



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I811892 B

(45)公告日：中華民國 112 (2023) 年 08 月 11 日

(21)申請案號：110146892

(22)申請日：中華民國 105 (2016) 年 09 月 23 日

(51)Int. Cl.：

*C07K16/24 (2006.01)**C07K16/28 (2006.01)**C12N15/13 (2006.01)**C12N15/79 (2006.01)**A61K39/395 (2006.01)**A61K47/50 (2017.01)**A61P35/00 (2006.01)*

(30)優先權：2015/09/25 美國

62/233,230

2016/08/01 美國

62/369,299

(71)申請人：美商建南德克公司(美國) GENENTECH, INC. (US)

美國

(72)發明人：葛洛甘 珍 L GROGAN, JANE L. (AU)；強斯頓 羅伯特 J JOHNSTON, ROBERT J. (US)；吳 彥 WU, YAN (US)；梁偉慶 LIANG, WEI-CHING (TW)；魯帕德斯 派崔克 LUPARDUS, PATRICK (US)；亞達 麥哈許 YADAV, MAHESH (IN)；西夏沙雅 黛雅 SESHASAYEE, DHAYA (US)；海森 米瑞迪斯 HAZEN, MEREDITH (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

WO 2009/126688A2

WO 2015/009856A2

審查人員：吳佩諄

申請專利範圍項數：61 項 圖式數：13 共 445 頁

(54)名稱

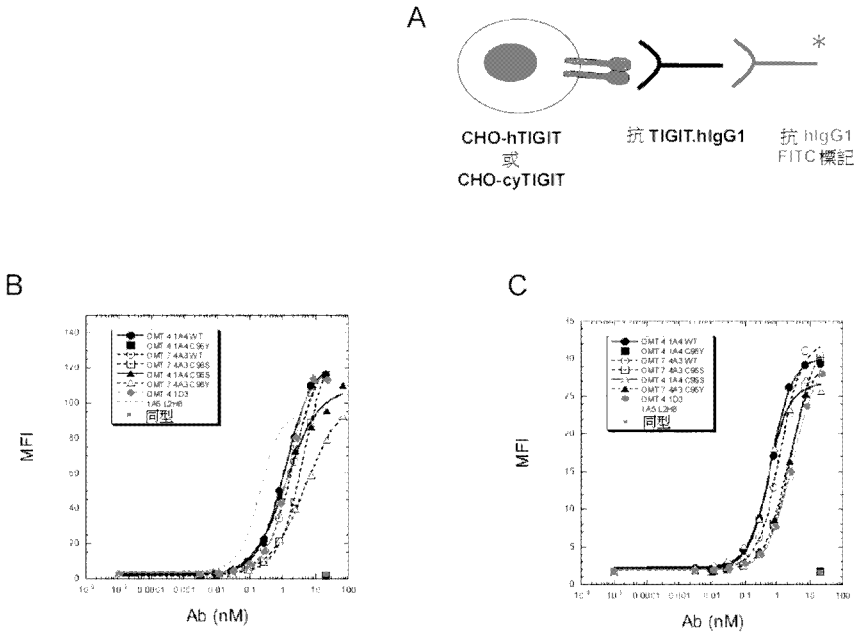
抗 TIGIT 抗體及使用方法

(57)摘要

本發明提供抗 TIGIT (具有 Ig 及 ITIM 結構域之 T 細胞免疫受體)抗體及其使用方法。

The invention provides anti-TIGIT (T-cell immunoreceptor with Ig and ITIM domains) antibodies and methods of using the same.

指定代表圖：



【圖1A至圖1C】



I811892

【發明摘要】

【中文發明名稱】

抗TIGIT抗體及使用方法

【英文發明名稱】

ANTI-TIGIT ANTIBODIES AND METHODS OF USE

【中文】

本發明提供抗TIGIT (具有Ig及ITIM結構域之T細胞免疫受體)抗體及其使用方法。

【英文】

The invention provides anti-TIGIT (T-cell immunoreceptor with Ig and ITIM domains) antibodies and methods of using the same.

【指定代表圖】

圖1B

【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】

抗TIGIT抗體及使用方法

【英文發明名稱】

ANTI-TIGIT ANTIBODIES AND METHODS OF USE

【技術領域】

【0001】 本發明係關於抗TIGIT (具有Ig及ITIM結構域之T細胞免疫受體)抗體及其使用方法。

【先前技術】

【0002】 免疫相關疾病(例如癌症)為諸多複雜生物學途徑之體現或後果，該等生物學途徑在正常生理學中對於對傷害或損傷作出反應、引發自傷害或損傷修復以及建立先天性及後天性防禦機制而言至關重要。當此等正常生理途徑造成與反應強度直接有關(例如由於異常調節或過度刺激)或作為對自身之反應的額外傷害或損傷時，發生疾病或病變。

【0003】 雖然此等疾病之起因往往涉及多步驟途徑且往往涉及多個不同的生物學系統/途徑，但在此等途徑中之一或多者中的關鍵點進行干預可具有改善或治療效應。治療性干預可藉由拮抗不利過程/途徑或刺激有益過程/途徑而發生。

【0004】 已知且已廣泛研究許多免疫相關疾病。此種疾病包括癌症(瘤形成)、免疫介導之炎性疾病、非免疫介導之炎性疾病、感染性疾病及免疫缺乏疾病。

【0005】 T淋巴細胞(T細胞)為哺乳動物免疫反應之重要組件。T細胞識別與由主要組織相容性複合體(MHC)內之基因所編碼之自體分子相關之

抗原。抗原可與MHC分子一起呈現於抗原呈現細胞(APC)、病毒感染細胞、癌細胞、移植物等之表面上。T細胞系統將消除可對宿主哺乳動物造成健康威脅之此等被改變之細胞。T細胞包括輔助T細胞及細胞毒性T細胞。輔助T細胞在識別APC上之抗原-MHC複合物後大量增殖。輔助T細胞亦分泌多種在B細胞、細胞毒性T細胞及參與免疫反應之多種其他細胞之活化中起重要作用的細胞因子(亦即，淋巴因子)。

【0006】調節T細胞(Treg)為在抑制自反應性免疫反應中起重要作用且通常見於慢性炎症部位中(諸如腫瘤組織中)之輔助T細胞的一個子集。Treg在表現型上由CD25、CLTA4、GITR及神經纖毛蛋白-1 (NRP-1)之高細胞表面表現定義且在轉錄因子FOXP3之控制之下。Treg藉由接觸依賴性機制及細胞因子產生而在已活化之T細胞上執行其阻遏功能。Treg亦藉由與樹突狀細胞(DC)上之配位體直接相互作用，諸如CD40L連結及CTLA4與DC上之B7分子相互作用來調節免疫反應，從而引發吲哚胺2,3-雙加氧酶(IDO)誘導。DC為能夠誘導針對自體或非自體抗原之免疫性或耐受性的專業APC。DC擴增之Treg在活體外阻遏同種異體反應性反應，且當接受性轉移時，適當之Treg抑制NODscid小鼠中之糖尿病或實驗誘導之氣喘。DC上之配位體與Treg之特異性相互作用亦可消除其阻遏功能，諸如接合小鼠中之GITR，表明DC可能在調節Treg功能方面具有多元作用。

【0007】分子CTLA4及GITR分別代表共刺激/抑制分子之CD28-B7及TNF超家族內所定義之配位體。此等分子高度表現於Treg上，但在活化之T細胞通常亦上調。最近，指定為TIGIT之蛋白質(具有Ig及ITIM結構域之T細胞免疫受體)被鑑別為特異性表現於T細胞中且具有IgV結構域、跨膜域及兩個推定免疫受體酪氨酸抑制(ITIM)基元之細胞表面結合型蛋白質。

據顯示，TIGIT尤其表現於Treg及記憶T細胞子集以及NK細胞上。由於對治療免疫相關病症且尤其癌症之新治療劑及方法之需要仍未滿足，故本文中描述出乎意料地有效之治療免疫相關病症及癌症之治療組成物(諸如抗TIGIT抗體及其組成物)以及方法，該等治療組成物及方法涉及調節TIGIT與其結合搭配物之相互作用。

【發明內容】

【0008】 本發明提供具有改良之性質，包括例如結合親和力、交叉反應性、藥物動力學及/或表現的抗TIGIT (具有Ig及ITIM結構域之T細胞免疫受體)抗體及其變異體。特定言之，本發明提供例如與人類TIGIT具有高結合親和力、在人類TIGIT、食蟹獼猴(cyno) TIGIT及/或兔TIGIT之間具有交叉反應性、在食蟹獼猴中具有理想清除率性質且具有可賦予抗體及其變異體以高穩定性之生物化學及生物物理學性質的抗TIGIT抗體及其變異體。

