其中該抗體或抗體片段包含如範例24至27中任一項中所定義之TGF-βRII結合域。

範例30：一種載體，其包含編碼如範例1至23、28、或29中任一項之抗體或抗體片段的重鏈及輕鏈中之任一者或兩者、或如範例24至27中任一項之結合域的多核苷酸。

範例31：一種細胞，其生產如範例1至23、28、或29中任一項之抗體或抗體片段、或如範例24至27中任一項之結合域。

範例32：如範例31之細胞，其中該細胞係重組細胞，其已經如範例30之載體轉形。

範例33：一種醫藥組成物，其包含如範例1至23、28、或29中任一項之抗體或抗體片段、或如範例24至27中任一項之結合域、及醫藥上可接受之載劑、稀釋劑、或賦形劑。

範例34：一種用於預防癌症、抑制癌症之症狀進展或再發、及/或治療癌症的藥劑，其中該藥劑包含如範例1至23、28、或29中任一項之抗體或其抗體片段、或如範例24至27中任一項之結合域作為活性成分。

範例35：如範例34之藥劑，其中該癌症係與高於正常之TGF-β傳訊相關、尤其是與高於正常之TGF-βRII表現相關的癌症類型。

範例36：如範例34或35之藥劑，其中該癌症係選自由下列所組成之群組：乳癌、結腸癌、大腸直腸癌、胃癌、神經膠質母細胞瘤、頸部癌、肝細胞癌、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、黑色素瘤、骨髓化生不良症候群、胰臟癌、前列腺癌、及腎臟癌。

範例37：一種治療有需要之對象中的癌症之方法，該方法包含：向該對象投予有效量的如範例1至23、28、或29中任一項之抗體或抗體片段、或如範例24至27中任一項之結合域、或如範例33之醫藥組成物。

範例38：一種阻斷人類TGF-β與細胞上之人類TGF-βRII的結合之方

法，該方法包含：提供如範例1至23、28、或29中任一項之抗體或抗體片段、或如範例24至27中任一項之結合域至該細胞，及讓該抗體或抗體片段、或結合域結合至該細胞之該人類TGF-βRII，藉以阻斷人類TGF-β與該細胞上之人類TGF-βRII的結合。

範例39：一種抑制由人類TGF-β與細胞之人類TGF-βRII的結合所誘導之訊息傳導至該細胞中的方法，該方法包含：提供如範例1至23、28、或29中任一項之抗體或抗體片段、或如範例24至27中任一項之結合域至該細胞，及讓該抗體或抗體片段、或結合域結合至該細胞之該人類TGF-βRII，藉以抑制該訊息傳導至該細胞中。

範例40：一種預防或抑制有需要之對象中的轉移之方法，該方法包含：向該對象投予有效量的如範例1至23、28、或29中任一項之抗體或抗體片段、或如範例24至27中任一項之結合域、或如範例33之醫藥組成物。

重鏈可變區之定序

【0229】 將編碼經識別會結合人類TGF-βRII並阻斷與其配體之交互作用的所選抗體之VH區的核酸定序。序列資訊係提供於下。

序列

SEQ ID NO: 1：根據Kabat之HCDR1

IYAMT

SEQ ID NO: 2：根據Kabat之HCDR2

VISGSGGTTYYADSVKG

SEQ ID NO: 3：根據Kabat之HCDR3

RGQYRDIVGATDY

SEQ ID NO: 4：根據Kabat之HCDR1

NAWMS

SEQ ID NO: 5：根據Kabat之HCDR2

RIKTTISGGATDFAAPVKG

SEQ ID NO: 6：根據Kabat之HCDR3

DLRDY

SEQ ID NO: 7：根據Kabat之HCDR1

RYAMS

SEQ ID NO: 8：根據Kabat之HCDR2

AISASGDRTHNTDSVKG

SEQ ID NO: 9：根據Kabat之HCDR3

GIAASGKNYFDP

SEQ ID NO: 10：重鏈可變區

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDIYAMTWVRQAPGKGL
EWVSVISGSGGTTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAED
TAVYYCARRGQYRDIVGATDYWGQGTLVTVSS

SEQ ID NO: 11：重鏈可變區

QVQLVESGGGLVEPGGSLRLSCAASGFTFSNAWMSWVRQAPGKG
LEWVGRIKTTISGGATDFAAPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKT
EDTAVYYCTLDLRDYWGQGTLVTVSS

SEQ ID NO: 12：重鏈可變區

QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFTFR**RYAMS**WVRQAPGKG
LEWVS**AISASGDRTHNTDSVKG**RFSISRDNSKNTLYLQMNSLRAE
DTAVYFCAK**GIAASGKNYFDP**WGQGTLVTVSS

SEQ ID NO: 13：根據IMGT之LCDR1

QSISSY

SEQ ID NO: 14：根據IMGT之LCDR2

AAS

SEQ ID NO: 15：根據IMGT之LCDR3

QQSYSTPPT

SEQ ID NO: 16：輕鏈可變區

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKL
LIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYST
PPTFGQGTKVEIK

SEQ ID NO: 17：重鏈恆定區

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL
TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT
KVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR
TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST
YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR
EPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN
NYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN
HYTQKSLSLSPG

SEQ ID NO: 18：輕鏈恆定區

RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN
ALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVT
HQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO: 19：根據Kabat之LCDR1

RASQSISSYLN

SEQ ID NO: 20：根據Kabat之LCDR2

AASSLQS

SEQ ID NO: 21：根據Kabat之LCDR3

QQSYSTPPT

SEQ ID NO: 22：重鏈可變區

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDINAMTWVRQAPGKGL
EWVSVISGSGGTTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAED
TAVYYCARRGQYRDIVGATDYWGQGTLVTVSS

SEQ ID NO: 23：重鏈可變區

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDIQAMTWVRQAPGKGL
EWVSVISGSGGTTYYADSVQGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAED
TAVYYCARRGQYRDIVGATDYWGQGTLVTVSS

SEQ ID NO: 24：重鏈可變區

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDIYRMTWVRQAPGKGL
EWVSVISGSGGTTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAED
TAVYYCARQGQYREIVGATDYWGQGTLVTVSS

SEQ ID NO: 25：重鏈可變區

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFYFDIYAMTWVRQAPGKGL
EWVSVISGSGGTTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAED
TAVYYCARRSQYRDKVGATDYWGQGTLVTVSS

SEQ ID NO: 26：重鏈可變區

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFD**INAMT**WVRQAPGKG
LEWVS**VISGSGGTTYYADSVKG**RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAE
DTAVYYCAR**RGQYREIAGATDY**WGQGTLVTVSS

SEQ ID NO: 27：重鏈可變區

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFAFDIYAMTWVRQAPGKGL
EWVSVISGSGGTIYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDT
AVYYCARRGQYRDIVGATDYWGQGTLVTVSS

SEQ ID NO: 28：重鏈可變區

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDIYAMTWVRQAPGKGL
EWVSVISGSGGTVYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAED
TAVYYCARRGQYRDIAGGTDYWGQGTLVTVSS

SEQ ID NO: 29：重鏈可變區

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFDFDIYAMTWVRQAPGKGL
EWVSVISGSGGTTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAED
TAVYYCARRSQYRDKVGATDYWGQGTLVTVSS

SEQ ID NO: 30：重鏈可變區

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFRFD**IYAMT**WVRQAPGKG

LEWVS**VISGSGGTTYYADSVKG**RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAE

DTAVYYCAR**RGQYRRIVGATDY**WGQGTLVTVSS

SEQ ID NO: 31：重鏈可變區

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDINAMTWVRQAPGKGL

EWVSVISGSGGTTAYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAED

TAVYYCARRGQYRYIAGATDYWGQGTLVTVSS

SEQ ID NO: 32：重鏈可變區

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDITAMTWVRQAPGKGL

EWVSVISGSGGTTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAED

TAVYYCARRGQYRDIAGATDYWGQGTLVTVSS

SEQ ID NO: 33：重鏈可變區

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSFDIYAMTWVRQAPGKGL

EWVSVISGSGGTTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAED

TAVYYCARRAQYRDKVGATDYWGQGTLVTVSS

SEQ ID NO: 34：重鏈可變區

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDIYAMTWVRQAPGKGL

EWVSVISGSGGTTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAED
TAVYYCARRGQYRYVVGATDYWGQGTLVTVSS

SEQ ID NO: 35：重鏈可變區

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFYFDIYAMTWVRQAPGKGL
EWVSVISGSGGTTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAED
TAVYYCARRGQYRHIAGATDYWGQGTLVTVSS

SEQ ID NO: 36：重鏈可變區

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFRFDIYAMTWVRQAPGKGL
EWVSVISGSGGTTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAED
TAVYYCARRGQYRDIVGATDYWGQGTLVTVSS

SEQ ID NO: 37：重鏈可變區

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDINAMTWVRQAPGKGL
EWVSVISGSGATTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAED
TAVYYCARRGQYREIQGANDYWGQGTLVTVSS

SEQ ID NO: 38：重鏈可變區

QVQLVESGGGLVEPGGSLRLSCAASGFTFSRAWMSWVRQAPGKG
LEWVGRIKTTISGGATQFAAPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKT
EDTAVYYCTLDLRNYWGQGTLVTVSS

SEQ ID NO: 39：重鏈可變區

QVQLVESGGGLVEPGGSLRLSCAASGFTFSRAWMSWVRQAPGKG
LEWVGRIKTTVSGGATAFAAPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLK
TEDTAVYYCTLDLRAYWGQGTLVTVSS

SEQ ID NO: 40：重鏈可變區

QVQLVESGGGLVEPGGSLRLSCAASGFTFS**NYWMS**WVRQAPGKG
LEWVG**RIKTTYSGGATDFAAPVKG**RFTISRDDSKNTLYLQMNSL
KTEDTAVYYCTL**DLRDY**WGQGTLVTVSS

SEQ ID NO: 41：重鏈可變區

QVQLVESGGGLVEPGGSLRLSCAASGFTFSRAWMSWVRQAPGKG
LEWVGRIKTTYSGGATDFAAPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLK
TEDTAVYYCTLDLRKYWGQGTLVTVSS

SEQ ID NO: 42：重鏈可變區

QVQLVESGGGLVEPGGSLRLSCAASGFTFSRAWMSWVRQAPGKG
LEWVGRIKTTISGGATDFAAPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKT
EDTAVYYCTLDLRAYWGQGTLVTVSS

SEQ ID NO: 43：重鏈可變區

QVQLVESGGGLVEPGGSLRLSCAASGFKFSNAWMSWVRQAPGKG
LEWVGRIKTTISGGATQFAAPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKT
EDTAVYYCTLDLRDYWGQGTLVTVSS

SEQ ID NO: 44：重鏈可變區

QVQLVESGGGLVEPGGSLRLSCAASGFTFSNAWMSWVRQAPGKG
LEWVGRIKTTYSGGATDFAAPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLK
TEDTAVYYCTLDLRDYWGQGTLVTVSS

SEQ ID NO: 45：重鏈可變區

QVQLVESGGGLVEPGGSLRLSCAASGFTFSNAWMSWVRQAPGKG
LEWVGRIKTTYSGGATEFAAPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLK
TEDTAVYYCTLDLRKYWGQGTLVTVSS

SEQ ID NO: 46：重鏈可變區

QVQLVESGGGLVEPGGSLRLSCAASGFTFSNYWMSWVRQAPGKG
LEWVGRIKTTISGGATDFAAPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKT
EDTAVYYCTLDLRAYWGQGTLVTVSS

SEQ ID NO: 47：重鏈可變區

QVQLVESGGGLVEPGGSLRLSCAASGFTFSRAWMSWVRQAPGKG
LEWVGRIKTTISGAATDFAAPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKT
EDTAVYYCTLDLRDYWGQGTLVTVSS

SEQ ID NO: 48：重鏈可變區

QVQLVESGGGLVEPGGSLRLSCAASGFTFANAWMSWVRQAPGKG

LEWVGRIKTTYSGGATDFAAPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLK
TEDTAVYYCTLDLRKYWGQGTLVTVSS

SEQ ID NO: 49：重鏈可變區

QVQLVESGGGLVEPGGSLRLSCAASGFQFSNAWMSWVRQAPGKG
LEWVGRIKTTYSGGATDFAAPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLK
TEDTAVYYCTLDLRDYWGQGTLVTVSS

SEQ ID NO: 50：重鏈可變區

QVQLVESGGGLVEPGGSLRLSCAASGFTFSNAHMSWVRQAPGKG
LEWVGRIKTTYSGGATDFAAPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLK
TEDTAVYYCTLDLRQYWGQGTLVTVSS

SEQ ID NO: 51：重鏈可變區

QVQLVESGGGLVEPGGSLRLSCAASGFTFANAWMSWVRQAPGKG
LEWVGRIKTTYSGGATEFAAPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLK
TEDTAVYYCTLDLRTYWGQGTLVTVSS

SEQ ID NO: 52：重鏈可變區

QVQLVESGGGLVEPGGSLRLSCAASGFTFSNAWMSWVRQAPGKG
LEWVGRIKTTYSGGATDFAAPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLK
TEDTAVYYCTLDLRSYWGQGTLVTVSS

SEQ ID NO: 53：重鏈可變區

QVQLVESGGGLVEPGGSLRLSCAASGFQFSNAWMSWVRQAPGKG
LEWVGRIKTTISGGATEFAAPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKT
EDTAVYYCTLDLRDYWGQGTLVTVSS

SEQ ID NO: 54：重鏈可變區

QVQLVESGGGLVEPGGSLRLSCAASGFVFSNAWMSWVRQAPGKG
LEWVGRIKTTFSGGATDFAAPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLK
TEDTAVYYCTLDLRKYWGQGTLVTVSS

SEQ ID NO: 55：重鏈可變區

QVQLVESGGGLVEPGGSLRLSCAASGFHFSNAWMSWVRQAPGKG
LEWVGRIKTTISGGATDFAAPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKT
EDTAVYYCTLDLRAYWGQGTLVTVSS

SEQ ID NO: 56：重鏈可變區

QVQLVESGGGLVEPGGSLRLSCAASGFKFSNAWMSWVRQAPGKG
LEWVGRIKTTISGGKTEFAAPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKT
EDTAVYYCTLDLRRYWGQGTLVTVSS

SEQ ID NO: 57：重鏈可變區

QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFAFRRYAMSWVRQAPGKG
LEWVSAISASGDRTHNTDSVKGRFSISRDNSKNTLYLQMNSLRAE
DTAVYFCAKGIAKRGKNYFDPWGQGTLVTVSS

SEQ ID NO: 58：重鏈可變區

QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFQFRRYAMSWVRQAPGKG
LEWVSAISASGDRTHNTDSVKGRFSISRDNSKNTLYLQMNSLRAE
DTAVYFCAKGIAKSGKNYFDPWGQGTLVTVSS

SEQ ID NO: 59：重鏈可變區

QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFTFRRYAMSWVRQAPGKG
LEWVSAISASGDRTHNTDSVKGRFSISRDNSKNTLYLQMNSLRAE
DTAVYFCAKGIAKSGKNYFDPWGQGTLVTVSS