【0009】 在一個態樣中，本發明提供一種特異性結合人類TIGIT之抗體，其中該抗體結合人類TIGIT上之抗原決定基，該抗原決定基包含人類TIGIT之胺基酸殘基Ser78、Ser80及Lys82中之一或多者。在一個實施例中，該抗原決定基包含人類TIGIT之胺基酸殘基Ser80及Lys82。在另一實施例中，該抗原決定基包含人類TIGIT之胺基酸殘基Ser78、Ser80及Lys82。在另一實施例中，該抗原決定基進一步包含人類TIGIT之胺基酸殘基Ala67。在另一實施例中，該抗原決定基進一步包含選自由人類TIGIT之Glu60、Leu65及Ile68組成之群的一或多個額外胺基酸殘基。在另一實施例中，該抗原決定基進一步包含選自由人類TIGIT之Gln56、Asn70、Leu73及His111組成之群的一或多個額外胺基酸殘基。在另一實

施例中，該抗原決定基進一步包含選自由人類TIGIT之Thr55、Asn58、Asp63、Gln64、His76、Ile77及Pro79組成之群的一或多個額外胺基酸殘基。在另一實施例中，該抗原決定基由人類TIGIT之胺基酸殘基Thr55、Gln56、Asn58、Glu60、Asp63、Gln64、Leu65、Ala67、Ile68、Asn70、Leu73、His76、Ile77、Ser78、Pro79、Ser80、Lys82及His111組成。

【0010】在另一態樣中，本發明提供一種特異性結合人類TIGIT之抗體，其中該抗體結合人類TIGIT上之抗原決定基，該抗原決定基包含人類TIGIT之胺基酸殘基Thr55、Ser80及Lys82中之一或多者。在一個實施例中，該抗原決定基包含人類TIGIT之胺基酸殘基Lys82。在另一實施例中，該抗原決定基包含人類TIGIT之胺基酸殘基Thr55、Ser80及Lys82。在另一實施例中，該抗原決定基進一步包含人類TIGIT之胺基酸殘基Gln56。在另一實施例中，該抗原決定基進一步包含人類TIGIT之胺基酸殘基Ile77或Pro79。在另一實施例中，該抗原決定基進一步包含人類TIGIT之胺基酸殘基Ile77及Pro79。在另一實施例中，該抗原決定基進一步包含人類TIGIT之胺基酸殘基Asn58或Glu60。在另一實施例中，該抗原決定基進一步包含人類TIGIT之胺基酸殘基Asn58及Glu60。在另一實施例中，該抗原決定基進一步包含選自由人類TIGIT之Leu65、Ile68、Leu73、His76、Ser78及His111組成之群的一或多個額外胺基酸殘基。在另一實施例中，該抗原決定基進一步包含人類TIGIT之胺基酸殘基Leu65、Ile68、Leu73、His76、Ser78及His111。在另一實施例中，該抗原決定基由人類TIGIT之Thr55、Gln56、Asn58、Glu60、Leu65、Ile68、Leu73、His76、Ile77、Ser78、Pro79、Ser80、Lys82及His111

組成。

【0011】在另一態樣中，本發明提供一種特異性結合人類TIGIT之抗體，其中該抗體包含抗體決定基，該抗體決定基包含選自由重鏈可變區胺基酸殘基Asn32、Tyr52、Arg52b、Phe53、Lys54、Tyr56、Asp58、Tyr99、Asp100、Leu100a、Leu100b及Ala100c以及輕鏈可變區胺基酸殘基Tyr27d、Tyr92、Ser93、Thr94及Phe96組成之群的一或多個胺基酸殘基。在一個實施例中，該抗體決定基由重鏈可變區胺基酸殘基Asn32、Tyr52、Arg52b、Phe53、Lys54、Tyr56、Asp58、Tyr99、Asp100、Leu100a、Leu100b及Ala100c以及輕鏈可變區胺基酸殘基Tyr27d、Tyr92、Ser93、Thr94及Phe96組成。在以上態樣中之任一者中，該抗體可能能夠結合兔TIGIT。

【0012】在另一態樣中，本發明提供一種特異性結合人類TIGIT之抗體，其中該抗體結合人類TIGIT上之抗原決定基，該抗原決定基包含選自由人類TIGIT之胺基酸殘基Gln53、His111及Tyr113組成之群的一或多個胺基酸殘基。在一些實施例中，該抗原決定基進一步包含人類TIGIT之Gln56。在一些實施例中，該抗原決定基進一步包含人類TIGIT之Glu60、Leu65、Ile68、Asn70、Leu73及His76。

【0013】在另一態樣中，本發明提供一種特異性結合人類TIGIT之抗體，其中該抗體包含以下六個高變區(HVR)：HVR-H1，其包含胺基酸序列SNSAAWN (SEQ ID NO: 1)；HVR-H2，其包含胺基酸序列KTTYRFBKWYSDYAVSVKG (SEQ ID NO: 2)；HVR-H3，其包含胺基酸序列ESTTYDLLAGPFDY (SEQ ID NO: 3)；HVR-L1，其包含胺基酸序列KSSQTVLYSSNNKKYLA (SEQ ID NO: 4)；HVR-L2，其包含胺基酸

序列 WASTRES (SEQ ID NO: 5)；及 HVR-L3，其包含胺基酸序列 QQYYSTPFT (SEQ ID NO: 6)。在一些實施例中，該抗體進一步包含以下輕鏈可變區構架區 (FR)：FR-L1，其包含胺基酸序列 DIVMTQSPDSLAVSLGERATINC (SEQ ID NO: 7)；FR-L2，其包含胺基酸序列 WYQQKPGQPPELLIY (SEQ ID NO: 8)；FR-L3，其包含胺基酸序列 GVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYC (SEQ ID NO: 9)；及 FR-L4，其包含胺基酸序列 FGPGTKVEIK (SEQ ID NO: 10)。在一些實施例中，該抗體進一步包含以下重鏈可變區 FR：FR-H1，其包含胺基酸序列 X₁VQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVS (SEQ ID NO: 11)，其中 X₁ 為 Q 或 E；FR-H2，其包含胺基酸序列 WIRQSPSRGLEWLG (SEQ ID NO: 12)；FR-H3，其包含胺基酸序列 RITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVFYCTR (SEQ ID NO: 13)；及 FR-H4，其包含胺基酸序列 WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 14)。在一些實施例中，該抗體進一步包含以下重鏈可變區 FR：FR-H1，其包含胺基酸序列 EVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVS (SEQ ID NO: 15)；FR-H2，其包含胺基酸序列 WIRQSPSRGLEWLG (SEQ ID NO: 12)；FR-H3，其包含胺基酸序列 RITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVFYCTR (SEQ ID NO: 13)；及 FR-H4，其包含胺基酸序列 WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 14)。在一些實施例中，該抗體進一步包含以下重鏈可變區 FR：FR-H1，其包含胺基酸序列 QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVS (SEQ ID NO: 16)；FR-H2，其包含胺基酸序列 WIRQSPSRGLEWLG (SEQ ID NO: 12)；FR-H3，其包含胺基酸序列 RITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVFYCTR (SEQ ID NO: 13)；及

FR-H4，其包含胺基酸序列WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 14)。在一些實施例中，該抗體能夠結合兔TIGIT。

【0014】在另一態樣中，本發明提供一種特異性結合人類TIGIT之抗體，其中該抗體包含以下六個HVR：HVR-H1，其包含胺基酸序列SYPMN (SEQ ID NO: 17)；HVR-H2，其包含胺基酸序列WINTNTGNPTYVQGFTG (SEQ ID NO: 18)；HVR-H3，其包含胺基酸序列TGGHTYDSYAFDV (SEQ ID NO: 19)；HVR-L1，其包含胺基酸序列RASQVISSSLA (SEQ ID NO: 20)；HVR-L2，其包含胺基酸序列AASTLQS (SEQ ID NO: 21)；及HVR-L3，其包含胺基酸序列QHLHGYPX₁N (SEQ ID NO: 22)，其中X₁為C或S。在一些實施例中，該抗體包含以下六個HVR：HVR-H1，其包含胺基酸序列SYPMN (SEQ ID NO: 17)；HVR-H2，其包含胺基酸序列WINTNTGNPTYVQGFTG (SEQ ID NO: 18)；HVR-H3，其包含胺基酸序列TGGHTYDSYAFDV (SEQ ID NO: 19)；HVR-L1，其包含胺基酸序列RASQVISSSLA (SEQ ID NO: 20)；HVR-L2，其包含胺基酸序列AASTLQS (SEQ ID NO: 21)；及HVR-L3，其包含胺基酸序列QHLHGYPSN (SEQ ID NO: 23)。在一些實施例中，該抗體進一步包含以下重鏈可變區FR：FR-H1，其包含胺基酸序列EVQLVQSGSDLKKPGASVRVSCKASGYTFT (SEQ ID NO: 24)；FR-H2，其包含胺基酸序列WVRQAPGHGLEWMG (SEQ ID NO: 25)；FR-H3，其包含胺基酸序列RFVFSLDTSVNTAYLQISSLKAEDTAVYFCAR (SEQ ID NO: 26)；及FR-H4，其包含胺基酸序列WGQGTMTVTVSS (SEQ ID NO: 27)。在一些實施例中，抗體包含以下六個HVR：HVR-H1，其包含胺基酸序列