SEQ ID NO: 60：重鏈可變區

QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFKFRRYAMSWVRQAPGKG
LEWVSSISASGDRTHNTDSVKGRFSISRDNSKNTLYLQMNSLRAE
DTAVYFCAKGLAASGKNYFDPWGQGTLVTVSS

SEQ ID NO: 61：重鏈可變區

QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFRFR**RYAMS**WVRQAPGKG
LEWVS**AISASGDRTHNTDSVKG**RFSISRDNSKNTLYLQMNSLRAE
DTAVYFCAK**GIYASGKHYFDP**WGQGTLVTVSS

SEQ ID NO: 62：重鏈可變區

QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFTFRRYAMSWVRQAPGKG

LEWVSAISASGDRTKNTDSVKGRFSISRDNSKNTLYLQMNSLRAE

DTAVYFCAKGTAASGRNYFDPWGQGTLVTVSS

SEQ ID NO: 63：重鏈可變區

QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFAFRRYAMSWVRQAPGKG

LEWVSSISASGDRTKNTDSVKGRFSISRDNSKNTLYLQMNSLRAE

DTAVYFCAKGIAASGKNYFDPWGQGTLVTVSS

SEQ ID NO: 64：重鏈可變區

QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFTFRRYAMSWVRQAPGKG

LEWVSAISASGDRTHNTDSVKGRFSISRDNSKNTLYLQMNSLRAE

DTAVYFCAKGIFASGKHYFDPWGQGTLVTVSS

SEQ ID NO: 65：重鏈可變區

QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFTFG**RYAMS**WVRQAPGKG

LEWVS**AISASGDRHHNTDSVKG**RFSISRDNSKNTLYLQMNSLRA

EDTAVYFCAK**GIAKSGKNYFDP**WGQGTLVTVSS

SEQ ID NO: 66：重鏈可變區

QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFQFRRYAMSWVRQAPGKG

LEWVSDISASGDRTHNTDSVKGRFSISRDNSKNTLYLQMNSLRAE

DTAVYFCAKGIARSGKNYFDPWGQGTLVTVSS

SEQ ID NO: 67：重鏈可變區

QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFTFRRYAMSWVRQAPGKG
LEWVSAISASGDRTLNTDSVKGRFSISRDNSKNTLYLQMNSLRAE
DTAVYFCAKGTAARGKNYFDPWGQGTLVTVSS

SEQ ID NO: 68：重鏈可變區

QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFAFRRYAMSWVRQAPGKG
LEWVSAISAFGDRTHNTDSVKGRFSISRDNSKNTLYLQMNSLRAE
DTAVYFCAKGTAASGKNFFDPWGQGTLVTVSS

SEQ ID NO: 69：重鏈可變區

QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFTFRRYAMSWVRQAPGKG
LEWVSAISASGDRTKNTDSVKGRFSISRDNSKNTLYLQMNSLRAE
DTAVYFCAKGTAASGKNFFDPWGQGTLVTVSS

SEQ ID NO: 70：重鏈可變區

QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFTFS**RYAMS**WVRQAPGKG
LEWVS**AISASGDRTKNTDSVKG**RFSISRDNSKNTLYLQMNSLRAE
DTAVYFCAK**GTAAAGKNYFDP**WGQGTLVTVSS

SEQ ID NO: 71：重鏈可變區

QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFQFRRYAMSWVRQAPGKG
LEWVSAISAHGDRTHNTDSVKGRFSISRDNSKNTLYLQMNSLRAE
DTAVYFCAKGTAASGKNYFDPWGQGTLVTVSS

SEQ ID NO: 72：重鏈可變區

QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFTIRRYAMSWVRQAPGKGL
EWVSYISASGDRTHNTDSVKGRFSISRDNSKNTLYLQMNSLRAED
TAVYFCAKGTANSGKNYFDPWGQGTLVTVSS

SEQ ID NO: 73：重鏈可變區

QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFTFRRYAMSWVRQAPGKG
LEWVSAISASGDRTHNTDSVKGRFSISRDNSKNTLYLQMNSLRAE
DTAVYFCAKGTAARGKNYFDPWGQGTLVTVSS

SEQ ID NO: 74：重鏈可變區

QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFTFERYAMSWVRQAPGKGL
EWVSAISASGDRTQNTDSVKGRFSISRDNSKNTLYLQMNSLRAED
TAVYFCAKGTAASGRNYFDPWGQGTLVTVSS

SEQ ID NO: 75：重鏈可變區

QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFEFRRYAMSWVRQAPGKG
LEWVSAISAGGDRTANTDSVKGRFSISRDNSKNTLYLQMNSLRAE
DTAVYFCAKGTAARGKNYFDPWGQGTLVTVSS

SEQ ID NO: 76：重鏈可變區

QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFAFR**RYAMS**WVRQAPGKG

LEWVS**AISASGDRTQNTDSVKG**RFSISRDNSKNTLYLQMNSLRAE

DTAVYFCAK**GTAASGKNYFDP**WGQGTLVTVSS

SEQ ID NO: 77：重鏈可變區

QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFSFRRYAMSWVRQAPGKGL

EWVSAISASGDRTLNTDSVKGRFSISRDNSKNTLYLQMNSLRAED

TAVYFCAKGTAARGKNYFDPWGQGTLVTVSS

SEQ ID NO: 78：重鏈可變區

QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFEFRRYAMSWVRQAPGKG

LEWVSAISASGDRTDNTDSVKGRFSISRDNSKNTLYLQMNSLRAE

DTAVYFCAKGIARSGKNFFDPWGQGTLVTVSS

SEQ ID NO: 79：重鏈可變區

QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFNFRRYAMSWVRQAPGKG

LEWVSAISASGDRTHNTDSVTGRFSISRDNSKNTLYLQMNSLRAE

DTAVYFCAKGLAASGKNYFDPWGQGTLVTVSS

SEQ ID NO: 80：重鏈可變區

QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFAFRRYAMSWVRQAPGKG

LEWVSAISAHGDRTHNTDSVKGRFSISRDNSKNTLYLQMNSLRAE

DTAVYFCAKGTAASGKNYFDPWGQGTLVTVSS

SEQ ID NO: 81：重鏈可變區

QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFTFRRYAMSWVRQAPGKG
LEWVSAISASGDRTHNTDSVKGRFSISRDNSKNTLYLQMNSLRAE
DTAVYFCAKGLAASGKNFFDPWGQGTLVTVSS

SEQ ID NO: 82重鏈可變區

QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFAFRRYAMSWVRQAPGKG
LEWVSSISASGDRTHNTDSVKGRFSISRDNSKNTLYLQMNSLRAE
DTAVYFCAKGLASSGKNYFDPWGQGTLVTVSS

SEQ ID NO: 83：重鏈可變區

QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFQFRRYAMSWVRQAPGKG
LEWVSSISASGDRTHNTDSVKGRFSISRDNSKNTLYLQMNSLRAE
DTAVYFCAKGLAASGKNYFDPWGQGTLVTVSS

SEQ ID NO: 84：重鏈可變區

QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFQFRRYAMSWVRQAPGKG
LEWVSAISASGDRYHNTDSVKGRFSISRDNSKNTLYLQMNSLRAE
DTAVYFCAKGTAASGKNYFDPWGQGTLVTVSS

SEQ ID NO: 85：重鏈可變區

QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFKFR**RYAMS**WVRQAPGKG
LEWVS**AISASGDYTHNTDSVKG**RFSISRDNSKNTLYLQMNSLRAE
DTAVYFCAK**GIAKSGKNYFDP**WGQGTLVTVSS

SEQ ID NO: 86：重鏈可變區

QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFAFR**RYAMS**WVRQAPGKG

LEWVS**AISASGDRTRNTDSVKG**RFSISRDNSKNTLYLQMNSLRAE

DTAVYFCAK**GIATSGKNYFDP**WGQGTLVTVSS

SEQ ID NO: 87：重鏈可變區

QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFTFKRYAMSWVRQAPGKG

LEWVSAISASGDRSHNTDSVKGRFSISRDNSKNTLYLQMNSLRAE

DTAVYFCAKGLAARGKNYFDPWGQGTLVTVSS

SEQ ID NO: 88：重鏈可變區

QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFNFRRYAMSWVRQAPGKG

LEWVSAISASGDRTHNTDSVKGRFSISRDNSKNTLYLQMNSLRAE

DTAVYFCAKGTAARGKNYFDPWGQGTLVTVSS

SEQ ID NO: 89：重鏈可變區

QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFTFRRYAMSWVRQAPGKG

LEWVSAISASGDRTHNTDSVKGRFSISRDNSKNTLYLQMNSLRAE

DTAVYFCAKGIAASGKNFFDPWGQGTLVTVSS

SEQ ID NO: 90：重鏈可變區

QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFTFRRYAMSWVRQAPGKG

LEWVSAISASGDRTHNTDSVKGRFSISRDNSKNTLYLQMNSLRAE
DTAVYFCAKGIAARGKNYFDPWGQGTLVTVSS

SEQ ID NO: 91：重鏈可變區

QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFRFRRYAMSWVRQAPGKG
LEWVSAISASGDRTHNTDSVKGRFSISRDNSKNTLYLQMNSLRAE
DTAVYFCAKGIAARGKNFFDPWGQGTLVTVSS

SEQ ID NO: 92：重鏈可變區

EVQLVETGAEVKKPGASVKVSCKASDYIFTKYDINWVRQAPGQG
LEWMGWMSANTGNTGYAQKFQGRVTMTRDTSINTAYMELSSLTS
GDTAVYFCARSSLFKTETAPYYHFALDVWGQGTTVTVSS

SEQ ID NO: 93：重鏈可變區

EVQLVESGGDLVKPGGSLRLSCAASGFTFSNAWMSWVRQAPGKG
LEWVGRVKTTVSGGTTDYAAAVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSL
KTEDTAIYYCTIDLRDYWGQGTLVTVSS

SEQ ID NO: 94：重鏈可變區

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSRYAMSWVRQAPGKGL
EWVSSINTSGGNTFYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAED
TAIYYCAKGIAATGKNYFDPWGQGTLVTVSS

SEQ ID NO: 95：重鏈可變區

QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSRYAMSWVRQAPGKG
LEWVSSINTSGGNTFYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAE
DTAVYYCVKGIAAAGKNWFGPWGQGTLVTVSS

SEQ ID NO: 96：重鏈可變區

QVQLVESGGGLVQPGGSLSLSCAASGFTFSRYAMSWVRQAPGKGL
EWVSSINTSGGNTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAED
TAVYYCAKGIAASGKNYFDPWGQGTLVTVSS

SEQ ID NO: 97：重鏈可變區

EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYGMHWVRQAPGKG
LEWVAVISYDGSTKYSADSLKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAD
DTAVYYCAKEGWSFDSSGYRSWFDSWGQGTLVTVSS

SEQ ID NO: 98：重鏈可變區

QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSSYYWGWIRQPPGKG
LEWIGSIYYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTA
VYYCARSFRGGYTAFDVWGQGTLVTVSS

SEQ ID NO: 99：IGKV1-39

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKL
LIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYST
P

SEQ ID NO: 100：IGKV1-39/jk5

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKL
LIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYST
PPITFGQGTRLEIK

SEQ ID NO: 101：同功型A人類TGF-βRII

MGRGLLRGLWPLHIVLWTRIASTIPPHVQKSVNNDMIVTDNNGAV
K**F**PQLCKFCDVRFSTCDNQKSCMSNCSITSICEKPQEVCVAVWRK
NDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAASPKCIMKEKKKPGETFFMC
SCSSDECNDNIIFSEEYNTSNPDLLLVIFQVTGISLLPPLGVAISVIIIF
YCYRVNRQQKLSSTWETGKTRKLMEFSEHCAIILEDDRSDISSTCA
NNINHNTELLPIELDTLVGKGRFAEVYKAKLKQNT
SEQFETVAVKIFPYEEYASWKTEKDIFSDINLKHENILQFLTAEERK
TELGKQYWLITAFHAKGNLQEYLTRHVISWEDLRKLGSSLARGIA
HLHSDHTPCGRPKMPIVHRDLKSSNILVKNDLTCCLCDFGLSLRLD
PTLSVDDLANSGQVGTARYMAPEVLESRMNLENVESFKQTDVYS
MALVLWEMTSRCNAVGEVKDYEPPFGSKVREHPCVESMKDNVLR
DRGRPEIPSFWLNHQGIQMVCETLTECWDHDPEARLTAQCVAERF
SELEHLDRLSGRSCSEEKIPEDGSLNTTK

SEQ ID NO: 102：人類TGF-βRII同功型A之胞外域

TIPPHVQKSVNNDMIVTDNNGAVK**F**PQLCKFCDVRFSTCDNQKSC

MSNCSITSICEKPQEVCVAVWRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFIL
EDAASPKCIMKEKKKPGETFFMCSCSSDECNDNIIFSEEYNTSNPD
LLLVIFQ

SEQ ID NO: 103：同功型B人類TGFβRII

MGRGLLRGLWPLHIVLWTRIASTIPPHVQKSDVEMEAQKDEIICPS
CNRTAHPLRHINNDMIVTDNNGAVK**F**PQLCKFCDVRFSTCDNQKS
CMSNCSITSICEKPQEVCVAVWRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFI
LEDAASPKCIMKEKKKPGETFFMCSCSSDECNDNIIFSEEYNTSNP
DLLLVIFQVTGISLLPPLGVAISVIIIFYCYRVNRQQKLSSTWETGKT
RKLMEFSEHCAIILEDDRSDISSTCANNINHNTELLPIELDTLVGKG
RFAEVYKAKLKQNT
SEQFETVAVKIFPYEEYASWKTEKDIFSDINLKHENILQFLTAEERK
TELGKQYWLITAFHAKGNLQEYLTRHVISWEDLRKLGSSLARGIA
HLHSDHTPCGRPKMPIVHRDLKSSNILVKNDLTCCLCDFGLSLRLD
PTLSVDDLANSGQVGTARYMAPEVLESRMNLENVESFKQTDVYS
MALVLWEMTSRCNAVGEVKDYEPPFGSKVREHPCVESMKDNVLR
DRGRPEIPSFWLNHQGIQMVCETLTECWDHDPEARLTAQCVAERF
SELEHLDRLSGRSCSEEKIPEDGSLNTTK

SEQ ID NO: 104：人類TGF-βRII同功型B之胞外域

TIPPHVQKSDVEMEAQKDEIICPSCNRTAHPLRHINNDMIVTDNNG
AVK**F**PQLCKFCDVRFSTCDNQKSCMSNCSITSICEKPQEVCVAVW
RKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAASPKCIMKEKKKPGETFF

MCSCSSDECNDNIIFSEEYNTSNPDLLLVIFQ

SEQ ID NO: 105：根據Kabat之HCDR1

NAWMS

SEQ ID NO: 106：根據Kabat之HCDR2

RIKTTISGGATQFAAPVKG

SEQ ID NO: 107：根據Kabat之HCDR3

DLRDY

SEQ ID NO: 108：根據Kabat之HCDR1

RYAMS

SEQ ID NO: 109：根據Kabat之HCDR2

AISAGGDRTANTDSVKG

SEQ ID NO: 110：根據Kabat之HCDR3

GTAARGKNYFDP

SEQ ID NO: 111：根據Kabat之HCDR1

RYAMS

SEQ ID NO: 112：根據Kabat之HCDR2

AISASGDRTKNTDSVKG

SEQ ID NO: 113：根據Kabat之HCDR3

GTAAAGKNYFDP

SEQ ID NO: 114：根據Kabat之HCDR1

RYAMS

SEQ ID NO: 115：根據Kabat之HCDR2

AISASGDRYHNTDSVKG

SEQ ID NO: 116：根據Kabat之HCDR3

GTAASGKNYFDP

SEQ ID NO: 117：根據Kabat之HCDR1

RYAMS

SEQ ID NO: 118：根據Kabat之HCDR2

AISASGDRTHNTDSVKG

SEQ ID NO: 119：根據Kabat之HCDR3

GTAARGKNYFDP

SEQ ID NO: 120：根據Kabat之HCDR1

NYWMS

SEQ ID NO: 121：根據Kabat之HCDR2

RIKTTYSGGATDFAAPVKG

SEQ ID NO: 122：根據Kabat之HCDR3

DLRDY

SEQ ID NO: 123：根據Kabat之HCDR1

RYAMS

SEQ ID NO: 124：根據Kabat之HCDR2

SISASGDRTHNTDSVKG

SEQ ID NO: 125：根據Kabat之HCDR3

GLAASGKNYFDP

SEQ ID NO: 126：根據Kabat之HCDR1

RYAMS

SEQ ID NO: 127：根據Kabat之HCDR2

AISASGDRTDNTDSVKG

SEQ ID NO: 128：根據Kabat之HCDR3

GIARSGKNFFDP

SEQ ID NO: 129：根據Kabat之HCDR1

RAWMS

SEQ ID NO: 130：根據Kabat之HCDR2

RIKTTISGAATDFAAPVKG

SEQ ID NO: 131：根據Kabat之HCDR3

DLRDY

SEQ ID NO: 132：根據Kabat之HCDR1

RYAMS

SEQ ID NO: 133：根據Kabat之HCDR2

AISASGDRTLNTDSVKG

SEQ ID NO: 134：根據Kabat之HCDR3

GTAARGKNYFDP

SEQ ID NO: 135：輕鏈可變區

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVRSYLAWYQQKPGQAPRL
LIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSN
WPPTFGQGTKVEIK

SEQ ID NO:136：重鏈可變區

EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYGMHWVRQAPGKG
LEWVAVISYDGSTKYSADSLKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAD
DTAVYYCAKEGWSFDSSGYRSWFDSWGQGTLVTVSS

【符號說明】

(無)

序列表

<110> 荷蘭商美勒斯公司(Merus N.V.)

<120> TGF-β-RII結合蛋白

<140> TW 109145819
<141> 2020-12-23

<150> NL 2024576
<151> 2019-12-24

<160> 136

<170> PatentIn 3.5版

<210> 1
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胺基酸序列

<400> 1

Ile Tyr Ala Met Thr
1 5

<210> 2
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胺基酸序列

<400> 2

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

Gly

<210> 3

<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胺基酸序列

<400> 3

Arg Gly Gln Tyr Arg Asp Ile Val Gly Ala Thr Asp Tyr
1 5 10

<210> 4
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胺基酸序列

<400> 4

Asn Ala Trp Met Ser
1 5

<210> 5
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胺基酸序列

<400> 5

Arg Ile Lys Thr Thr Ile Ser Gly Gly Ala Thr Asp Phe Ala Ala Pro
1 5 10 15

Val Lys Gly

<210> 6
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胺基酸序列

<400> 6

Asp Leu Arg Asp Tyr
1 5

<210> 7
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胺基酸序列

<400> 7

Arg Tyr Ala Met Ser
1 5

<210> 8
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胺基酸序列

<400> 8

Ala Ile Ser Ala Ser Gly Asp Arg Thr His Asn Thr Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 9
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胺基酸序列

<400> 9

Gly Ile Ala Ala Ser Gly Lys Asn Tyr Phe Asp Pro
1 5 10

<210> 10
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胺基酸序列

<400> 10

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 Thr Phe Asp Ile Tyr
20 25 30

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

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

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

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

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

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

<210> 11
<211> 116
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 胺基酸序列

<400> 11

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

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

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

Gly Arg Ile Lys Thr Thr Ile Ser Gly Gly Ala Thr Asp Phe Ala Ala
50 55 60

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

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

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

Thr Val Ser Ser
115

<210> 12
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胺基酸序列

<400> 12

Gln 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 Val Ser Gly Phe Thr Phe Arg Arg Tyr
20 25 30

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

Ser Ala Ile Ser Ala Ser Gly Asp Arg Thr His Asn Thr Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Ser 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 Phe Cys
85 90 95

Ala Lys Gly Ile Ala Ala Ser Gly Lys Asn Tyr Phe Asp Pro Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 13
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胺基酸序列

<400> 13

Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
1 5

<210> 14

<400> 14
000

<210> 15
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胺基酸序列

<400> 15

Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Pro Thr
1 5

<210> 16
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 16

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

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

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

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln 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 Ser Tyr Ser Thr Pro Pro
85 90 95

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

<210> 17

<211> 329
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胺基酸序列

<400> 17

```
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1               5                  10                  15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
            20                  25                  30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
        35                  40                  45

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

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65                  70                  75                  80

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

Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
            100                 105                 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
        115                 120                 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
    130                 135                 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145                 150                 155                 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
```

165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

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

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

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

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
325

<210> 18
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胺基酸序列

<400> 18

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30

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

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 19
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胺基酸序列

<400> 19

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

<210> 20
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胺基酸序列

<400> 20

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 21
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胺基酸序列

<400> 21

Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Pro Thr
1 5

<210> 22
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胺基酸序列

<400> 22

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 Thr Phe Asp Ile Asn
20 25 30

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

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

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

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

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

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

<210> 23
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胺基酸序列

<400> 23

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 Thr Phe Asp Ile Gln
20 25 30

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

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

Gln 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 Arg Gly Gln Tyr Arg Asp Ile Val Gly Ala Thr Asp Tyr Trp

100 105 110

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

<210> 24
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胺基酸序列

<400> 24

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 Thr Phe Asp Ile Tyr
20 25 30

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

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

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

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

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

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

<210> 25

<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胺基酸序列

<400> 25

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 Tyr Phe Asp Ile Tyr
20 25 30

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

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

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

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

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

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

<210> 26
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胺基酸序列

<400> 26

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 Thr Phe Asp Ile Asn
20 25 30

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

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

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

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

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

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

<210> 27
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胺基酸序列

<400> 27

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 Ala Phe Asp Ile Tyr
20 25 30

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

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

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

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

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

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

<210> 28
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胺基酸序列

<400> 28

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 Thr Phe Asp Ile Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Ala Arg Arg Gly Gln Tyr Arg Asp Ile Ala Gly Gly Thr Asp Tyr Trp
100 105 110

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

<210> 29
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胺基酸序列

<400> 29

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 Asp Ile Tyr
20 25 30

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

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

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

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

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

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

<210> 30
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胺基酸序列

<400> 30

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 Arg Phe Asp Ile Tyr
20 25 30

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

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

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

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

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

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

<210> 31
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胺基酸序列

<400> 31

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 Thr Phe Asp Ile Asn
20 25 30

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

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

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

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

Ala Arg Arg Gly Gln Tyr Arg Tyr Ile Ala Gly Ala Thr Asp Tyr Trp
100 105 110

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

<210> 32
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胺基酸序列

<400> 32

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 Thr Phe Asp Ile Thr
20 25 30

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

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

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

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

Ala Arg Arg Gly Gln Tyr Arg Asp Ile Ala Gly Ala Thr Asp Tyr Trp
100 105 110

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

<210> 33
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胺基酸序列

<400> 33

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 Asp Ile Tyr

20 25 30

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

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

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

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

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

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

<210> 34
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胺基酸序列

<400> 34

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 Thr Phe Asp Ile Tyr
20 25 30

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

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

50 55 60

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

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

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

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

<210> 35
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胺基酸序列

<400> 35

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 Tyr Phe Asp Ile Tyr
20 25 30

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

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

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

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

85 90 95

Ala Arg Arg Gly Gln Tyr Arg His Ile Ala Gly Ala Thr Asp Tyr Trp
100 105 110

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

<210> 36
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胺基酸序列

<400> 36

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 Arg Phe Asp Ile Tyr
20 25 30

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

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

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

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

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

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 37
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胺基酸序列

<400> 37

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 Thr Phe Asp Ile Asn
20 25 30

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

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

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

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

Ala Arg Arg Gly Gln Tyr Arg Glu Ile Gln Gly Ala Asn Asp Tyr Trp
100 105 110

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

<210> 38
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胺基酸序列

<400> 38

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

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

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

Gly Arg Ile Lys Thr Thr Ile Ser Gly Gly Ala Thr Gln Phe Ala Ala
50 55 60

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

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

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

Thr Val Ser Ser
115

<210> 39
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胺基酸序列

<400> 39

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

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

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

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

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

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

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

Thr Val Ser Ser
115

<210> 40
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胺基酸序列

<400> 40

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

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

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

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

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

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

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

Thr Val Ser Ser
115

<210> 41
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胺基酸序列

<400> 41

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

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

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

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

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

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

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

Thr Val Ser Ser
115

<210> 42
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胺基酸序列

<400> 42

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

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

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

Gly Arg Ile Lys Thr Thr Ile Ser Gly Gly Ala Thr Asp Phe Ala Ala
50 55 60

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

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

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

Thr Val Ser Ser
115

<210> 43
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胺基酸序列

<400> 43

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

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

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

Gly Arg Ile Lys Thr Thr Ile Ser Gly Gly Ala Thr Gln Phe Ala Ala
50 55 60

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

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

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

Thr Val Ser Ser
115

<210> 44
<211> 116
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 胺基酸序列

<400> 44

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

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

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

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

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

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

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

Thr Val Ser Ser
115

<210> 45
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胺基酸序列

<400> 45

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

1 5 10 15

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

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

Gly Arg Ile Lys Thr Thr Tyr Ser Gly Gly Ala Thr Glu Phe Ala Ala
50 55 60

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

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

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

Thr Val Ser Ser
115

<210> 46
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胺基酸序列

<400> 46

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

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

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

35 40 45

Gly Arg Ile Lys Thr Thr Ile Ser Gly Gly Ala Thr Asp Phe Ala Ala
50 55 60

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

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

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

Thr Val Ser Ser
115

<210> 47
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胺基酸序列

<400> 47

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

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

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

Gly Arg Ile Lys Thr Thr Ile Ser Gly Ala Ala Thr Asp Phe Ala Ala
50 55 60

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

65 70 75 80

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

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

Thr Val Ser Ser
115

<210> 48
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胺基酸序列

<400> 48

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

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

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

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

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

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

Tyr Cys Thr Leu Asp Leu Arg Lys Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 49
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胺基酸序列

<400> 49

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

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

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

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

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

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

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

Thr Val Ser Ser
115

<210> 50

<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胺基酸序列

<400> 50

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

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

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

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

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

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

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

Thr Val Ser Ser
115

<210> 51
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胺基酸序列

<400> 51

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

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

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

Gly Arg Ile Lys Thr Thr Tyr Ser Gly Gly Ala Thr Glu Phe Ala Ala
50 55 60

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

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

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

Thr Val Ser Ser
115

<210> 52
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胺基酸序列

<400> 52

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

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

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

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

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

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

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

Thr Val Ser Ser
115

<210> 53
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胺基酸序列

<400> 53

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

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

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

Gly Arg Ile Lys Thr Thr Ile Ser Gly Gly Ala Thr Glu Phe Ala Ala
50 55 60

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

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

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

Thr Val Ser Ser
115

<210> 54
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胺基酸序列

<400> 54

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

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

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

Gly Arg Ile Lys Thr Thr Phe Ser Gly Gly Ala Thr Asp Phe Ala Ala
50 55 60

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

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

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

Thr Val Ser Ser
115

<210> 55
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胺基酸序列

<400> 55

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

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

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

Gly Arg Ile Lys Thr Thr Ile Ser Gly Gly Ala Thr Asp Phe Ala Ala
50 55 60

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

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

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

Thr Val Ser Ser
115

<210> 56
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胺基酸序列

<400> 56

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

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

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

Gly Arg Ile Lys Thr Thr Ile Ser Gly Gly Lys Thr Glu Phe Ala Ala
50 55 60

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

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

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

Thr Val Ser Ser
115

<210> 57
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胺基酸序列

<400> 57

Gln 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 Val Ser Gly Phe Ala Phe Arg Arg Tyr
20 25 30

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

Ser Ala Ile Ser Ala Ser Gly Asp Arg Thr His Asn Thr Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Ser 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 Phe Cys
85 90 95

Ala Lys Gly Ile Ala Lys Arg Gly Lys Asn Tyr Phe Asp Pro Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 58
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胺基酸序列

<400> 58

Gln 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 Val Ser Gly Phe Gln Phe Arg Arg Tyr

20 25 30

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

Ser Ala Ile Ser Ala Ser Gly Asp Arg Thr His Asn Thr Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Ser 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 Phe Cys
85 90 95

Ala Lys Gly Ile Ala Lys Ser Gly Lys Asn Tyr Phe Asp Pro Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 59
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胺基酸序列

<400> 59

Gln 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 Val Ser Gly Phe Thr Phe Arg Arg Tyr
20 25 30

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

Ser Ala Ile Ser Ala Ser Gly Asp Arg Thr His Asn Thr Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Ser 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 Phe Cys
85 90 95

Ala Lys Gly Ile Ala Lys Ser Gly Lys Asn Tyr Phe Asp Pro Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 60
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胺基酸序列

<400> 60

Gln 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 Val Ser Gly Phe Lys Phe Arg Arg Tyr
20 25 30

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

Ser Ser Ile Ser Ala Ser Gly Asp Arg Thr His Asn Thr Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Ser 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 Phe Cys

85 90 95

Ala Lys Gly Leu Ala Ala Ser Gly Lys Asn Tyr Phe Asp Pro Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 61
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胺基酸序列

<400> 61

Gln 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 Val Ser Gly Phe Arg Phe Arg Arg Tyr
20 25 30

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

Ser Ala Ile Ser Ala Ser Gly Asp Arg Thr His Asn Thr Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Ser 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 Phe Cys
85 90 95

Ala Lys Gly Ile Tyr Ala Ser Gly Lys His Tyr Phe Asp Pro Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 62
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胺基酸序列

<400> 62

Gln 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 Val Ser Gly Phe Thr Phe Arg Arg Tyr
20 25 30

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

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

Lys Gly Arg Phe Ser 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 Phe Cys
85 90 95

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

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 63
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胺基酸序列

<400> 63

Gln 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 Val Ser Gly Phe Ala Phe Arg Arg Tyr
20 25 30