SYPMN (SEQ ID NO: 17) ; HVR-H2 , 其包含胺基酸序列 WINTNTGNPTYVQGFTG (SEQ ID NO: 18) ; HVR-H3 , 其包含胺基酸序列 TGGHTYDSYAFDV (SEQ ID NO: 19) ; HVR-L1 , 其包含胺基酸序列 RASQVISSSLA (SEQ ID NO: 20) ; HVR-L2 , 其包含胺基酸序列 AASTLQS (SEQ ID NO: 21) ; 及 HVR-L3 , 其包含胺基酸序列 QHLHGYPCN (SEQ ID NO: 28) 。 在一些實施例中, 該抗體進一步包含以下重鏈可變區 FR : FR-H1 , 其包含胺基酸序列 QVQLVQSGSDLKKPGASVRVSC KASGYTFT (SEQ ID NO: 29) ; FR-H2 , 其包含胺基酸序列 WVRQAPGHGLEWMG (SEQ ID NO: 25) ; FR-H3 , 其包含胺基酸序列 RFVFSLDTSVNTAYLQISS LKAEDTAVYFCAR (SEQ ID NO: 26) ; 及 FR-H4 , 其包含胺基酸序列 WGQGTMVTVSS (SEQ ID NO: 27) 。 在一些實施例中, 該抗體進一步包含以下輕鏈可變區 FR : FR-L1 , 其包含胺基酸序列 DIQLTQSPTFLSASVGDRVTITC (SEQ ID NO: 30) ; FR-L2 , 其包含胺基酸序列 WYQQNPGKAPKLLIY (SEQ ID NO: 31) ; FR-L3 , 其包含胺基酸序列 GVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFVTYYC (SEQ ID NO: 32) ; 及 FR-L4 , 其包含胺基酸序列 FGQG TKVEIK (SEQ ID NO: 33) 。

【0015】 在另一態樣中, 本發明提供一種特異性結合人類 TIGIT 之抗體, 其中該抗體包含 (a) 與 SEQ ID NO: 34 或 35 之胺基酸序列具有至少 95% 序列一致性的重鏈可變區 (VH) ; (b) 與 SEQ ID NO: 36 之胺基酸序列具有至少 95% 序列一致性的輕鏈可變區 (VL) ; 或 (c) 如 (a) 中之重鏈可變區及如 (b) 中之輕鏈可變區。 在一些實施例中, 該抗體包含 (a) 與 SEQ ID NO: 34 之胺基酸序列具有至少 95% 序列一致性的重鏈可變區 (VH) ; (b) 與 SEQ ID

NO: 36之胺基酸序列具有至少95%序列一致性的輕鏈可變區(VL)；或(c)如(a)中之重鏈可變區及如(b)中之輕鏈可變區。在一些實施例中，抗體包含(a)與SEQ ID NO: 35之胺基酸序列具有至少95%序列一致性的重鏈可變區(VH)；(b)與SEQ ID NO: 36之胺基酸序列具有至少95%序列一致性的輕鏈可變區(VL)；或(c)如(a)中之重鏈可變區及如(b)中之輕鏈可變區。在一些實施例中，該抗體能夠結合兔TIGIT。

【0016】在另一態樣中，本發明提供一種特異性結合人類TIGIT之抗體，其中該抗體包含(a)與SEQ ID NO: 37之胺基酸序列具有至少95%序列一致性的重鏈可變區(VH)；(b)與SEQ ID NO: 38之胺基酸序列具有至少95%序列一致性的輕鏈可變區(VL)；或(c)如(a)中之重鏈可變區及如(b)中之輕鏈可變區。

【0017】在另一態樣中，本發明提供一種特異性結合人類TIGIT之抗體，其中該抗體包含(a)與SEQ ID NO: 39之胺基酸序列具有至少95%序列一致性的重鏈可變區(VH)；(b)與SEQ ID NO: 40之胺基酸序列具有至少95%序列一致性的輕鏈可變區(VL)；或(c)如(a)中之重鏈可變區及如(b)中之輕鏈可變區。

【0018】在以上所描述之態樣中之任一者中，該抗體可能能夠結合人類TIGIT及食蟹獼猴(cyno) TIGIT兩者，但不能夠結合鼠類TIGIT。在一些實施例中，該抗體以約10 nM或更低之Kd結合人類TIGIT且以約10 nM或更低之Kd結合cyno TIGIT。在一些實施例中，該抗體以約0.1 nM至約1 nM之Kd結合人類TIGIT且以約0.5 nM至約1 nM之Kd結合cyno TIGIT。在一些實施例中，該抗體以約0.1 nM或更低之Kd結合人類TIGIT且以約0.5 nM或更低之Kd結合cyno TIGIT。

【0019】在以上所描述之態樣中之任一者中，該抗體可為拮抗抗體或促效抗體。

【0020】在一些實施例中，該拮抗抗體特異性結合TIGIT且抑制或阻斷TIGIT與脊髓灰白質炎病毒受體(PVR)相互作用。在一些實施例中，該拮抗抗體抑制由TIGIT與PVR結合所介導之細胞內信號傳導。在一些實施例中，該拮抗抗體以10 nM或更低之IC50值抑制或阻斷人類TIGIT與人類PVR結合。在一些實施例中，該拮抗抗體以1 nM至約10 nM之IC50值抑制或阻斷人類TIGIT與人類PVR結合。在一些實施例中，該拮抗抗體以50 nM或更低之IC50值抑制或阻斷cyno TIGIT與cyno PVR結合。在一些實施例中，該拮抗抗體以1 nM至約50 nM之IC50值抑制或阻斷cyno TIGIT與cyno PVR結合。在一些實施例中，該拮抗抗體以1 nM至約5 nM之IC50值抑制或阻斷cyno TIGIT與cyno PVR結合。

【0021】在一些實施例中，該促效抗體特異性結合TIGIT且刺激PVR與CD226或CD96之相互作用。在一些實施例中，該促效抗體特異性結合TIGIT且刺激PVR與CD226及CD96之相互作用。在一些實施例中，該促效抗體特異性結合TIGIT且刺激人類PVR與人類CD226及人類CD96之相互作用。在一些實施例中，該促效抗體特異性結合TIGIT且刺激cyno PVR與cyno CD226及cyno CD96之相互作用。

【0022】在另一態樣中，本發明提供一種經分離之抗體，其與以上態樣中之任一者之抗體競爭結合TIGIT。

【0023】在另一態樣中，本發明提供一種經分離之抗體，其與以上態樣中之任一者之抗體結合同一抗原決定基。

【0024】在以上所描述之態樣中之任一者之一些實施例中，該抗體為

單株抗體。在一些實施例中，該抗體為人類抗體、人類化抗體或嵌合抗體。在一些實施例中，該抗體為全長抗體。在一些實施例中，該抗體具有小於約10 ml/kg/天(例如，約3 ml/kg/天至約10 ml/kg/天)之投與(例如注射，例如靜脈內注射)後清除率。在一些實施例中，該抗體具有約3 ml/kg/天至約8 ml/kg/天之靜脈內注射後清除率。在一些實施例中，該抗體之投與係針對哺乳動物(例如，猴，諸如食蟹獼猴，或人類)。在一些實施例中，該抗體為結合TIGIT之抗體片段。在一些實施例中，該抗體片段選自由以下各項組成之群：Fab、Fab'、Fab'-SH、Fv、單鏈可變片段(scFv)及(Fab')₂片段。在一些實施例中，該抗體為IgG類抗體。在一些實施例中，該IgG類抗體為IgG1子類抗體。在一些實施例中，本文中所描述之抗體可用作藥劑。在一些實施例中，本文中所描述之抗體可用於在有需要之個體中治療癌症或延遲其進展。在一些實施例中，該癌症選自由以下各項組成之群：非小細胞肺癌、小細胞肺癌、腎細胞癌、結腸直腸癌、卵巢癌、乳腺癌、胰臟癌、胃癌、膀胱癌、食道癌、間皮瘤、黑色素瘤、頭頸癌、甲狀腺癌、肉瘤、前列腺癌、神經膠母細胞瘤、子宮頸癌、胸腺癌、白血病、淋巴瘤、骨髓瘤、蕈狀肉芽腫(mycosis fungoides)、莫克爾氏細胞癌(merkel cell cancer)及血液學惡性病。在一些實施例中，本文中所描述之抗體可用於治療多發性骨髓瘤(MM)或延遲其進展。在一些實施例中，本文中所描述之抗體可用於在有需要之個體中治療免疫相關疾病或延遲其進展。在一些實施例中，該免疫相關疾病與T細胞功能障礙病症相關。在一些實施例中，該T細胞功能障礙病症之特徵在於T細胞耗竭。在一些實施例中，該免疫相關疾病係選自由原因不明性急性感染、慢性感染及腫瘤免疫組成之群。在一些實施例中，本文中所描述之抗體可用於在有需要之個體中增加、增強或刺激免

疫反應或功能。

【0025】在另一態樣中，本發明提供一種多核苷酸(例如，經分離之多核苷酸)，其編碼本文中所描述之抗體中之任一者。在另一態樣中，本發明提供一種載體(例如，表現載體)，其包含用於表現該抗體之多核苷酸。在另一態樣中，本發明提供包含前述多核苷酸及/或載體之宿主細胞。在一些實施例中，該宿主細胞為真核細胞(例如哺乳動物細胞)。在一些實施例中，該真核細胞為293細胞、中國倉鼠卵巢(CHO)細胞、酵母細胞或植物細胞。在一些實施例中，該宿主細胞為原核細胞。在一些實施例中，該原核細胞為大腸桿菌(*E. coli*)。

【0026】在另一態樣中，本發明提供一種產生本文中所描述之抗體中之任一者的方法，該方法包括在培養基中培養包含前述載體(例如表現載體)中之任一者的宿主細胞。在一些實施例中，該方法進一步包括自該宿主細胞或該培養基中回收該抗體。在一些實施例中，該宿主細胞為真核細胞，例如哺乳動物細胞，例如293細胞、中國倉鼠卵巢(CHO)細胞、酵母細胞或植物細胞。在一些實施例中，該宿主細胞為原核細胞。在一些實施例中，該原核細胞為大腸桿菌。

【0027】在另一態樣中，本發明提供一種免疫結合物，其包含本文中所描述之抗體中之任一者及藥劑(例如治療劑，例如細胞毒性劑)。

【0028】在另一態樣中，本發明提供一種組成物，其包含本文中所描述之抗體。在一些實施例中，該組成物進一步包含醫藥學上可接受之載劑、賦形劑或稀釋劑。在一些實施例中，該組成物係用於診斷用途(例如，用於偵測TIGIT表現水準，例如TIGIT蛋白質表現水準)。在一些實施例中，該組成物為醫藥組成物。在一些實施例中，該組成物進一步包含

PD-1軸結合拮抗劑或額外治療劑。

【0029】在另一態樣中，本發明提供本文中所描述之抗體用於製造用以在有需要之個體中治療癌症或延遲其進展之藥劑的用途。在一些實施例中，該癌症選自由以下各項組成之群：非小細胞肺癌、小細胞肺癌、腎細胞癌、結腸直腸癌、卵巢癌、乳癌、胰臟癌、胃癌、膀胱癌、食道癌、間皮瘤、黑色素瘤、頭頸癌、甲狀腺癌、肉瘤、前列腺癌、神經膠母細胞瘤、子宮頸癌、胸腺癌、白血病、淋巴瘤、骨髓瘤、蕈狀肉芽腫、莫克爾氏細胞癌及血液學惡性病。在一些實施例中，該骨髓瘤為MM。在一些實施例中，該藥劑經調配以便經皮下、靜脈內、肌肉內、局部、經口、透皮、經腹膜內、眶內、藉由植入、藉由吸入、經鞘內、心室內或鼻內投與。在一些實施例中，該個體為人類。

【0030】在另一態樣中，本發明提供本文中所描述之抗體用於製造用以在有需要之個體中治療免疫相關疾病或延遲其進展之藥劑的用途。在一些實施例中，該免疫相關疾病與T細胞功能障礙病症相關。在一些實施例中，該T細胞功能障礙病症之特徵在於T細胞耗竭。在一些實施例中，該免疫相關疾病係選自由原因不明性急性感染、慢性感染及腫瘤免疫組成之群。在一些實施例中，該藥劑經調配以便經皮下、靜脈內、肌肉內、局部、經口、透皮、經腹膜內、眶內、藉由植入、藉由吸入、經鞘內、心室內或鼻內投與。在一些實施例中，該個體為人類。

【0031】在另一態樣中，本發明提供本文中所描述之抗體用於製造用以在有需要之個體中增加、增強或刺激免疫反應或功能之藥劑的用途。在一些實施例中，該藥劑經調配以便經皮下、靜脈內、肌肉內、局部、經口、透皮、經腹膜內、眶內、藉由植入、藉由吸入、經鞘內、心室內或鼻

內投與。在一些實施例中，該個體為人類。

【0032】 在另一態樣中，本發明提供一種在個體中治療癌症或延遲其進展之方法，該方法包括向該個體投與有效量之任何一或多種(例如1、2、3、4、5或6種或更多種)本文中所描述之抗體，從而在該個體中治療該癌症或延遲其進展。在一些實施例中，該癌症選自由以下各項組成之群：非小細胞肺癌、小細胞肺癌、腎細胞癌、結腸直腸癌、卵巢癌、乳癌、胰臟癌、胃癌、膀胱癌、食道癌、間皮瘤、黑色素瘤、頭頸癌、甲狀腺癌、肉瘤、前列腺癌、神經膠母細胞瘤、子宮頸癌、胸腺癌、白血病、淋巴瘤、骨髓瘤、蕈狀肉芽腫、莫克爾氏細胞癌及血液學惡性病。在一些實施例中，該骨髓瘤為MM。

【0033】 在另一態樣中，本發明提供一種在個體中治療免疫相關疾病或延遲其進展之方法，該方法包括向該個體投與有效量之一或多種(例如1、2、3、4、5或6種或更多種)本文中所描述之抗體，從而在該個體中治療該免疫相關疾病或延遲其進展。在一些實施例中，該免疫相關疾病與T細胞功能障礙病症相關。在一些實施例中，該T細胞功能障礙病症之特徵在於T細胞耗竭。在一些實施例中，該免疫相關疾病係選自由原因不明性急性感染、慢性感染及腫瘤免疫組成之群。

【0034】 在另一態樣中，本發明提供一種在個體中增加、增強或刺激免疫反應或功能之方法，該方法包括向該個體投與有效量之一或多種(例如1、2、3、4、5或6種或更多種)本文中所描述之抗體，從而在該個體中增加、增強或刺激免疫反應或功能。在一些實施例中，該方法進一步包括向該個體投與PD-1軸結合拮抗劑。在一些實施例中，該PD-1軸結合拮抗劑係在投與該抗體之前或之後投與。在一些實施例中，該PD-1軸結合拮

抗劑係與該抗體同時投與。在一些實施例中，該PD-1軸結合拮抗劑係選自由以下各項組成之群：PD-1結合拮抗劑、PD-L1結合拮抗劑及PD-L2結合拮抗劑。在一些實施例中，該PD-1軸結合拮抗劑為PD-1結合拮抗劑。在一些實施例中，該PD-1結合拮抗劑抑制PD-1與其配位體結合搭配物之結合。在一些實施例中，該PD-1結合拮抗劑抑制PD-1與PD-L1之結合。在一些實施例中，該PD-1結合拮抗劑抑制PD-1與PD-L2之結合。在一些實施例中，該PD-1結合拮抗劑為抗PD-1抗體。在一些實施例中，該PD-1結合拮抗劑係選自由以下各項組成之群：MDX 1106 (尼魯單抗(nivolumab))、MK-3475 (噴羅珠單抗(pembrolizumab))、CT-011 (皮地珠單抗(pidilizumab))、MEDI-0680 (AMP-514)、PDR001、REGN2810及BGB-108。在一些實施例中，該PD-1軸結合拮抗劑為PD-L1結合拮抗劑。在一些實施例中，該PD-L1結合拮抗劑抑制PD-L1與PD-1之結合。在一些實施例中，該PD-L1結合拮抗劑抑制PD-L1與B7-1之結合。在一些實施例中，該PD-L1結合拮抗劑抑制PD-L1與PD-1及B7-1兩者之結合。在一些實施例中，該PD-L1結合拮抗劑為抗PD-L1抗體。在一些實施例中，該抗PD-L1抗體係選自由以下各項組成之群：MPDL3280A (阿替珠單抗(atezolizumab))、YW243.55.S70、MDX-1105、MEDI4736 (度伐魯單抗(durvalumab))及MSB0010718C (阿維魯單抗(avelumab))。在一些實施例中，該抗體為MPDL3280A。在一些實施例中，該PD-1軸結合拮抗劑為PD-L2結合拮抗劑。在一些實施例中，該PD-L2結合拮抗劑為抗PD-L2抗體。在一些實施例中，該PD-L2結合拮抗劑為免疫黏著素。