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

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

Lys Gly Arg Phe Ser 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 Phe Cys
85 90 95

Ala Lys Gly Ile Ala Ala Ser Gly Lys Asn Tyr Phe Asp Pro Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 64
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胺基酸序列

<400> 64

Gln 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 Val Ser Gly Phe Thr Phe Arg Arg Tyr
20 25 30

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

Ser Ala Ile Ser Ala Ser Gly Asp Arg Thr His Asn Thr Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Ser 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 Phe Cys
85 90 95

Ala Lys Gly Ile Phe Ala Ser Gly Lys His Tyr Phe Asp Pro Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 65
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胺基酸序列

<400> 65

Gln 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 Val Ser Gly Phe Thr Phe Gly Arg Tyr
20 25 30

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

Ser Ala Ile Ser Ala Ser Gly Asp Arg His His Asn Thr Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Ser 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 Phe Cys
85 90 95

Ala Lys Gly Ile Ala Lys Ser Gly Lys Asn Tyr Phe Asp Pro Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 66
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胺基酸序列

<400> 66

Gln 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 Val Ser Gly Phe Gln Phe Arg Arg Tyr
20 25 30

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

Ser Asp Ile Ser Ala Ser Gly Asp Arg Thr His Asn Thr Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Ser 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 Phe Cys
85 90 95

Ala Lys Gly Ile Ala Arg Ser Gly Lys Asn Tyr Phe Asp Pro Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 67
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胺基酸序列

<400> 67

Gln 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 Val Ser Gly Phe Thr Phe Arg Arg Tyr
20 25 30

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

Ser Ala Ile Ser Ala Ser Gly Asp Arg Thr Leu Asn Thr Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Ser 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 Phe Cys
85 90 95

Ala Lys Gly Thr Ala Ala Arg Gly Lys Asn Tyr Phe Asp Pro Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 68
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胺基酸序列

<400> 68

Gln 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 Val Ser Gly Phe Ala Phe Arg Arg Tyr
20 25 30

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

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

Lys Gly Arg Phe Ser 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 Phe Cys
85 90 95

Ala Lys Gly Thr Ala Ala Ser Gly Lys Asn Phe Phe Asp Pro Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 69
<211> 121
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 胺基酸序列

<400> 69

Gln 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 Val Ser Gly Phe Thr Phe Arg Arg Tyr
20 25 30

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

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

Lys Gly Arg Phe Ser 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 Phe Cys
85 90 95

Ala Lys Gly Thr Ala Ala Ser Gly Lys Asn Phe Phe Asp Pro Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 70
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胺基酸序列

<400> 70

Gln 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 Val Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr
20 25 30

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

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

Lys Gly Arg Phe Ser 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 Phe Cys
85 90 95

Ala Lys Gly Thr Ala Ala Ala Gly Lys Asn Tyr Phe Asp Pro Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 71
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胺基酸序列

<400> 71

Gln 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 Val Ser Gly Phe Gln Phe Arg Arg Tyr
20 25 30

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

35 40 45

Ser Ala Ile Ser Ala His Gly Asp Arg Thr His Asn Thr Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Ser 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 Phe Cys
85 90 95

Ala Lys Gly Thr Ala Ala Ser Gly Lys Asn Tyr Phe Asp Pro Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 72
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胺基酸序列

<400> 72

Gln 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 Val Ser Gly Phe Thr Ile Arg Arg Tyr
20 25 30

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

Ser Tyr Ile Ser Ala Ser Gly Asp Arg Thr His Asn Thr Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Ser 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 Phe Cys
85 90 95

Ala Lys Gly Thr Ala Asn Ser Gly Lys Asn Tyr Phe Asp Pro Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 73
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胺基酸序列

<400> 73

Gln 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 Val Ser Gly Phe Thr Phe Arg Arg Tyr
20 25 30

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

Ser Ala Ile Ser Ala Ser Gly Asp Arg Thr His Asn Thr Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Ser 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 Phe Cys
85 90 95

Ala Lys Gly Thr Ala Ala Arg Gly Lys Asn Tyr Phe Asp Pro Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 74
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胺基酸序列

<400> 74

Gln 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 Val Ser Gly Phe Thr Phe Glu Arg Tyr
20 25 30

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

Ser Ala Ile Ser Ala Ser Gly Asp Arg Thr Gln Asn Thr Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Ser 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 Phe Cys
85 90 95

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

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 75

<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胺基酸序列

<400> 75

Gln 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 Val Ser Gly Phe Glu Phe Arg Arg Tyr
20 25 30

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

Ser Ala Ile Ser Ala Gly Gly Asp Arg Thr Ala Asn Thr Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Ser 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 Phe Cys
85 90 95

Ala Lys Gly Thr Ala Ala Arg Gly Lys Asn Tyr Phe Asp Pro Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 76
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胺基酸序列

<400> 76

Gln 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 Val Ser Gly Phe Ala Phe Arg Arg Tyr
20 25 30

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

Ser Ala Ile Ser Ala Ser Gly Asp Arg Thr Gln Asn Thr Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Ser 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 Phe Cys
85 90 95

Ala Lys Gly Thr Ala Ala Ser Gly Lys Asn Tyr Phe Asp Pro Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 77
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胺基酸序列

<400> 77

Gln 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 Val Ser Gly Phe Ser Phe Arg Arg Tyr
20 25 30

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

Ser Ala Ile Ser Ala Ser Gly Asp Arg Thr Leu Asn Thr Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Ser 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 Phe Cys
85 90 95

Ala Lys Gly Thr Ala Ala Arg Gly Lys Asn Tyr Phe Asp Pro Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 78
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胺基酸序列

<400> 78

Gln 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 Val Ser Gly Phe Glu Phe Arg Arg Tyr
20 25 30

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

Ser Ala Ile Ser Ala Ser Gly Asp Arg Thr Asp Asn Thr Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Ser 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 Phe Cys
85 90 95

Ala Lys Gly Ile Ala Arg Ser Gly Lys Asn Phe Phe Asp Pro Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 79
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胺基酸序列

<400> 79

Gln 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 Val Ser Gly Phe Asn Phe Arg Arg Tyr
20 25 30

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

Ser Ala Ile Ser Ala Ser Gly Asp Arg Thr His Asn Thr Asp Ser Val
50 55 60

Thr Gly Arg Phe Ser 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 Phe Cys
85 90 95

Ala Lys Gly Leu Ala Ala Ser Gly Lys Asn Tyr Phe Asp Pro Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 80
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胺基酸序列

<400> 80

Gln 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 Val Ser Gly Phe Ala Phe Arg Arg Tyr
20 25 30

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

Ser Ala Ile Ser Ala His Gly Asp Arg Thr His Asn Thr Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Ser 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 Phe Cys
85 90 95

Ala Lys Gly Thr Ala Ala Ser Gly Lys Asn Tyr Phe Asp Pro Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 81
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胺基酸序列

<400> 81

Gln 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 Val Ser Gly Phe Thr Phe Arg Arg Tyr
20 25 30

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

Ser Ala Ile Ser Ala Ser Gly Asp Arg Thr His Asn Thr Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Ser 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 Phe Cys
85 90 95

Ala Lys Gly Leu Ala Ala Ser Gly Lys Asn Phe Phe Asp Pro Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 82
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胺基酸序列

<400> 82

Gln 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 Val Ser Gly Phe Ala Phe Arg Arg Tyr
20 25 30

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

Ser Ser Ile Ser Ala Ser Gly Asp Arg Thr His Asn Thr Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Ser 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 Phe Cys
85 90 95

Ala Lys Gly Leu Ala Ser Ser Gly Lys Asn Tyr Phe Asp Pro Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 83
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胺基酸序列

<400> 83

Gln 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 Val Ser Gly Phe Gln Phe Arg Arg Tyr

20 25 30

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

Ser Ser Ile Ser Ala Ser Gly Asp Arg Thr His Asn Thr Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Ser 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 Phe Cys
85 90 95

Ala Lys Gly Leu Ala Ala Ser Gly Lys Asn Tyr Phe Asp Pro Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 84
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胺基酸序列

<400> 84

Gln 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 Val Ser Gly Phe Gln Phe Arg Arg Tyr
20 25 30

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

Ser Ala Ile Ser Ala Ser Gly Asp Arg Tyr His Asn Thr Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Ser 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 Phe Cys
85 90 95

Ala Lys Gly Thr Ala Ala Ser Gly Lys Asn Tyr Phe Asp Pro Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 85
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胺基酸序列

<400> 85

Gln 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 Val Ser Gly Phe Lys Phe Arg Arg Tyr
20 25 30

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

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

Lys Gly Arg Phe Ser 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 Phe Cys

85 90 95

Ala Lys Gly Ile Ala Lys Ser Gly Lys Asn Tyr Phe Asp Pro Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 86
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胺基酸序列

<400> 86

Gln 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 Val Ser Gly Phe Ala Phe Arg Arg Tyr
20 25 30

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

Ser Ala Ile Ser Ala Ser Gly Asp Arg Thr Arg Asn Thr Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Ser 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 Phe Cys
85 90 95

Ala Lys Gly Ile Ala Thr Ser Gly Lys Asn Tyr Phe Asp Pro Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 87
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胺基酸序列

<400> 87

Gln 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 Val Ser Gly Phe Thr Phe Lys Arg Tyr
20 25 30

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

Ser Ala Ile Ser Ala Ser Gly Asp Arg Ser His Asn Thr Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Ser 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 Phe Cys
85 90 95

Ala Lys Gly Leu Ala Ala Arg Gly Lys Asn Tyr Phe Asp Pro Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 88
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胺基酸序列

<400> 88

Gln 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 Val Ser Gly Phe Asn Phe Arg Arg Tyr
20 25 30

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

Ser Ala Ile Ser Ala Ser Gly Asp Arg Thr His Asn Thr Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Ser 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 Phe Cys
85 90 95

Ala Lys Gly Thr Ala Ala Arg Gly Lys Asn Tyr Phe Asp Pro Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 89
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胺基酸序列

<400> 89

Gln 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 Val Ser Gly Phe Thr Phe Arg Arg Tyr
20 25 30

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

Ser Ala Ile Ser Ala Ser Gly Asp Arg Thr His Asn Thr Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Ser 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 Phe Cys
85 90 95

Ala Lys Gly Ile Ala Ala Ser Gly Lys Asn Phe Phe Asp Pro Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 90
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胺基酸序列

<400> 90

Gln 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 Val Ser Gly Phe Thr Phe Arg Arg Tyr
20 25 30

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

Ser Ala Ile Ser Ala Ser Gly Asp Arg Thr His Asn Thr Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Ser 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 Phe Cys
85 90 95

Ala Lys Gly Ile Ala Ala Arg Gly Lys Asn Tyr Phe Asp Pro Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 91
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胺基酸序列

<400> 91

Gln 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 Val Ser Gly Phe Arg Phe Arg Arg Tyr
20 25 30

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

Ser Ala Ile Ser Ala Ser Gly Asp Arg Thr His Asn Thr Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Ser 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 Phe Cys
85 90 95

Ala Lys Gly Ile Ala Ala Arg Gly Lys Asn Phe Phe Asp Pro Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 92
<211> 127
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胺基酸序列

<400> 92

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Asp Tyr Ile Phe Thr Lys Tyr
20 25 30

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

Gly Trp Met Ser Ala Asn Thr Gly Asn Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Ser Ser Leu Phe Lys Thr Glu Thr Ala Pro Tyr Tyr His Phe
100 105 110

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

<210> 93
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胺基酸序列

<400> 93

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

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

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

Gly Arg Val Lys Thr Thr Val Ser Gly Gly Thr Thr Asp Tyr Ala Ala
50 55 60

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

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Ile Tyr
85 90 95

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

Thr Val Ser Ser
115

<210> 94
<211> 121
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 胺基酸序列

<400> 94

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 Thr Phe Ser Arg Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Ala Lys Gly Ile Ala Ala Thr Gly Lys Asn Tyr Phe Asp Pro Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 95
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胺基酸序列

<400> 95

Gln 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 Thr Phe Ser Arg Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Val Lys Gly Ile Ala Ala Ala Gly Lys Asn Trp Phe Gly Pro Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 96
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胺基酸序列

<400> 96

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

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

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

35 40 45

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

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

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

Ala Lys Gly Ile Ala Ala Ser Gly Lys Asn Tyr Phe Asp Pro Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 97
<211> 125
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胺基酸序列

<400> 97

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

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

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

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

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

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

<210> 98
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胺基酸序列

<400> 98

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

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

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

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

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

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

Cys Ala Arg Ser Phe Arg Gly Gly Tyr Thr Ala Phe Asp Val Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 99
<211> 95
<212> PRT
<213> 智人

<400> 99

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

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

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

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln 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 Ser Tyr Ser Thr Pro
85 90 95

<210> 100
<211> 108
<212> PRT
<213> 智人

<400> 100

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr

20 25 30

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

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln 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 Ser Tyr Ser Thr Pro Pro
85 90 95

Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 101
<211> 567
<212> PRT
<213> 智人