【0035】 在一些實施例中，以上所描述之治療方法中之任一種可進一步包括向該個體投與OX40結合促效劑。在一些實施例中，該OX40結合促

效劑係在投與該抗體及/或該PD-1軸結合拮抗劑之前或之後投與。在一些實施例中，該OX40結合促效劑係與該抗體及/或該PD-1軸結合拮抗劑同時投與。在一些實施例中，該OX40結合促效劑係選自由以下各項組成之群：OX40促效抗體、OX40L促效片段、OX40寡聚受體及OX40免疫黏著素。在一些實施例中，該OX40促效抗體使表現人類OX40之細胞耗竭。在一些實施例中，該等表現人類OX40之細胞為CD4+效應T細胞。在一些實施例中，該等表現人類OX40之細胞為調節性T (Treg)細胞。在一些實施例中，該耗竭係藉由ADCC及/或吞噬作用來進行。在一些實施例中，該OX40促效抗體以小於或等於約1 nM之親和力結合人類OX40。在一些實施例中，該OX40促效抗體以小於或等於約0.45 nM之親和力結合人類OX40。在一些實施例中，該OX40促效抗體以小於或等於約0.4 nM之親和力結合人類OX40。在一些實施例中，該OX40促效抗體以小於或等於約0.3 µg/ml之EC50結合人類OX40。在一些實施例中，該OX40促效抗體以小於或等於0.2 µg/ml之EC50結合人類OX40。在一些實施例中，與用該OX40促效抗體進行治療之前的增殖及/或細胞因子產生相比，該OX40促效抗體增加CD4+效應T細胞增殖及/或增加該CD4+效應T細胞之細胞因子產生。在一些實施例中，該OX40促效抗體增加記憶T細胞增殖及/或增加記憶T細胞之細胞因子產生。在一些實施例中，該細胞因子產生為IFN-γ產生。在一些實施例中，該OX40促效抗體抑制Treg功能。在一些實施例中，該OX40促效抗體抑制對效應T細胞功能(例如效應T細胞增殖及/或細胞因子產生)之Treg阻遏。在一些實施例中，該效應T細胞為CD4+效應T細胞。在一些實施例中，該OX40促效抗體增加表現OX40之靶細胞中的OX40信號轉導。在一些實施例中，藉由監測NFkB下游信號傳導來偵測該

OX40信號轉導。在一些實施例中，該OX40促效抗體包含有包含可消除與人類效應細胞之結合之突變的變異IgG1 Fc多肽，且相對於包含天然序列IgG1 Fc部分之OX40促效抗體具有降低之活性。在一些實施例中，該OX40促效抗體包含有包含DANA突變之變異IgG1 Fc多肽。在一些實施例中，該OX40促效抗體包含(a) VH結構域，其包含(i) HVR-H1，其包含SEQ ID NO: 278、279或280之胺基酸序列，(ii) HVR-H2，其包含SEQ ID NO: 281、282、283、284、285或286之胺基酸序列，及(iii) HVR-H3，其包含選自SEQ ID NO: 287、288或289之胺基酸序列；(b) VL結構域，其包含(i) HVR-L1，其包含SEQ ID NO: 290之胺基酸序列，(ii) HVR-L2，其包含SEQ ID NO: 291之胺基酸序列，及(iii) HVR-L3，其包含SEQ ID NO: 292、293、294、295、296、297、298或299之胺基酸序列。在一些實施例中，該OX40促效抗體包含(a) HVR-H1，其包含SEQ ID NO: 278之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含SEQ ID NO: 281之胺基酸序列；(c) HVR-H3，其包含SEQ ID NO: 287之胺基酸序列；(d)HVR-L1，其包含SEQ ID NO: 290之胺基酸序列；(e) HVR-L2，其包含SEQ ID NO: 291之胺基酸序列；及(f) HVR-L3，其包含選自SEQ ID NO: 292之胺基酸序列。在一些實施例中，該OX40促效抗體包含(a) HVR-H1，其包含SEQ ID NO: 278之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含SEQ ID NO: 281之胺基酸序列；(c) HVR-H3，其包含SEQ ID NO: 287之胺基酸序列；(d)HVR-L1，其包含SEQ ID NO: 290之胺基酸序列；(e) HVR-L2，其包含SEQ ID NO: 291之胺基酸序列；及(f) HVR-L3，其包含選自SEQ ID NO: 297之胺基酸序列。在一些實施例中，該OX40促效抗體包含(a) HVR-H1，其包含SEQ ID NO: 278之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含

SEQ ID NO: 281之胺基酸序列；(c) HVR-H3，其包含SEQ ID NO: 287之胺基酸序列；(d)HVR-L1，其包含SEQ ID NO: 290之胺基酸序列；(e) HVR-L2，其包含SEQ ID NO: 291之胺基酸序列；及(f) HVR-L3，其包含選自SEQ ID NO: 298之胺基酸序列。在一些實施例中，該OX40促效抗體包含與SEQ ID NO: 300-325中任一者之胺基酸序列具有至少90%序列一致性的VH序列。在一些實施例中，該OX40促效抗體包含與SEQ ID NO: 300之胺基酸序列具有至少90%序列一致性的VH序列。在一些實施例中，SEQ ID NO: 300中有總計1至10個胺基酸已經取代、插入及/或缺失。在一些實施例中，該OX40促效抗體包含有包含一、二或三個選自以下之HVR的VH：(a) HVR-H1，其包含SEQ ID NO: 278之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含SEQ ID NO: 281之胺基酸序列；及(c) HVR-H3，其包含SEQ ID NO: 287之胺基酸序列。在一些實施例中，該OX40促效抗體包含與SEQ ID NO: 326-351中任一者之胺基酸序列具有至少90%序列一致性的VL序列。在一些實施例中，該OX40促效抗體包含與SEQ ID NO: 326之胺基酸序列具有至少90%一致性的VL。在一些實施例中，SEQ ID NO: 326中有總計1至10個胺基酸已經取代、插入及/或缺失。在一些實施例中，該OX40促效抗體包含有包含一、二或三個選自以下之HVR的VL：(a) HVR-L1，其包含SEQ ID NO: 290之胺基酸序列；(b) HVR-L2，其包含SEQ ID NO: 291之胺基酸序列；及(c) HVR-L3，其包含SEQ ID NO: 292之胺基酸序列。在一些實施例中，該OX40促效抗體包含(a) SEQ ID NO: 300之VH序列；(b) SEQ ID NO: 326之VL序列；或(c)如(a)中之VH序列及如(b)中之VL序列。在一些實施例中，該OX40促效抗體包含(a) SEQ ID NO: 319之VH序列；(b) SEQ ID NO: 345之VL序列；或(c)

如(a)中之VH序列及如(b)中之VL序列。在一些實施例中，該OX40促效抗體包含(a) SEQ ID NO: 320之VH序列；(b) SEQ ID NO: 346之VL序列；或(c)如(a)中之VH序列及如(b)中之VL序列。在一些實施例中，該OX40促效抗體為抗體L106、抗體ACT35、MEDI6469或MEDI0562。在一些實施例中，該OX40促效抗體為全長IgG1抗體。在一些實施例中，該OX40免疫黏著素為三聚OX40-Fc蛋白。

【0036】 在一些實施例中，以上所描述之治療方法中之任一種可進一步包括向該個體投與可降低或抑制一或多種額外免疫共抑制受體之藥劑。在一些實施例中，該一或多種額外免疫共抑制受體係選自由以下各項組成之群：PD-1、CTLA-4、LAG3、TIM3、BTLA、VISTA、B7H4及CD96。在一些實施例中，以上所描述之治療方法中之任一種可進一步包括向該個體投與額外治療劑。在一些實施例中，該額外治療劑為化學治療劑。在一些實施例中，抗體係經皮下、靜脈內、肌肉內、局部、經口、透皮、經腹膜內、眶內、藉由植入、藉由吸入、經鞘內、心室內或鼻內投與。在一些實施例中，該個體為人類。

【0037】 在另一態樣中，本發明提供一種套組，其包括任何一或多種(例如1、2、3、4、5或6種或更多種)本文中所描述之抗體及包裝插頁，該包裝插頁包括關於使用該抗體在個體中治療癌症或延遲其進展之說明。在一些實施例中，該癌症選自由以下各項組成之群：非小細胞肺癌、小細胞肺癌、腎細胞癌、結腸直腸癌、卵巢癌、乳癌、胰臟癌、胃癌、膀胱癌、食道癌、間皮瘤、黑色素瘤、頭頸癌、甲狀腺癌、肉瘤、前列腺癌、神經膠母細胞瘤、子宮頸癌、胸腺癌、白血病、淋巴瘤、骨髓瘤、蕈狀肉芽腫、莫克爾氏細胞癌及血液學惡性病。在一些實施例中，該個體為人類。

在一些實施例中，該骨髓瘤為MM。

【0038】 在另一態樣中，本發明提供一種套組，其包括任何一或多種(例如1、2、3、4、5或6種或更多種)本文中所描述之抗體及包裝插頁，該包裝插頁包括關於使用該抗體在個體中治療免疫相關疾病或延遲其進展之說明。在一些實施例中，該免疫相關疾病與T細胞功能障礙病症相關。在一些實施例中，該T細胞功能障礙病症之特徵在於T細胞耗竭。在一些實施例中，該免疫相關疾病係選自由原因不明性急性感染、慢性感染及腫瘤免疫組成之群。在一些實施例中，該個體為人類。

【0039】 在另一態樣中，本發明提供一種套組，其包括任何一或多種(例如1、2、3、4、5或6種或更多種)本文中所描述之抗體及包裝插頁，該包裝插頁包括關於使用該抗體在個體中增加、增強或刺激免疫反應或功能之說明。在一些實施例中，該個體為人類。