<400> 101

Met Gly Arg Gly Leu Leu Arg Gly Leu Trp Pro Leu His Ile Val Leu
1 5 10 15

Trp Thr Arg Ile Ala Ser Thr Ile Pro Pro His Val Gln Lys Ser Val
20 25 30

Asn Asn Asp Met Ile Val Thr Asp Asn Asn Gly Ala Val Lys Phe Pro
35 40 45

Gln Leu Cys Lys Phe Cys Asp Val Arg Phe Ser Thr Cys Asp Asn Gln
50 55 60

Lys Ser Cys Met Ser Asn Cys Ser Ile Thr Ser Ile Cys Glu Lys Pro
65 70 75 80

Gln Glu Val Cys Val Ala Val Trp Arg Lys Asn Asp Glu Asn Ile Thr
85 90 95

Leu Glu Thr Val Cys His Asp Pro Lys Leu Pro Tyr His Asp Phe Ile
100 105 110

Leu Glu Asp Ala Ala Ser Pro Lys Cys Ile Met Lys Glu Lys Lys Lys
115 120 125

Pro Gly Glu Thr Phe Phe Met Cys Ser Cys Ser Ser Asp Glu Cys Asn
130 135 140

Asp Asn Ile Ile Phe Ser Glu Glu Tyr Asn Thr Ser Asn Pro Asp Leu
145 150 155 160

Leu Leu Val Ile Phe Gln Val Thr Gly Ile Ser Leu Leu Pro Pro Leu
165 170 175

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

Arg Gln Gln Lys Leu Ser Ser Thr Trp Glu Thr Gly Lys Thr Arg Lys
195 200 205

Leu Met Glu Phe Ser Glu His Cys Ala Ile Ile Leu Glu Asp Asp Arg
210 215 220

Ser Asp Ile Ser Ser Thr Cys Ala Asn Asn Ile Asn His Asn Thr Glu
225 230 235 240

Leu Leu Pro Ile Glu Leu Asp Thr Leu Val Gly Lys Gly Arg Phe Ala
245 250 255

Glu Val Tyr Lys Ala Lys Leu Lys Gln Asn Thr Ser Glu Gln Phe Glu
260 265 270

Thr Val Ala Val Lys Ile Phe Pro Tyr Glu Glu Tyr Ala Ser Trp Lys
275 280 285

Thr Glu Lys Asp Ile Phe Ser Asp Ile Asn Leu Lys His Glu Asn Ile
290 295 300

Leu Gln Phe Leu Thr Ala Glu Glu Arg Lys Thr Glu Leu Gly Lys Gln
305 310 315 320

Tyr Trp Leu Ile Thr Ala Phe His Ala Lys Gly Asn Leu Gln Glu Tyr
325 330 335

Leu Thr Arg His Val Ile Ser Trp Glu Asp Leu Arg Lys Leu Gly Ser
340 345 350

Ser Leu Ala Arg Gly Ile Ala His Leu His Ser Asp His Thr Pro Cys
355 360 365

Gly Arg Pro Lys Met Pro Ile Val His Arg Asp Leu Lys Ser Ser Asn
370 375 380

Ile Leu Val Lys Asn Asp Leu Thr Cys Cys Leu Cys Asp Phe Gly Leu
385 390 395 400

Ser Leu Arg Leu Asp Pro Thr Leu Ser Val Asp Asp Leu Ala Asn Ser
405 410 415

Gly Gln Val Gly Thr Ala Arg Tyr Met Ala Pro Glu Val Leu Glu Ser
420 425 430

Arg Met Asn Leu Glu Asn Val Glu Ser Phe Lys Gln Thr Asp Val Tyr
435 440 445

Ser Met Ala Leu Val Leu Trp Glu Met Thr Ser Arg Cys Asn Ala Val
450 455 460

Gly Glu Val Lys Asp Tyr Glu Pro Pro Phe Gly Ser Lys Val Arg Glu
465 470 475 480

His Pro Cys Val Glu Ser Met Lys Asp Asn Val Leu Arg Asp Arg Gly
485 490 495

Arg Pro Glu Ile Pro Ser Phe Trp Leu Asn His Gln Gly Ile Gln Met
500 505 510

Val Cys Glu Thr Leu Thr Glu Cys Trp Asp His Asp Pro Glu Ala Arg
515 520 525

Leu Thr Ala Gln Cys Val Ala Glu Arg Phe Ser Glu Leu Glu His Leu
530 535 540

Asp Arg Leu Ser Gly Arg Ser Cys Ser Glu Glu Lys Ile Pro Glu Asp
545 550 555 560

Gly Ser Leu Asn Thr Thr Lys
565

<210> 102
<211> 144
<212> PRT
<213> 智人

<400> 102

Thr Ile Pro Pro His Val Gln Lys Ser Val Asn Asn Asp Met Ile Val
1 5 10 15

Thr Asp Asn Asn Gly Ala Val Lys Phe Pro Gln Leu Cys Lys Phe Cys
20 25 30

Asp Val Arg Phe Ser Thr Cys Asp Asn Gln Lys Ser Cys Met Ser Asn
35 40 45

Cys Ser Ile Thr Ser Ile Cys Glu Lys Pro Gln Glu Val Cys Val Ala
50 55 60

Val Trp Arg Lys Asn Asp Glu Asn Ile Thr Leu Glu Thr Val Cys His
65 70 75 80

Asp Pro Lys Leu Pro Tyr His Asp Phe Ile Leu Glu Asp Ala Ala Ser
85 90 95

Pro Lys Cys Ile Met Lys Glu Lys Lys Lys Pro Gly Glu Thr Phe Phe
100 105 110

Met Cys Ser Cys Ser Ser Asp Glu Cys Asn Asp Asn Ile Ile Phe Ser
115 120 125

Glu Glu Tyr Asn Thr Ser Asn Pro Asp Leu Leu Leu Val Ile Phe Gln
130 135 140

<210> 103
<211> 592
<212> PRT
<213> 智人

<400> 103

Met Gly Arg Gly Leu Leu Arg Gly Leu Trp Pro Leu His Ile Val Leu
1 5 10 15

Trp Thr Arg Ile Ala Ser Thr Ile Pro Pro His Val Gln Lys Ser Asp
20 25 30

Val Glu Met Glu Ala Gln Lys Asp Glu Ile Ile Cys Pro Ser Cys Asn
35 40 45

Arg Thr Ala His Pro Leu Arg His Ile Asn Asn Asp Met Ile Val Thr
50 55 60

Asp Asn Asn Gly Ala Val Lys Phe Pro Gln Leu Cys Lys Phe Cys Asp
65 70 75 80

Val Arg Phe Ser Thr Cys Asp Asn Gln Lys Ser Cys Met Ser Asn Cys
85 90 95

Ser Ile Thr Ser Ile Cys Glu Lys Pro Gln Glu Val Cys Val Ala Val
100 105 110

Trp Arg Lys Asn Asp Glu Asn Ile Thr Leu Glu Thr Val Cys His Asp
115 120 125

Pro Lys Leu Pro Tyr His Asp Phe Ile Leu Glu Asp Ala Ala Ser Pro
130 135 140

Lys Cys Ile Met Lys Glu Lys Lys Lys Pro Gly Glu Thr Phe Phe Met
145 150 155 160

Cys Ser Cys Ser Ser Asp Glu Cys Asn Asp Asn Ile Ile Phe Ser Glu
165 170 175

Glu Tyr Asn Thr Ser Asn Pro Asp Leu Leu Leu Val Ile Phe Gln Val
180 185 190

Thr Gly Ile Ser Leu Leu Pro Pro Leu Gly Val Ala Ile Ser Val Ile
195 200 205

Ile Ile Phe Tyr Cys Tyr Arg Val Asn Arg Gln Gln Lys Leu Ser Ser
210 215 220

Thr Trp Glu Thr Gly Lys Thr Arg Lys Leu Met Glu Phe Ser Glu His
225 230 235 240

Cys Ala Ile Ile Leu Glu Asp Asp Arg Ser Asp Ile Ser Ser Thr Cys
245 250 255

Ala Asn Asn Ile Asn His Asn Thr Glu Leu Leu Pro Ile Glu Leu Asp
260 265 270

Thr Leu Val Gly Lys Gly Arg Phe Ala Glu Val Tyr Lys Ala Lys Leu
275 280 285

Lys Gln Asn Thr Ser Glu Gln Phe Glu Thr Val Ala Val Lys Ile Phe
290 295 300

Pro Tyr Glu Glu Tyr Ala Ser Trp Lys Thr Glu Lys Asp Ile Phe Ser
305 310 315 320

Asp Ile Asn Leu Lys His Glu Asn Ile Leu Gln Phe Leu Thr Ala Glu
325 330 335

Glu Arg Lys Thr Glu Leu Gly Lys Gln Tyr Trp Leu Ile Thr Ala Phe
340 345 350

His Ala Lys Gly Asn Leu Gln Glu Tyr Leu Thr Arg His Val Ile Ser
355 360 365

Trp Glu Asp Leu Arg Lys Leu Gly Ser Ser Leu Ala Arg Gly Ile Ala
370 375 380

His Leu His Ser Asp His Thr Pro Cys Gly Arg Pro Lys Met Pro Ile
385 390 395 400

Val His Arg Asp Leu Lys Ser Ser Asn Ile Leu Val Lys Asn Asp Leu
405 410 415

Thr Cys Cys Leu Cys Asp Phe Gly Leu Ser Leu Arg Leu Asp Pro Thr
420 425 430

Leu Ser Val Asp Asp Leu Ala Asn Ser Gly Gln Val Gly Thr Ala Arg
435 440 445

Tyr Met Ala Pro Glu Val Leu Glu Ser Arg Met Asn Leu Glu Asn Val
450 455 460

Glu Ser Phe Lys Gln Thr Asp Val Tyr Ser Met Ala Leu Val Leu Trp
465 470 475 480

Glu Met Thr Ser Arg Cys Asn Ala Val Gly Glu Val Lys Asp Tyr Glu
485 490 495

Pro Pro Phe Gly Ser Lys Val Arg Glu His Pro Cys Val Glu Ser Met
500 505 510

Lys Asp Asn Val Leu Arg Asp Arg Gly Arg Pro Glu Ile Pro Ser Phe
515 520 525

Trp Leu Asn His Gln Gly Ile Gln Met Val Cys Glu Thr Leu Thr Glu
530 535 540

Cys Trp Asp His Asp Pro Glu Ala Arg Leu Thr Ala Gln Cys Val Ala
545 550 555 560

Glu Arg Phe Ser Glu Leu Glu His Leu Asp Arg Leu Ser Gly Arg Ser
565 570 575

Cys Ser Glu Glu Lys Ile Pro Glu Asp Gly Ser Leu Asn Thr Thr Lys
580 585 590

<210> 104
<211> 169
<212> PRT
<213> 智人

<400> 104

Thr Ile Pro Pro His Val Gln Lys Ser Asp Val Glu Met Glu Ala Gln
1 5 10 15

Lys Asp Glu Ile Ile Cys Pro Ser Cys Asn Arg Thr Ala His Pro Leu
20 25 30

Arg His Ile Asn Asn Asp Met Ile Val Thr Asp Asn Asn Gly Ala Val
35 40 45

Lys Phe Pro Gln Leu Cys Lys Phe Cys Asp Val Arg Phe Ser Thr Cys
50 55 60

Asp Asn Gln Lys Ser Cys Met Ser Asn Cys Ser Ile Thr Ser Ile Cys
65 70 75 80

Glu Lys Pro Gln Glu Val Cys Val Ala Val Trp Arg Lys Asn Asp Glu

85 90 95

Asn Ile Thr Leu Glu Thr Val Cys His Asp Pro Lys Leu Pro Tyr His
100 105 110

Asp Phe Ile Leu Glu Asp Ala Ala Ser Pro Lys Cys Ile Met Lys Glu
115 120 125

Lys Lys Lys Pro Gly Glu Thr Phe Phe Met Cys Ser Cys Ser Ser Asp
130 135 140

Glu Cys Asn Asp Asn Ile Ile Phe Ser Glu Glu Tyr Asn Thr Ser Asn
145 150 155 160

Pro Asp Leu Leu Leu Val Ile Phe Gln
165

<210> 105
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胺基酸序列

<400> 105

Asn Ala Trp Met Ser
1 5

<210> 106
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胺基酸序列

<400> 106

Arg Ile Lys Thr Thr Ile Ser Gly Gly Ala Thr Gln Phe Ala Ala Pro
1 5 10 15

Val Lys Gly

<210> 107
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胺基酸序列

<400> 107

Asp Leu Arg Asp Tyr
1 5

<210> 108
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胺基酸序列

<400> 108

Arg Tyr Ala Met Ser
1 5

<210> 109
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胺基酸序列

<400> 109

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

Gly

<210> 110
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胺基酸序列

<400> 110

Gly Thr Ala Ala Arg Gly Lys Asn Tyr Phe Asp Pro
1 5 10

<210> 111
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胺基酸序列

<400> 111

Arg Tyr Ala Met Ser
1 5

<210> 112
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胺基酸序列

<400> 112

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

Gly

<210> 113
<211> 12
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 胺基酸序列

<400> 113

Gly Thr Ala Ala Ala Gly Lys Asn Tyr Phe Asp Pro
1 5 10

<210> 114
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胺基酸序列

<400> 114

Arg Tyr Ala Met Ser
1 5

<210> 115
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胺基酸序列

<400> 115

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

Gly

<210> 116
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胺基酸序列

<400> 116

Gly Thr Ala Ala Ser Gly Lys Asn Tyr Phe Asp Pro
1 5 10

<210> 117
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胺基酸序列

<400> 117

Arg Tyr Ala Met Ser
1 5

<210> 118
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胺基酸序列

<400> 118

Ala Ile Ser Ala Ser Gly Asp Arg Thr His Asn Thr Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 119
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胺基酸序列

<400> 119

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

1 5 10

<210> 120
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胺基酸序列

<400> 120

Asn Tyr Trp Met Ser
1 5

<210> 121
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胺基酸序列

<400> 121

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

Val Lys Gly

<210> 122
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胺基酸序列

<400> 122

Asp Leu Arg Asp Tyr
1 5

<210> 123

<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胺基酸序列

<400> 123

Arg Tyr Ala Met Ser
1 5

<210> 124
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胺基酸序列

<400> 124

Ser Ile Ser Ala Ser Gly Asp Arg Thr His Asn Thr Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 125
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胺基酸序列

<400> 125

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

<210> 126
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胺基酸序列

<400> 126

Arg Tyr Ala Met Ser
1 5

<210> 127
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胺基酸序列

<400> 127

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

Gly

<210> 128
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胺基酸序列

<400> 128

Gly Ile Ala Arg Ser Gly Lys Asn Phe Phe Asp Pro
1 5 10

<210> 129
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胺基酸序列

<400> 129

Arg Ala Trp Met Ser
1 5

<210> 130
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胺基酸序列

<400> 130

Arg Ile Lys Thr Thr Ile Ser Gly Ala Ala Thr Asp Phe Ala Ala Pro
1 5 10 15

Val Lys Gly

<210> 131
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胺基酸序列

<400> 131

Asp Leu Arg Asp Tyr
1 5

<210> 132
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胺基酸序列

<400> 132

Arg Tyr Ala Met Ser
1 5

<210> 133
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胺基酸序列

<400> 133

Ala Ile Ser Ala Ser Gly Asp Arg Thr Leu Asn Thr Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 134
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胺基酸序列

<400> 134

Gly Thr Ala Ala Arg Gly Lys Asn Tyr Phe Asp Pro
1 5 10

<210> 135
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 輕鏈可變區

<400> 135

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Arg Ser Tyr
20 25 30

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

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

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

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

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

<210> 136
<211> 125
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 重鏈可變區

<400> 136

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

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

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

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

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

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

【發明申請專利範圍】

【請求項1】一種特異性結合至人類TGF-βRII之胞外域的抗體或其抗體片段，其中該抗體或抗體片段包含選自下列之重鏈可變區(VH)中之任一者：

(A)具有下列之VH

(a)包含SEQ ID No. 1中所示之胺基酸序列的VH-CDR1、

(b)包含SEQ ID No. 2中所示之胺基酸序列的VH-CDR2、及

(c)包含SEQ ID No. 3中所示之胺基酸序列的VH-CDR3；

(B)具有下列之VH

(a)包含SEQ ID No. 4中所示之胺基酸序列的VH-CDR1、

(b)包含SEQ ID No. 5中所示之胺基酸序列的VH-CDR2、及

(c)包含SEQ ID No. 6中所示之胺基酸序列的VH-CDR3；

(C)具有下列之VH

(a)包含SEQ ID No. 7中所示之胺基酸序列的VH-CDR1、

(b)包含SEQ ID No. 8中所示之胺基酸序列的VH-

CDR2、及

(c)包含SEQ ID No. 9中所示之胺基酸序列的VH-CDR3，

其中一至五個胺基酸殘基在任何一或多個選自VH-CDR1、VH-CDR2、及VH-CDR3之CDR中可經其保守性胺基酸取代。

【請求項2】如請求項1之抗體或其抗體片段，其中該VH之FR1、FR2、FR3、及FR4區對應於由生殖系V基因IGHV3-15及IGHV3-23編碼之胺基酸序列，該等基因可包含體細胞突變。