【圖式簡單說明】

【0040】 圖1A為CHO-TIGIT結合分析之示意圖。

【0041】 圖1B為顯示圖1A中所描繪之使用表現人類TIGIT之CHO細胞及不同濃度之所指示之OMT衍生抗TIGIT抗體的CHO-TIGIT結合分析之結果(如藉由FACS所分析)的圖。

【0042】 圖1C為顯示圖1A中所描繪之使用表現食蟹獼猴(cyno) TIGIT之CHO細胞及不同濃度之所指示之OMT衍生抗TIGIT抗體的CHO-TIGIT結合分析之結果(如藉由FACS所分析)的圖。

【0043】 圖1D為顯示圖1A中所描繪之使用表現人類TIGIT之CHO細胞及不同濃度之所指示之SD衍生抗TIGIT抗體的CHO-TIGIT結合分析之結果(如藉由FACS所分析)的圖。

【0044】圖1E為顯示圖1A中所描繪之使用表現cyno TIGIT之CHO細胞及不同濃度之所指示之SD衍生抗TIGIT抗體的CHO-TIGIT結合分析之結果(如藉由FACS所分析)的圖。

【0045】圖2A為顯示所指示之OMT衍生抗TIGIT抗體與人類CD4 T細胞之結合隨抗體濃度而變化之圖。

【0046】圖2B為顯示所指示之OMT衍生抗TIGIT抗體與人類CD8 T細胞之結合隨抗體濃度而變化之圖。

【0047】圖2C為顯示所指示之SD衍生抗TIGIT抗體與人類CD4 T細胞之結合隨抗體濃度而變化之圖。

【0048】圖2D為顯示所指示之SD衍生抗TIGIT抗體與人類CD8 T細胞之結合隨抗體濃度而變化之圖。

【0049】圖3A為顯示使用經人類PVR-Fc融合蛋白塗佈之培養板、人類TIGIT及所指示之抗TIGIT抗體(呈Fab或IgG形式之10A7及4.1D3.Q1E)或抗CSF1 Fab對照之阻斷ELISA分析之結果隨抗體/Fab濃度而變化的圖。

【0050】圖3B為顯示使用經cyno PVR-Fc融合蛋白塗佈之培養板、cyno TIGIT及所指示之抗TIGIT抗體(呈Fab或IgG形式之10A7及4.1D3.Q1E)或抗CSF1 Fab對照之阻斷ELISA分析之結果隨抗體/Fab濃度而變化的圖。

【0051】圖3C為顯示使用經鼠類PVR-Fc融合蛋白塗佈之培養板、鼠類TIGIT及所指示之抗TIGIT抗體(呈Fab或IgG形式之10A7及4.1D3.Q1E)或抗CSF1 Fab對照之阻斷ELISA分析之結果隨抗體/Fab濃度而變化的圖。

【0052】圖3D為顯示圖3A至圖3C中所描述之阻斷ELISA分析之結果的表。

【0053】圖4A為CHO-TIGIT PVR阻斷分析之示意圖。

【0054】圖4B為顯示圖4A中所描繪之使用表現人類TIGIT之CHO細胞及不同濃度之所指示之OMT衍生抗TIGIT抗體的CHO-TIGIT PVR阻斷分析之結果(如藉由FACS所分析)的圖。

【0055】圖4C為顯示圖4A中所描繪之使用表現cyno TIGIT之CHO細胞及不同濃度之所指示之OMT衍生抗TIGIT抗體的CHO-TIGIT PVR阻斷分析之結果(如藉由FACS所分析)的圖。

【0056】圖4D為顯示圖4A中所描繪之使用表現人類TIGIT之CHO細胞及不同濃度之所指示之SD衍生抗TIGIT抗體的CHO-TIGIT PVR阻斷分析之結果(如藉由FACS所分析)的圖。

【0057】圖4E為顯示圖4A中所描繪之使用表現cyno TIGIT之CHO細胞及不同濃度之所指示之SD衍生抗TIGIT抗體的CHO-TIGIT PVR阻斷分析之結果(如藉由FACS所分析)的圖。

【0058】圖5A為顯示所指示之抗TIGIT抗體在10 mg/kg靜脈內投藥後在食蟹獼猴中之藥物動力學清除率(作為血清濃度($\mu\text{g/ml}$)隨時間(天)變化之函數)的圖。

【0059】圖5B為顯示圖5A中之藥物動力學清除率實驗中所測試之各抗體的計算清除率值的表。

【0060】圖5C為顯示抗TIGIT抗體h10A7.K4G3及4.1D3在10 mg/kg靜脈內投藥後在食蟹獼猴中之藥物動力學清除率(作為血清濃度($\mu\text{g/ml}$)隨時間(天；第0天至第7天)變化之函數)的圖。

【0061】圖5D為顯示圖5C中之藥物動力學清除率實驗中所測試之抗TIGIT抗體h10A7.K4G3及4.1D3的計算清除率值的表。

【0062】圖6A為與人類TIGIT結合之4.1D3 Fab之晶體結構的渲染圖，其中藉由色彩來指示並區分4.1D3重鏈(HC)及輕鏈(LC)區。

【0063】圖6B為與人類TIGIT結合之4.1D3 Fab之晶體結構與已知PVR-TIGIT結構(PDB 3UDW)疊合之渲染圖，其顯示4.1D3抗體及PVR對TIGIT具有重疊之結合位點。

【0064】圖6C為與人類TIGIT結合之4.1D3 Fab之晶體結構的渲染圖，其中指示PVR結合位點之相對位置。亦指示TIGIT之72-79環之相對位置。

【0065】圖6D及圖6E為與人類TIGIT結合之4.1D3 Fab之晶體結構自不同視向之渲染圖，從而鑑別出4.1D3 (抗體決定基殘基)及TIGIT (抗原決定基殘基)之某些關鍵接觸殘基。藉由丙胺酸掃描突變誘發，鑑別出圖6E中所指示之加框殘基為功能上重要之抗原決定基殘基。

【0066】圖7A為顯示所鑑別之抗TIGIT抗體中之每一者對所指示之人類TIGIT丙胺酸掃描突變體之 K_D 值(nM)的圖表。

【0067】圖7B為顯示所鑑別之抗TIGIT抗體中之每一者對所指示之人類TIGIT丙胺酸掃描突變體之 K_D 值(nM) (已針對野生型人類TIGIT靶進行標準化)的圖表。分別以淡灰色及深灰色陰影來指示導致結合親和力下降1至10倍或超過10倍之TIGIT丙胺酸掃描突變體。

【0068】圖7C為人類TIGIT結構之帶狀渲染圖，其中被丙胺酸掃描突變誘發鑑別為對10A7識別而言重要之殘基指示且表示為球形。

【0069】圖7D為人類TIGIT結構之帶狀渲染圖，其中被丙胺酸掃描突

變誘發鑑別為對h1A5識別而言重要之殘基指示且表示為球形。

【0070】圖7E為人類TIGIT結構之帶狀渲染圖，其中被丙胺酸掃描突變誘發鑑別為對4.1D3識別而言重要之殘基指示且表示為球形。

【0071】圖7F為人類TIGIT結構之帶狀渲染圖，其中被丙胺酸掃描突變誘發鑑別為對7.4A3識別而言重要之殘基指示且表示為球形。

【0072】圖7G為人類TIGIT結構之帶狀渲染圖，其中被丙胺酸掃描突變誘發鑑別為對4.1A4識別而言重要之殘基指示且表示為球形。

【0073】圖7H為人類TIGIT結構之帶狀渲染圖，其中被丙胺酸掃描突變誘發鑑別為對h6B2識別而言重要之殘基指示且表示為球形。

【0074】圖7I為人類TIGIT結構之帶狀渲染圖，其中被丙胺酸掃描突變誘發鑑別為對h7E7識別而言重要之殘基指示且表示為球形。

【0075】圖8為與人類TIGIT結合之1A5 Fab之晶體結構的渲染圖，其中藉由色彩來指示並區分1A5重鏈(HC)及輕鏈(LC)區。

【0076】圖9為4.1D3-TIGIT、1A5-TIGIT及10A7-TIGIT複合物之晶體結構關於TIGIT疊合在彼此上之渲染圖，其顯示該三種抗TIGIT抗體在不相同之抗原決定基處與人類TIGIT結合。

【0077】圖10A為與人類TIGIT結合之10A7 Fab之晶體結構的渲染圖，其中藉由色彩來指示並區分10A7重鏈(HC)及輕鏈(LC)區。

【0078】圖10B為與人類TIGIT結合之10A7 Fab之晶體結構的渲染圖，其中指示PVR結合位點之相對位置。亦指示TIGIT之72-79環之相對位置。

【0079】圖11為4.1D3 (左上)、10A7 (正中)及1A5 (右下)抗體之一系列渲染圖及人類TIGIT之Ser78、Ser80及Lys82殘基的相對位置。該等結

構指示人類TIGIT之Ser78、Ser80及Lys82殘基對於4.1D3為關鍵抗原決定基殘基，但對於10A7或1A5則不然，其中此三個殘基位於距抗體結合袋較遠處。