【請求項3】如請求項1或2之抗體或其抗體片段，其中該抗體包含選自下列之VH胺基酸序列：

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDIYAMTWVRQAPGKGLEWVSVISGSGGTTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARRGQYRDIVGATDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 10)；

QVQLVESGGGLVEPGGSLRLSCAASGFTFSNAWMSWVRQAPGKGLEWVGRIKTTISGGATDFAAPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCTLDLRDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 11)；

QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFTFRRYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISASGDRTHNTDSVKGRFSISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYFCAKGIAASGKNYFDPWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 12)，

或與其具有至少80%同一性之VH胺基酸序列。

【請求項4】如請求項1至3中任一項之抗體或其抗體片段，其中該抗體包含選自SEQ ID NO: 22-24、26-28、32、39、40、42、43、48、51-53、56、61、63、65、67、70、72、74、76、79、81、83、87、93中任一者之VH胺基酸序列、或與其具有至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、或99%同一性之VH胺基酸序列。

【請求項5】如請求項1至4中任一項之抗體或其抗體片段，其中該抗體或抗體片段進一步包含：

具有下列之輕鏈可變區(VL)

(a)包含SEQ ID No. 19中所示之胺基酸序列的VL-CDR1、

(b)包含SEQ ID No. 20中所示之胺基酸序列的VL-CDR2、及

(c)包含SEQ ID No. 21中所示之胺基酸序列的VL-CDR3，

其中一至五個胺基酸殘基在任何一或多個選自VL-CDR1、VL-CDR2、及VL-CDR3之CDR中可經其保守性胺基酸取代。

【請求項6】如請求項1至5中任一項之抗體或其抗體片段，其中該抗體包含VL胺基酸序列：

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPPTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 16)、或與其具有至少80%

同一性之VL胺基酸序列。

【請求項7】如請求項1至6中任一項之抗體或其抗體片段，其中該抗體包含SEQ ID NO: 10、11、或12之重鏈可變區及SEQ ID NO: 16之輕鏈可變區。

【請求項8】如請求項1至7中任一項之抗體或其抗體片段，其中該抗體包含SEQ ID NO: 22-24、26-28、32、39、40、42、43、48、51-53、56、61、63、65、67、70、72、74、76、79、81、83、87、93中任一者之重鏈可變區及SEQ ID NO: 16之輕鏈可變區。

【請求項9】如請求項1至8中任一項之抗體或其抗體片段，其中該抗體包含兩個SEQ ID NO: 10之重鏈可變區及兩個SEQ ID NO: 16之輕鏈可變區、兩個SEQ ID NO: 11之重鏈可變區及兩個SEQ ID NO: 16之輕鏈可變區、或兩個SEQ ID NO: 12之重鏈可變區及兩個SEQ ID NO: 16之輕鏈可變區。

【請求項10】如請求項1至9中任一項之抗體或其抗體片段，其中該抗體包含兩個SEQ ID NO: 22-24、26-28、32、39、40、42、43、48、51-53、56、61、63、65、67、70、72、74、76、79、81、83、87、93中任一者之重鏈可變區及兩個SEQ ID NO: 16之輕鏈可變區。

【請求項11】如請求項1至10中任一項之抗體，其中該抗體係IgG抗體。

【請求項12】如請求項1至11中任一項之抗體，其中該抗體係IgG1抗體或IgG4抗體。

【請求項13】如請求項1至12中任一項之抗體，其中該抗體係IgG1抗體。

【請求項14】如請求項1至13中任一項之抗體或其抗體片段，其中該抗體或抗體片段進一步包含含有SEQ ID No. 17中所示之胺基酸序列的重鏈恆定區。

【請求項15】如請求項1至14中任一項之抗體或其抗體片段，其中該抗體或抗體片段進一步包含含有SEQ ID No. 18中所示之胺基酸序列的輕鏈恆定區。

【請求項16】如請求項1至15中任一項之抗體，其中該抗體與Fc受體之結合經消除或減少。

【請求項17】一種特異性結合至人類TGF-βRII之抗體，其中該抗體包含：

(A)重鏈，其具有包含選自SEQ ID No. 10至12及SEQ ID No. 22-24、26-28、32、39、40、42、43、48、51-53、56、61、63、65、67、70、72、74、76、79、81、83、87、93之任一者中所示之胺基酸序列的VH、及包含SEQ ID No. 17中所示之胺基酸序列的重鏈恆定區；及

(B)輕鏈，其具有包含SEQ ID No. 16中所示之胺基酸序列的VL、及包含SEQ ID No. 18中所示之胺基酸序列的輕鏈恆定區。

【請求項18】如請求項1至17中任一項之抗體或其片段，其中該抗體係單株抗體。

【請求項19】一種特異性結合至人類TGF-βRII之結合域，其中該結合

域包含：

選自下列之重鏈可變區(VH)中之任一者：

(A)具有含有SEQ ID No. 12中所示之胺基酸序列的VH之VH-CDR1、VH-CDR2、及VH-CDR3的VH；

(B)具有含有SEQ ID No. 26中所示之胺基酸序列的VH之VH-CDR1、VH-CDR2、及VH-CDR3的VH；

(C)具有含有SEQ ID No. 40中所示之胺基酸序列的VH之VH-CDR1、VH-CDR2、及VH-CDR3的VH；

(D)具有含有SEQ ID No. 61中所示之胺基酸序列的VH之VH-CDR1、VH-CDR2、及VH-CDR3的VH；

(E)具有含有SEQ ID No. 65中所示之胺基酸序列的VH之VH-CDR1、VH-CDR2、及VH-CDR3的VH；

(F)具有含有SEQ ID No. 70中所示之胺基酸序列的VH之VH-CDR1、VH-CDR2、及VH-CDR3的VH；

(G)具有含有SEQ ID No. 76中所示之胺基酸序列的VH之VH-CDR1、VH-CDR2、及VH-CDR3的VH；

其中一至五個胺基酸殘基在任何一或多個選自VH-CDR1、VH-CDR2、及VH-CDR3之CDR中可經其保守性胺基酸取代。

【請求項20】如請求項19之結合域，其中該結合域包含選自SEQ ID NO: 12、26、40、61、65、70及76之VH胺基酸序列、或與其具有至少80%同一性之VH胺基酸序列。

【請求項21】如請求項19或20之結合域，其中該抗體或抗體片段、或結合域進一步包含：

具有下列之輕鏈可變區(VL)

(a)包含SEQ ID No. 19中所示之胺基酸序列的VL-CDR1、

(b)包含SEQ ID No. 20中所示之胺基酸序列的VL-CDR2、及

(c)包含SEQ ID No. 21中所示之胺基酸序列的VL-CDR3，

其中一至五個胺基酸殘基在任何一或多個選自VL-CDR1、VL-CDR2、及VL-CDR3之CDR中可經其保守性胺基酸取代。

【請求項22】如請求項19至21中任一項之結合域，其中該抗體或結合域包含VL胺基酸序列：

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPPTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 16)、或與其具有至少80%同一性之VL胺基酸序列。

【請求項23】一種載體，其包含編碼如請求項11至18中任一項之抗體或抗體片段的重鏈及輕鏈中之任一者或兩者、或如請求項19至22中任一項之結合域的多核苷酸。

【請求項24】一種細胞，其生產如請求項1至18中任一項之抗體或抗體片段、或如請求項19至22中任一項之結合域。

【請求項25】如請求項24之細胞，其中該細胞係重組細胞，其已經如請求項23之載體轉形。

【請求項26】一種醫藥組成物，其包含如請求項1至18中任一項之抗體或抗體片段、或如請求項19至22中任一項之結合域、及醫藥上可接受之載劑、稀釋劑、或賦形劑。

【請求項27】一種用於預防癌症、抑制癌症之症狀進展或再發、及/或治療癌症的藥劑，其中該藥劑包含如請求項1至18中任一項之抗體或其抗體片段、或如請求項19至22中任一項之結合域作為活性成分。

【請求項28】如請求項27之藥劑，其中該癌症係與高於正常之TGF-β傳訊相關、尤其是與高於正常之TGF-βRII表現相關的癌症類型。

【請求項29】如請求項27或28之藥劑，其中該癌症係選自由下列所組成之群組：乳癌、結腸癌、大腸直腸癌、胃癌、神經膠質母細胞瘤、頸部癌、肝細胞癌、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、黑色素瘤、骨髓化生不良症候群、胰臟癌、前列腺癌、及腎臟癌。

【請求項30】一種治療有需要之對象中的癌症之方法，該方法包含：向該對象投予有效量的如請求項11至18中任一項之抗體或抗體片段、或如請求項19至22中任一項之結合域、或如請求項26之醫藥組成物。

【請求項31】一種阻斷人類TGF-β與細胞上之人類TGF-βRII的結合之方法，該方法包含：提供如請求項1至18中任一項之抗體或抗體片段、或如請求項19至22中任一項之結合域至該細胞，及讓該抗體或抗體片段、或結合域結合至該細胞之該人類TGF-βRII，藉以阻斷人

類TGF-β與該細胞上之人類TGF-βRII的結合。

【請求項32】一種抑制由人類TGF-β與細胞之人類TGF-βRII的結合所誘導之訊息傳導至該細胞中的方法，該方法包含：提供如請求項1至18中任一項之抗體或抗體片段、或如請求項19至22中任一項之結合域至該細胞，及讓該抗體或抗體片段、或結合域結合至該細胞之該人類TGF-βRII，藉以抑制該訊息傳導至該細胞中。

【請求項33】一種預防或抑制有需要之對象中的轉移之方法，該方法包含：向該對象投予有效量的如請求項11至18中任一項之抗體或抗體片段、或如請求項19至22中任一項之結合域、或如請求項26之醫藥組成物。

[發明圖式]

[圖1A]

[SEQ ID NO:1]

[圖1B]

[SEQ ID NO:2]

[圖1C]

[SEQ ID NO:3]

[圖1]


100000
80000
60000
40000
20000
0
-3
-2
-1
0
1
2
SI-Q ID NO: 93
SI-Q ID NO: 94
SI-Q ID NO: 92


80000
60000
40000
20000
0
-3
-2
-1
0
1
2
SI-Q ID NO: 12
SI-Q ID NO: 95
SI-Q ID NO: 96
SI-Q ID NO: 10
SI-Q ID NO: 11
SI-Q ID NO: 92

（圖2）

圖6A

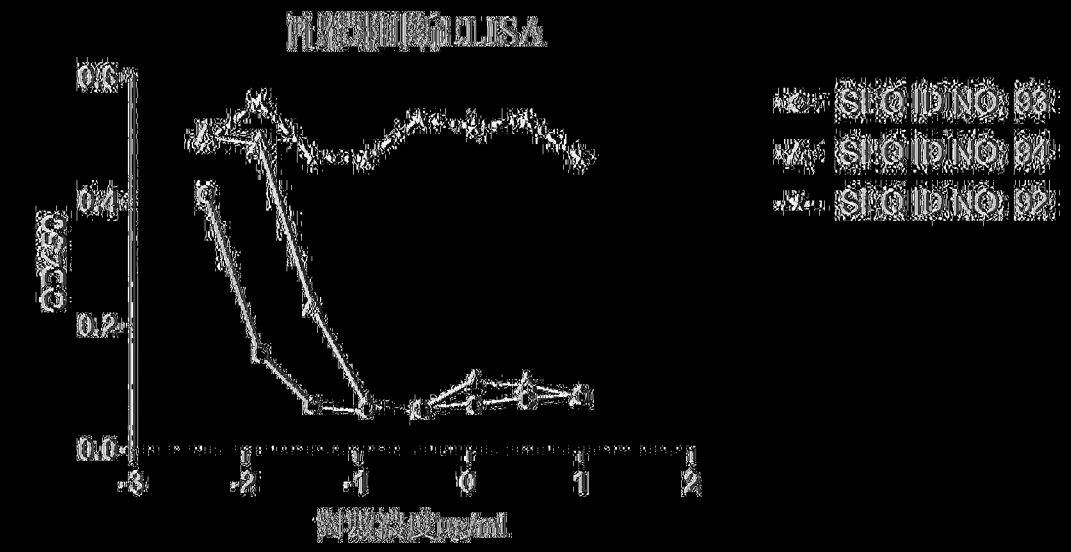
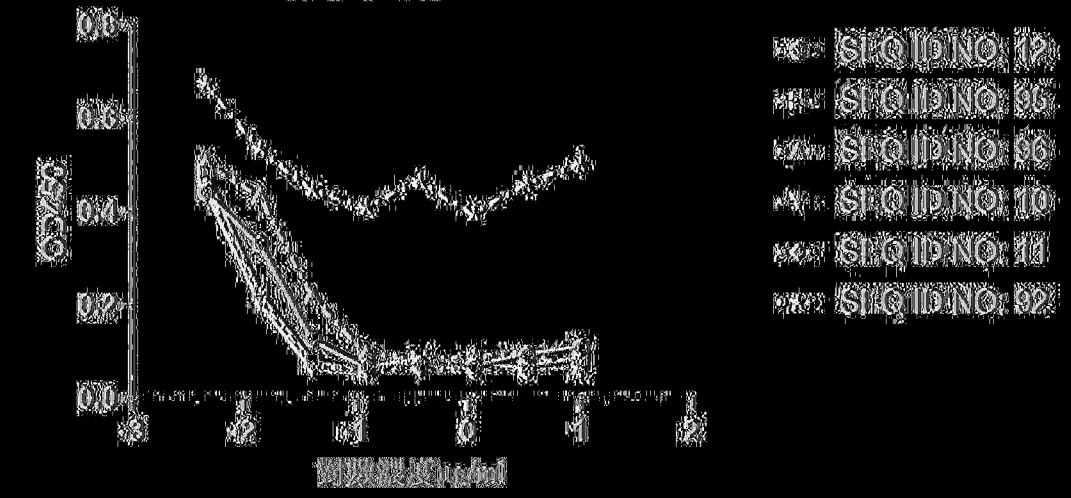
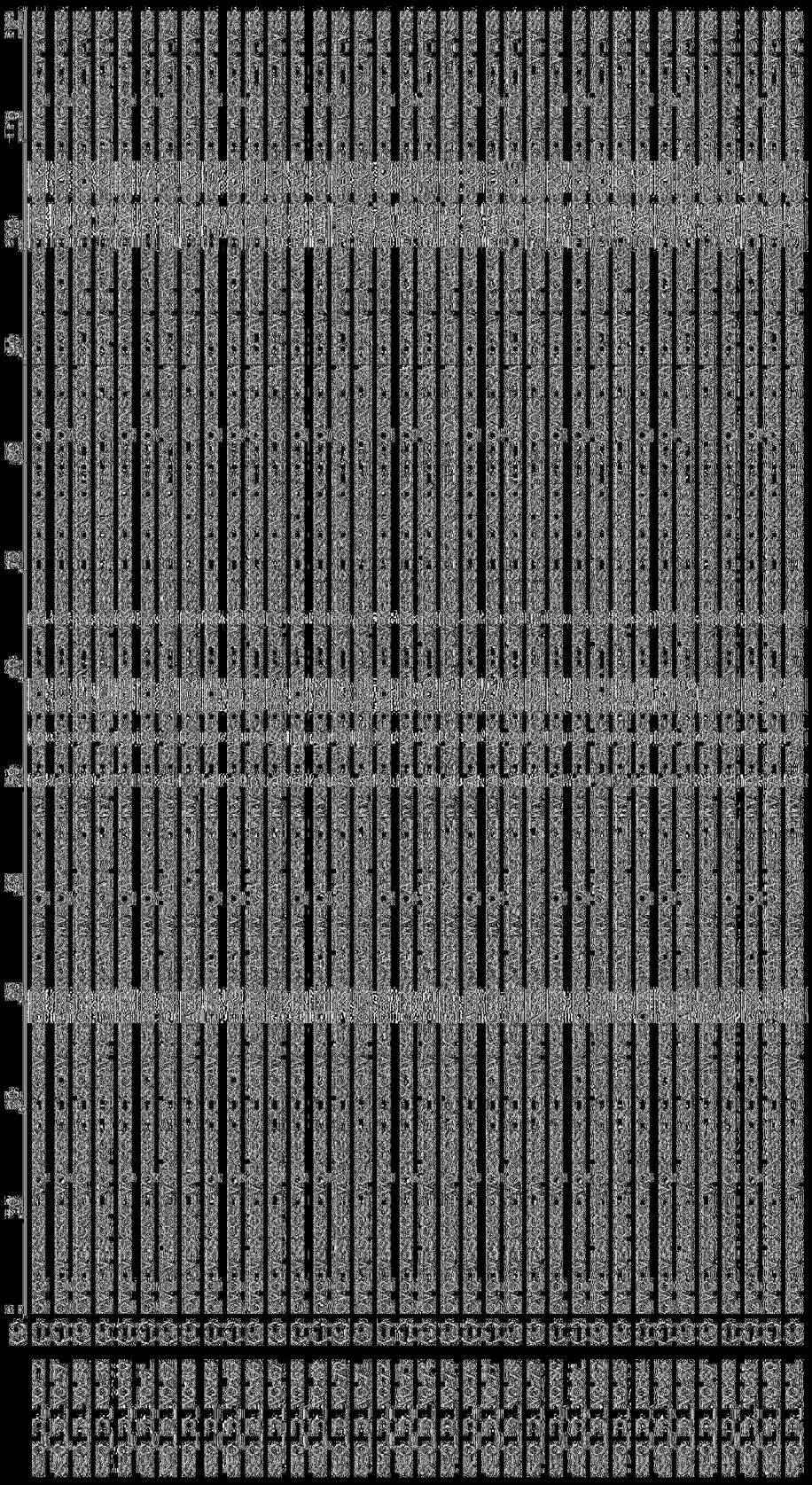

阻斷ELISA
0.6
0.4
0.2
0.0
OD450
-3
-2
-1
0
1
2
SI-6 ID NO: 93
SI-6 ID NO: 94
SI-6 ID NO: 92

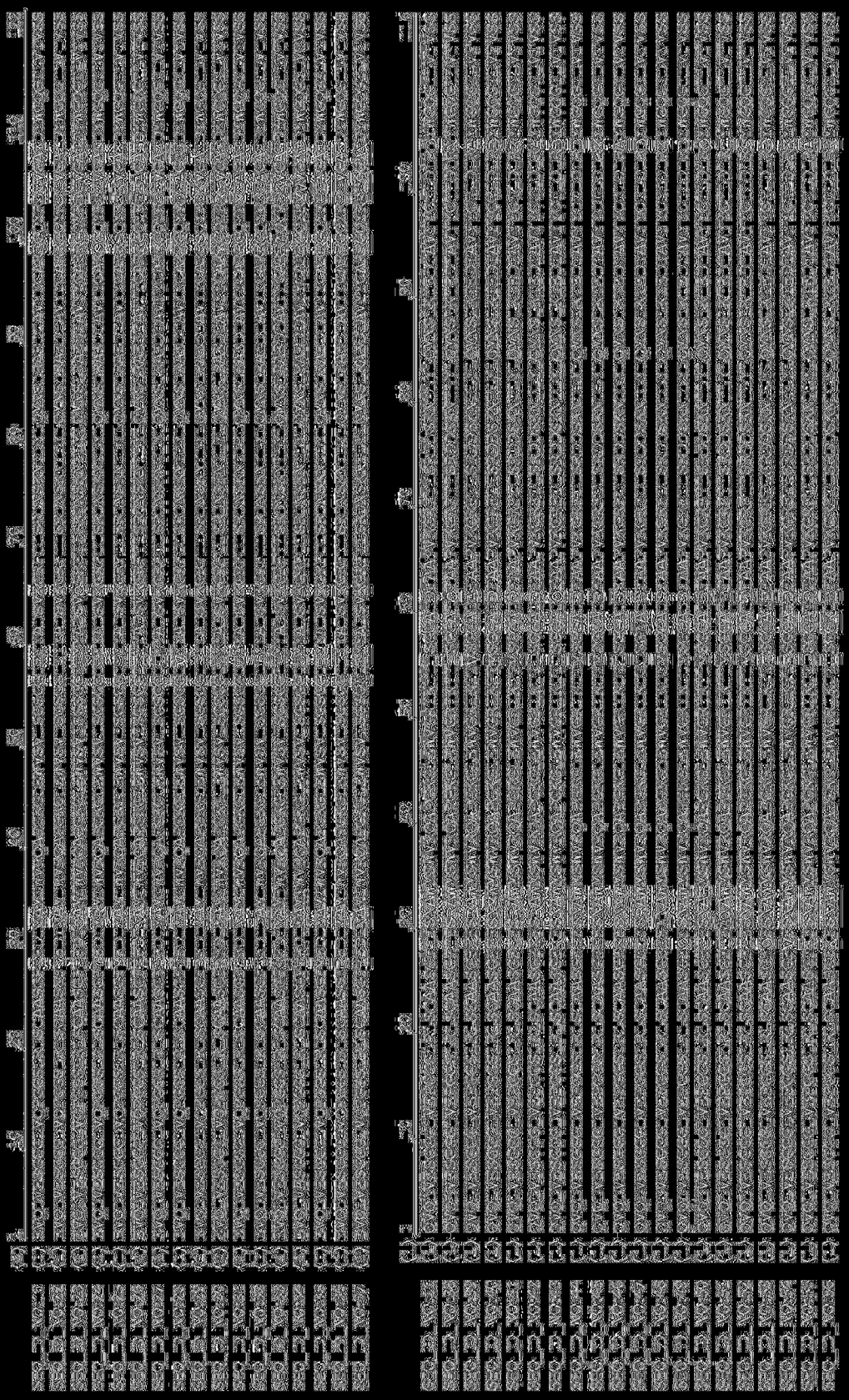
圖6B


阻斷ELISA
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
OD450
-3
-2
-1
0
1
2
SI-6 ID NO: 12
SI-6 ID NO: 95
SI-6 ID NO: 96
SI-6 ID NO: 10
SI-6 ID NO: 11
SI-6 ID NO: 92

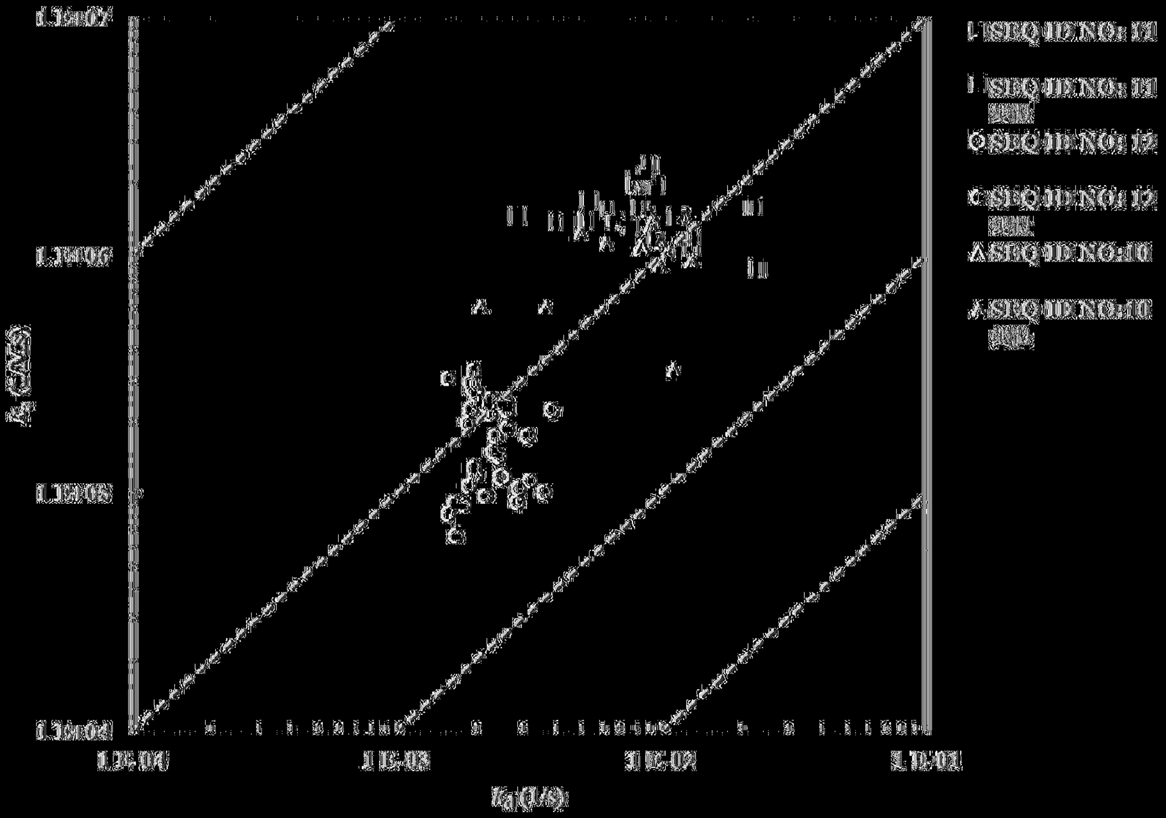
（圖3）



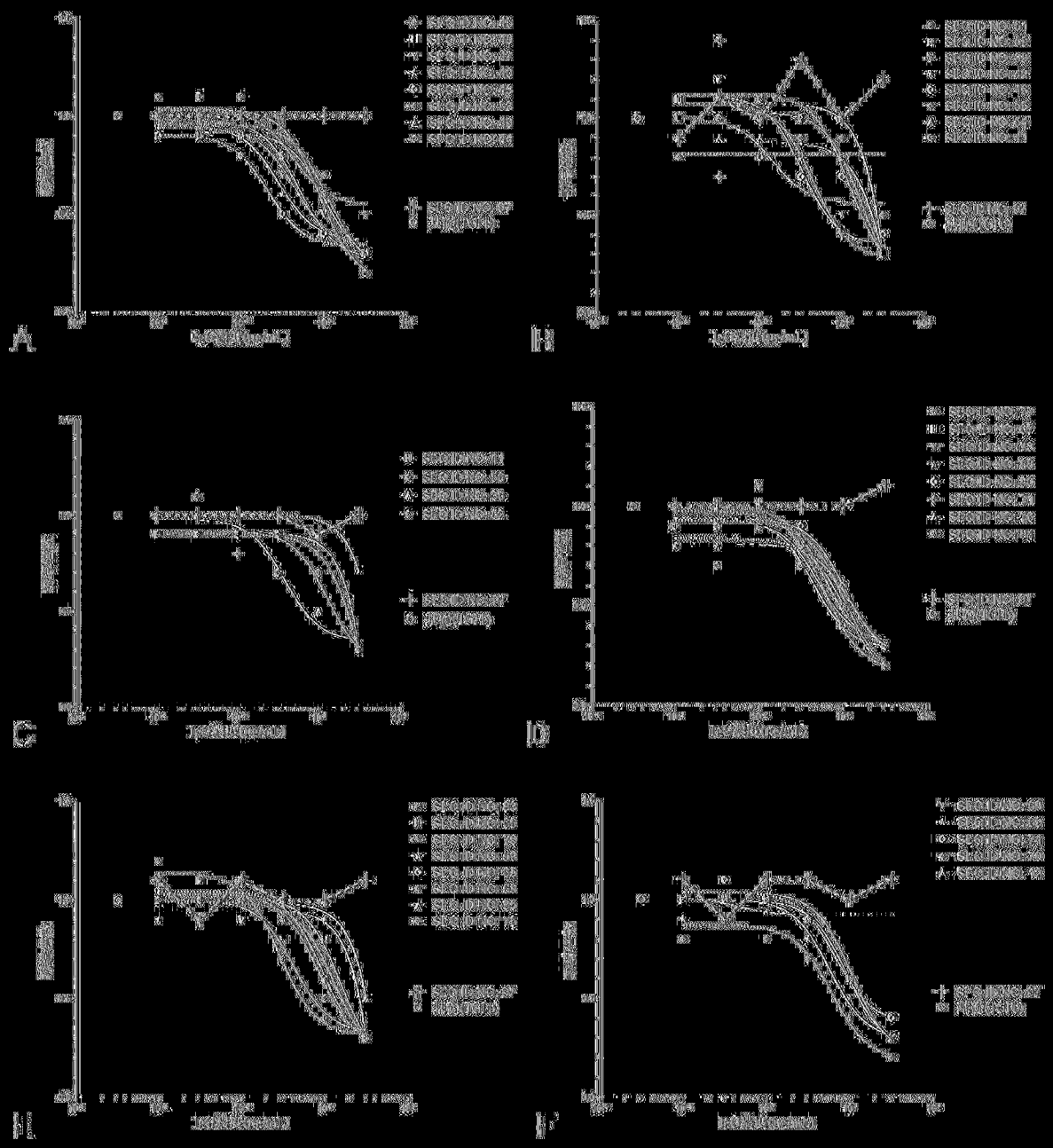
(圖4)