【0080】圖12為顯示如藉由多色流式細胞術所評定之自多發性骨髓瘤(MM)患者骨髓分離之CD4⁺及CD8⁺ T細胞上之CD45、PD-1、TIGIT及CD226表現(上列)以及自健康患者外周血分離之CD4⁺及CD8⁺ T細胞上之PD-1、TIGIT及CD226表現(下列)的一系列圖。

【0081】圖13為顯示TIGIT及PD-1共表現於MM患者骨髓中之CD4⁺及CD8⁺ T細胞上的一系列流式細胞術圖(左)及所附曲線圖(右)。

【實施方式】

I. 一般技術

【0082】本文中所描述或提及之技術及程序為熟習此項技術者一般充分理解且通常採用的，舉例而言，其使用習知方法，諸如以下文獻中所描述之廣泛利用之方法來進行：Sambrook等人，*Molecular Cloning: A Laboratory Manual* 第3版(2001) Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y.；*Current Protocols in Molecular Biology* (F.M. Ausubel等人編，(2003))；叢書*Methods in Enzymology* (Academic Press, Inc.): *PCR 2: A Practical Approach* (M.J. MacPherson, B.D. Hames及G.R. Taylor編(1995))，Harlow及Lane編(1988) *Antibodies, A Laboratory Manual*, and *Animal Cell Culture* (R.I. Freshney編(1987))；*Oligonucleotide Synthesis* (M.J. Gait編，1984)；*Methods in Molecular Biology*, Humana Press；*Cell Biology: A Laboratory Notebook* (J.E. Cellis編，1998) Academic Press；*Animal Cell Culture* (R.I. Freshney)編，

1987) ; *Introduction to Cell and Tissue Culture* (J.P. Mather 及 P.E. Roberts, 1998) Plenum Press ; *Cell and Tissue Culture: Laboratory Procedures* (A. Doyle, J.B. Griffiths 及 D.G. Newell 編, 1993-8) J. Wiley and Sons ; *Handbook of Experimental Immunology* (D.M. Weir 及 C.C. Blackwell 編) ; *Gene Transfer Vectors for Mammalian Cells* (J.M. Miller 及 M.P. Calos 編, 1987) ; *PCR: The Polymerase Chain Reaction*, (Mullis 等人編, 1994) ; *Current Protocols in Immunology* (J.E. Coligan 等人編, 1991) ; *Short Protocols in Molecular Biology* (Wiley and Sons, 1999) ; *Immunobiology* (C.A. Janeway 及 P. Travers, 1997) ; *Antibodies* (P. Finch, 1997) ; *Antibodies: A Practical Approach* (D. Catty. 編, IRL Press, 1988-1989) ; *Monoclonal Antibodies: A Practical Approach* (P. Shepherd 及 C. Dean 編, Oxford University Press, 2000) ; *Using Antibodies: A Laboratory Manual* (E. Harlow 及 D. Lane (Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1999) ; *The Antibodies* (M. Zanetti 及 J. D. Capra 編, Harwood Academic Publishers, 1995) ; 及 *Cancer: Principles and Practice of Oncology* (V.T. DeVita 等人編, J.B. Lippincott Company, 1993) 。

II. 定義

【0083】除非另外指示，否則如本文中所使用之術語「TIGIT」或「具有Ig及ITIM結構域之T細胞免疫受體」係指來自於任何脊椎動物來源，包括哺乳動物，諸如靈長類動物(例如人類)及齧齒動物(例如小鼠及大鼠)之任何天然TIGIT。TIGIT在此項技術中亦稱為DKFZp667A205、FLJ39873、含V-set及免疫球蛋白結構域之蛋白9、含V-set及跨膜域之蛋

白3、VSIG9、VSTM3及WUCAM。該術語涵蓋「全長」未處理TIGIT (例如，具有SEQ ID NO: 352之胺基酸序列的全長人類TIGIT)以及由在細胞中處理而產生之任何形式之TIGIT (例如，具有SEQ ID NO: 353之胺基酸序列的無信號序列之經處理人類TIGIT)。該術語亦涵蓋天然存在之TIGIT變異體，例如剪接變異體或對偶基因變異體。例示性人類TIGIT之胺基酸序列可見於UniProt登錄號Q495A1下。

【0084】術語「抗TIGIT抗體」及「特異性結合TIGIT之抗體」係指能夠以充足親和力結合TIGIT，從而使抗體適用作診斷及/或治療劑用於靶向TIGIT之抗體。在一個實施例中，抗TIGIT抗體與無關非TIGIT蛋白之結合程度小於該抗體與TIGIT之結合的約10%，如例如藉由放射性免疫分析法(RIA)所量測。在某些實施例中，結合TIGIT之抗體具有 $\leq 1\mu\text{M}$ 、 $\leq 100\text{ nM}$ 、 $\leq 10\text{ nM}$ 、 $\leq 1\text{ nM}$ 、 $\leq 0.1\text{ nM}$ 、 $\leq 0.01\text{ nM}$ 或 $\leq 0.001\text{ nM}$ (例如 10^{-8} M 或更小，例如 10^{-8} M 至 10^{-13} M ，例如 10^{-9} M 至 10^{-13} M)之解離常數(Kd)。在某些實施例中，抗TIGIT抗體結合在來自於不同物種之TIGIT間保守之TIGIT抗原決定基或允許跨物種反應性之TIGIT抗原決定基，諸如包含胺基酸殘基Ser78、Ser80及Lys82之抗原決定基。

【0085】術語「抗體」包括單株抗體(包括具有免疫球蛋白Fc區之全長抗體)、具有多抗原決定基特異性之抗體組成物、多特異性抗體(例如雙特異性抗體)、雙功能抗體及單鏈分子以及抗體片段(例如Fab、F(ab')₂及Fv)。術語「免疫球蛋白」(Ig)與「抗體」在本文中可互換使用。

【0086】術語「經分離之抗體」當用於描述本文中所揭示之各種抗體時意謂已鑑別並且自表現其之細胞或細胞培養物中分離及/或回收之抗體。其天然環境之污染組分為通常將會干擾多肽之診斷性或治療性用途的

物質，且可包括酶、激素及其他蛋白質或非蛋白質溶質。在一些實施例中，抗體被純化至大於95%或99%純度，如藉由例如電泳(例如SDS-PAGE、等電聚焦(IEF)、毛細管電泳)或層析(例如離子交換或逆相HPLC)所測定。關於用於評估抗體純度之方法的綜述，參見例如Flatman等人, *J. Chromatogr. B* 848:79-87 (2007)。在較佳實施例中，抗體將純化至(1)足以藉由使用旋杯式定序儀獲得N末端或內部胺基酸序列之至少15個殘基的程度；或(2)均質(藉由使用考馬斯藍或較佳銀染色之在非還原或還原條件下進行之SDS-PAGE)。經分離之抗體包括重組細胞內之原位抗體，此係因為多肽天然環境之至少一種組分將不存在。然而，通常將藉由至少一個純化步驟來製備經分離之多肽。

【0087】基本4鏈抗體單元為由兩個相同輕(L)鏈與兩個相同重(H)鏈構成之異源四聚糖蛋白。IgM抗體由5個基本異源四聚體單元以及稱為J鏈之額外多肽組成，且含有10個抗原結合位點，而IgA抗體包含可聚合以形成多價組裝體之2至5個基本4鏈單元與J鏈之組合。在IgG之情況下，該4鏈單元一般為約150,000道爾頓。各L鏈藉由一個共價二硫鍵與H鏈連接，而兩個H鏈藉由一或多個二硫鍵與彼此連接，視H鏈同型而定。各H及L鏈亦具有規則間隔之鏈內二硫橋。各H鏈在N末端具有可變域(V_H)，繼之以三個恆定域(C_H) (對於α及γ鏈中之每一者)及四個C_H域(對於μ及ε同型)。各L鏈在N末端具有可變域(V_L)，繼之以處於其另一端之恆定域。將V_L與V_H對準，並且將C_L與重鏈第一恆定域(C_{H1})對準。據信特定胺基酸殘基可在輕鏈與重鏈可變域之間形成界面。V_H與V_L配對在一起形成單一抗原結合位點。關於不同類別抗體之結構及性質，參見例如*Basic and Clinical Immunology*, 第8版, Daniel P. Sties, Abba I. Terr及Tristram G. Parslow

(編), Appleton & Lange, Norwalk, CT, 1994, 第71頁及第6章。可將來自於任何脊椎動物物種之L鏈基於其恆定域之胺基酸序列而分配至兩種明顯不同之類型(稱為 κ 及 λ)之一。視其重鏈恆定域(CH)之胺基酸序列而定, 可將免疫球蛋白分配至不同的類別或同型。存在五個免疫球蛋白類別: IgA、IgD、IgE、IgG及IgM, 其分別具有指定為 α 、 δ 、 ϵ 、 γ 及 μ 之重鏈。基於CH序列及功能之相對微差異將 γ 及 α 類別進一步分成子類, 例如, 人類表現以下子類: IgG1、IgG2A、IgG2B、IgG3、IgG4、IgA1及IgA2。