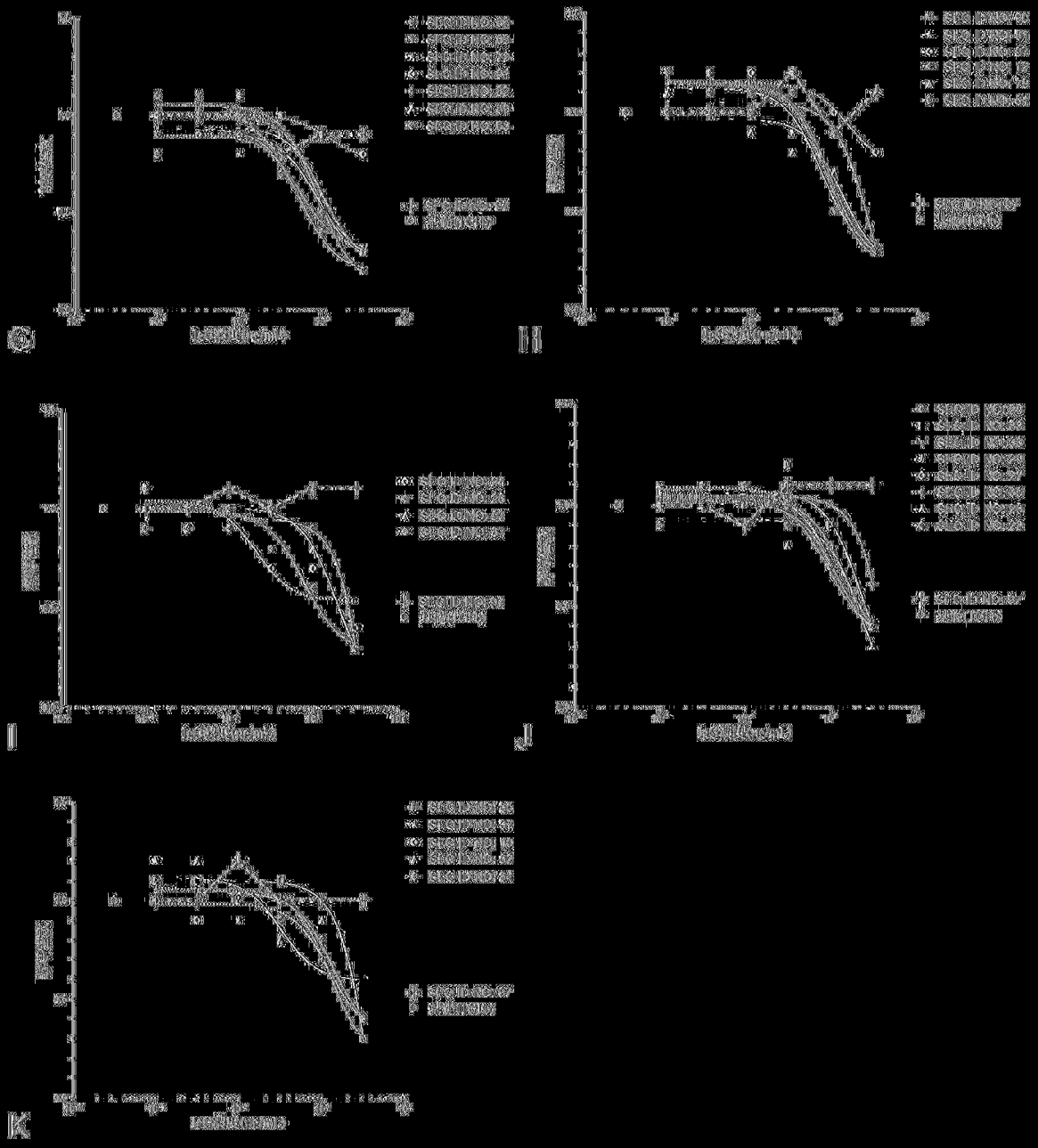
（圖4）(續)


SEQ ID NO: 11
SEQ ID NO: 11
SEQ ID NO: 12
SEQ ID NO: 12
SEQ ID NO:10
SEQ ID NO:10

（圖5）



(圖6)



（圖6）(續)

圖6A

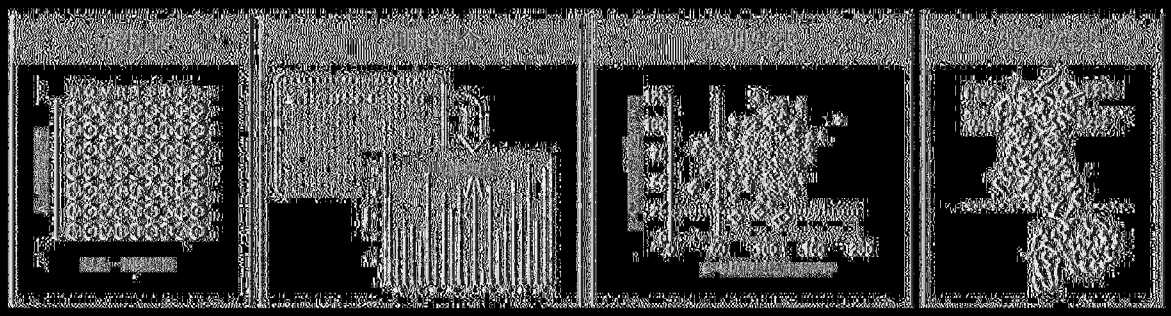
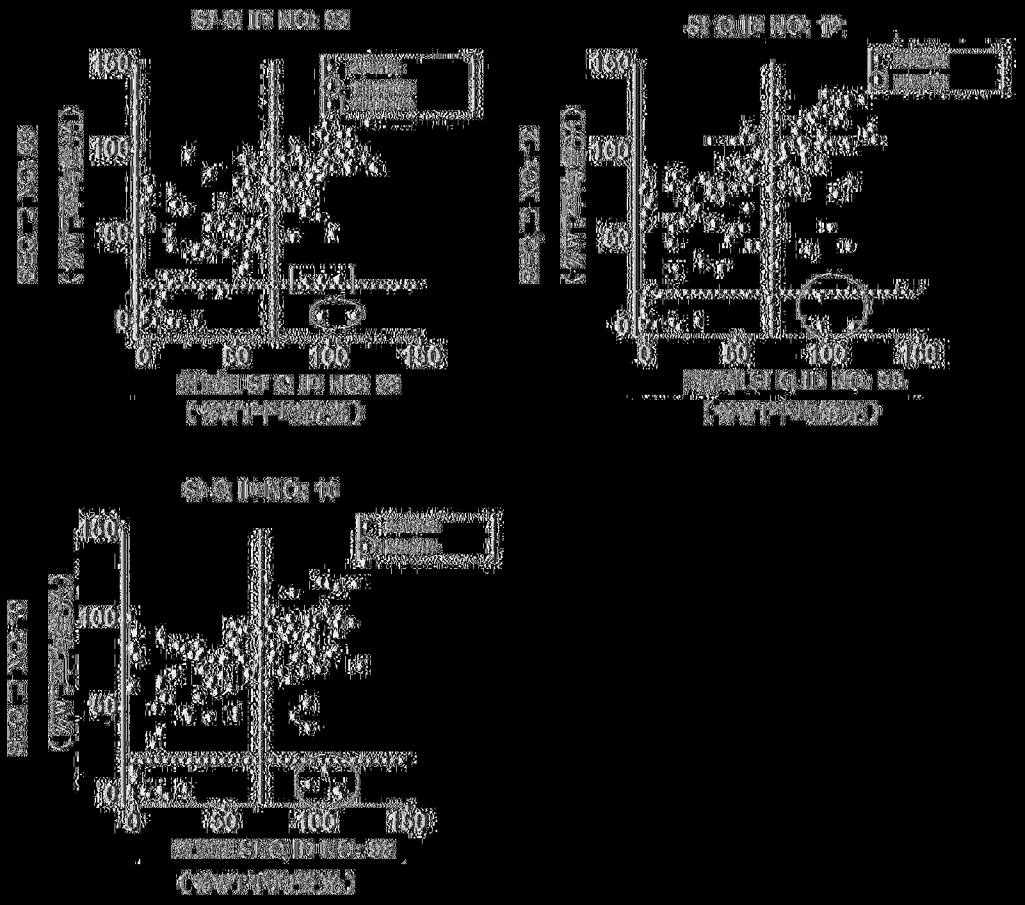


圖7A

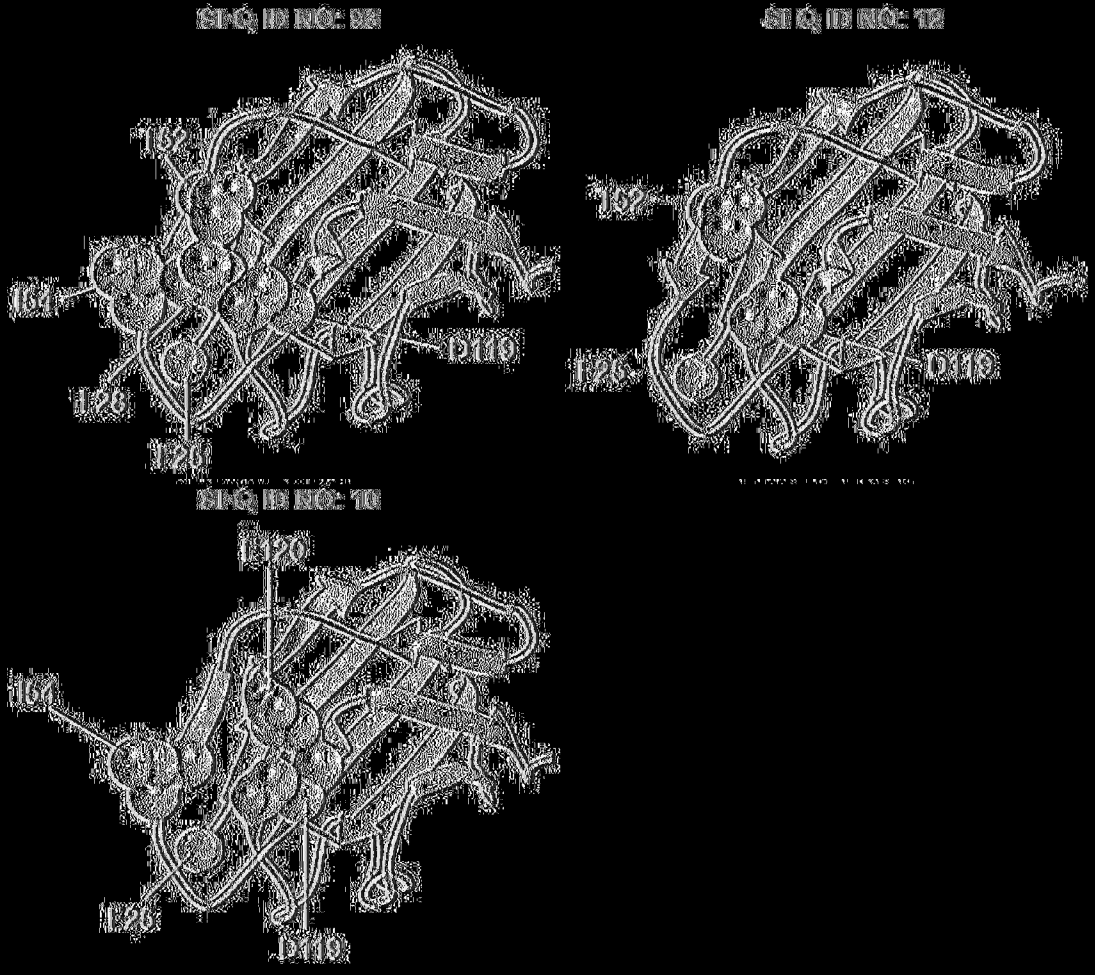


（圖7）

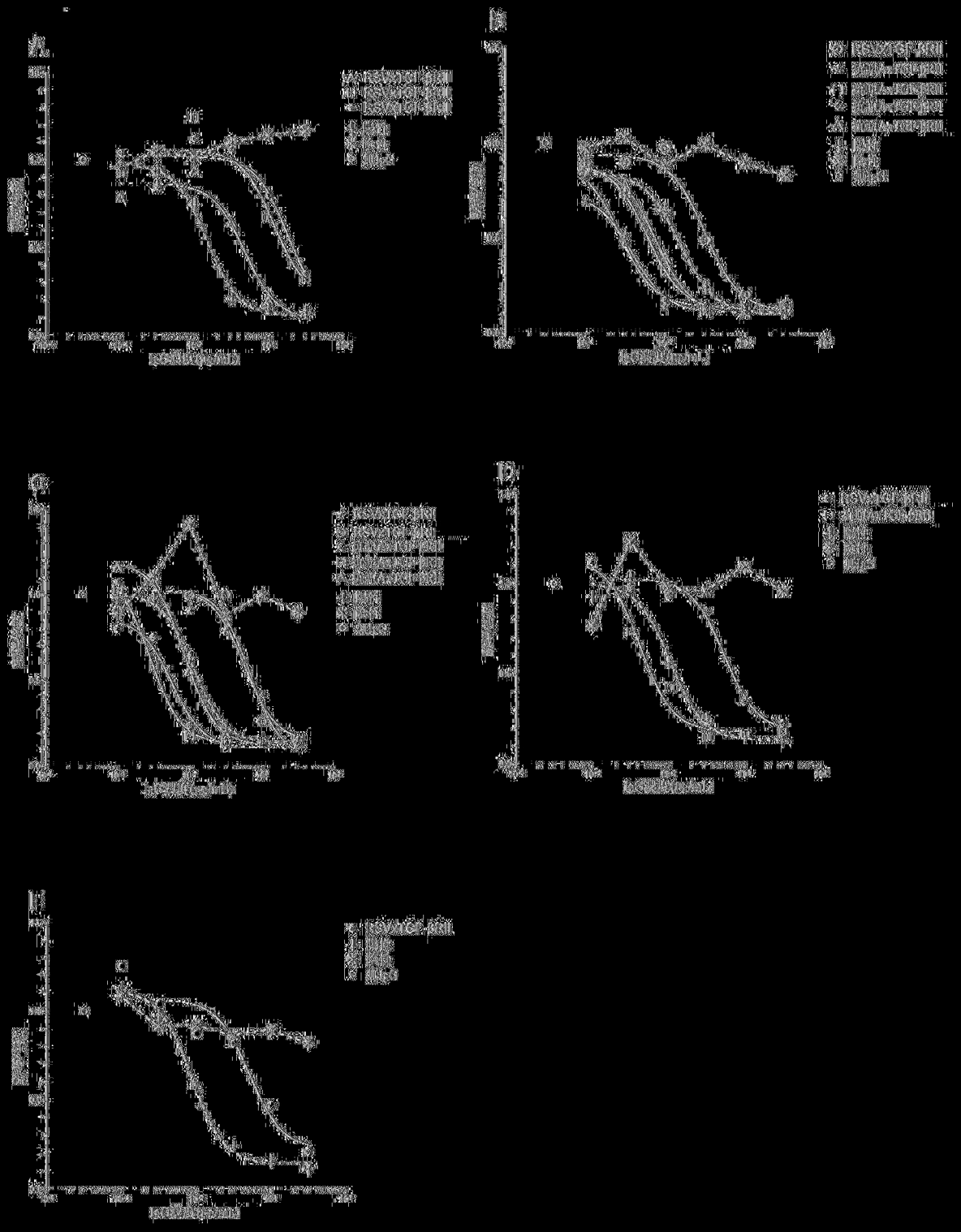
[表1]

親合比較結果(%)				
表題	SEQ ID NO: 98	SEQ ID NO: 12	SEQ ID NO: 10	SEQ ID NO: 98
I25A	2.28 (0)	1.5 (0)	6.6 (1)	96.3 (41)
I28A	22.8 (2)	94.2 (40)	44.9 (2)	88.1 (11)
T52A	28.4 (9)	17.9 (13)	38.6 (13)	96.1 (13)
E4A	24 (0)	75.9 (28)	15.4 (3)	105.5 (22)
D119A	2.8 (3)	1 (1)	0.6 (0)	114.3 (14)
E120A	91.5 (9)	46.6 (2)	2.9 (1)	112.3 (6)

[図7]



(図7)



(圖8)