【0088】抗體之「可變區」或「可變域」係指抗體重鏈或輕鏈之胺基末端結構域。重鏈及輕鏈之可變域分別可稱為「VH」及「VL」。此等結構域一般為抗體之最可變部分(相對於同一類別之其他抗體)且含有抗原結合位點。

【0089】術語「可變」係指可變域之某些區段的序列在抗體之間廣泛不同。V結構域介導抗原結合且限定特定抗體對其特定抗原之特異性。然而, 可變性並非均勻分布於可變域之整個跨度上。相反, 其集中於輕鏈及重鏈可變域兩者中稱為高變區(HVR)之三個區段內。可變域中更高度保守之部分稱為構架區(FR)。天然重鏈及輕鏈之可變域各自包含四個FR區, 大部分呈 β 片構形, 由三個HVR連接, 由此形成連接 β 片結構之環且在一些情況下形成 β 片結構之一部分。各鏈中之HVR由FR區保持緊密鄰近, 且與來自另一鏈之HVR一起促成抗體之抗原結合位點之形成(參見Kabat等人, *Sequences of Immunological Interest*, 第五版, National Institute of Health, Bethesda, MD (1991))。恆定域不直接參與抗體與抗原之結合, 但展現多種效應功能, 諸如抗體參與抗體依賴性細胞毒性。

【0090】「阻斷抗體」或「拮抗抗體」為抑制或降低其所結合之抗原

之生物活性的抗體。在一些實施例中，阻斷抗體或拮抗抗體實質上或完全抑制抗原之生物活性。本發明之抗TIGIT抗體可阻斷藉由PVR、PVRL2及/或PVRL3進行之信號傳導，從而使T細胞自對抗原刺激之功能障礙狀態恢復功能反應(例如增殖、細胞因子產生、靶細胞殺死)。

【0091】「促效抗體」或「活化抗體」為增強或引發其所結合之抗原之信號傳導的抗體。在一些實施例中，促效抗體在不存在天然配位體之情況下引起或活化信號傳導。本發明之OX40促效抗體可增加記憶T細胞增殖、增加記憶T細胞之細胞因子產生、抑制Treg細胞功能及/或抑制對效應T細胞功能(諸如效應T細胞增殖及/或細胞因子產生)之Treg細胞阻遏。

【0092】「抗原決定基」為抗原中與抗體特異性結合之部分。對於多肽抗原，抗原決定基一般為約4至15個可能連續或不連續之胺基酸殘基的肽部分。

【0093】與參考抗體「結合相同抗原決定基之抗體」係指在競爭分析法中阻斷參考抗體與其抗原結合達50%以上的抗體，且相反，參考抗體在競爭分析法中阻斷該抗體與其抗原結合達50%以上。本文中提供例示性競爭分析法。

【0094】「抗體決定基」意謂選擇性地結合抗原之抗原決定基的抗體部分。抗體決定基典型地包括來自於抗體之VH及VL鏈且特定言之來自於抗體之HVR區的胺基酸。

【0095】如本文中所使用之術語「單株抗體」係指獲自實質上同源之抗體群體的抗體，亦即，構成該群體之個別抗體為一致的，除了可能以微量存在之可能天然存在之突變及/或轉譯後修飾(例如異構化、醯胺化)。單株抗體具有高特異性，針對單一抗原位點。與典型地包括針對不同決定子

(抗原決定基)之不同抗體的多株抗體製劑相反，各單株抗體針對抗原上之單一決定子。除其特異性以外，單株抗體之有利之處在於其係由未受其他免疫球蛋白污染之雜交瘤培養物來合成。修飾語「單株」指示抗體之特徵為獲自實質上均質之抗體群體，而不應被視為需要藉由任何特定方法來產生抗體。舉例而言，根據本發明使用之單株抗體可藉由多種技術來產生，包括例如雜交瘤方法(例如 Kohler 及 Milstein., *Nature*, 256:495-97 (1975)；Hongo等人, *Hybridoma*, 14 (3): 253-260 (1995)；Harlow等人, *Antibodies: A Laboratory Manual*, (Cold Spring Harbor Laboratory Press, 第2版, 1988)；Hammerling等人, *Monoclonal Antibodies and T-Cell Hybridomas* 563-681 (Elsevier, N.Y., 1981))、重組DNA方法(參見例如美國專利第4,816,567號)、噬菌體呈現技術(參見例如 Clackson 等人, *Nature*, 352: 624-628 (1991)；Marks 等人, *J. Mol. Biol.* 222: 581-597 (1992)；Sidhu 等人, *J. Mol. Biol.* 338(2): 299-310 (2004)；Lee 等人, *J. Mol. Biol.* 340(5): 1073-1093 (2004)；Fellouse, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 101(34): 12467-12472 (2004)；及 Lee 等人, *J. Immunol. Methods* 284(1-2): 119-132 (2004))及用於在具有部分或所有人類免疫球蛋白基因座或編碼人類免疫球蛋白序列之基因的動物中產生人類或類人類抗體之技術(參見例如 WO 1998/24893；WO 1996/34096；WO 1996/33735；WO 1991/10741；Jakobovits 等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90: 2551 (1993)；Jakobovits 等人, *Nature* 362: 255-258 (1993)；Bruggemann 等人, *Year in Immunol.* 7:33 (1993)；美國專利第 5,545,807 號、第 5,545,806 號、第 5,569,825 號、第 5,625,126 號、第 5,633,425 號及第 5,661,016 號；Marks 等人, *Bio/Technology* 10: 779-783 (1992)；Lonberg

等人, *Nature* 368: 856-859 (1994) ; Morrison, *Nature* 368: 812-813 (1994) ; Fishwild 等人, *Nature Biotechnol.* 14: 845-851 (1996) ; Neuberger, *Nature Biotechnol.* 14: 826 (1996) ; 以及 Lonberg 及 Huszar, *Intern. Rev. Immunol.* 13: 65-93 (1995))。

【0096】術語「裸抗體」係指未與細胞毒性部分或放射性標記結合之抗體。

【0097】術語「全長抗體」、「完整抗體」或「整抗體」可互換用於指抗體呈其實質上完整之形式，與抗體片段相反。特定言之，整抗體包括具有包括Fc區之重鏈及輕鏈的彼等抗體。恆定域可為天然序列恆定域(例如，人類天然序列恆定域)或其胺基酸序列變異體。在一些情況下，完整抗體可具有一或多種效應功能。

【0098】「抗體片段」包含完整抗體之一部分，較佳為完整抗體之抗原結合區及/或可變區。抗體片段之實例包括但不限於Fab、Fab'、F(ab')₂及Fv片段；雙功能抗體；線性抗體(參見美國專利第5,641,870號實例2；Zapata等人, *Protein Eng.* 8(10): 1057-1062 [1995])；單鏈抗體分子(例如scFv)；及由抗體片段形成之多特異性抗體。對抗體進行木瓜蛋白酶消化產生兩個一致抗原結合片段，稱為「Fab」片段及剩餘「Fc」片段，該名稱體現能夠容易地結晶。Fab片段由整個L鏈以及H鏈可變區結構域(V_H)及一個重鏈之第一恆定域(C_{H1})組成。各Fab片段就抗原結合而言為單價的，亦即，其具有單一抗原結合位點。對抗體進行胃蛋白酶處理產生單一大F(ab')₂片段，其大致相當於具有不同的抗原結合活性的兩個二硫鍵連接型Fab片段且仍能夠使抗原交聯。Fab'片段與Fab片段之不同之處在於在C_{H1}結構域之羧基末端具有數個額外殘基，包括來自於抗體鉸鏈區之一或多個

半胱胺酸。Fab'-SH為本文中用於恆定域之半胱胺酸殘基攜帶游離硫醇基之Fab'的名稱。F(ab')₂抗體片段起初產生為成對Fab'片段，在其之間具有鉸鏈半胱胺酸。抗體片段之其他化學偶合亦為已知的。

【0099】 Fc片段包含由二硫鍵保持在一起之兩個H鏈的羧基末端部分。抗體之效應功能由Fc區中之序列決定，該區域亦可被在某些類型細胞上所發現之Fc受體(FcR)識別。

【0100】 「F_v」為最小抗體片段，其含有完整抗原識別及結合位點。此片段由一個重鏈可變區結構域與一個輕鏈可變區結構域緊密非共價締合之二聚體組成。自此兩個結構域之摺疊發出六個高變環(各3個環來自於H及L鏈)，其貢獻胺基酸殘基以用於抗原結合且賦予抗體抗原結合特異性。然而，即使單一可變域(或僅包含三個抗原特異性HVR之半F_v)亦能夠識別並結合抗原，但親和力低於整個結合位點。

【0101】 「單鏈F_v」亦縮寫為「sF_v」或「scF_v」，其為包含連接至單一多肽鏈中之V_H及V_L抗體結構域的抗體片段。sF_v多肽較佳進一步包含介於V_H與V_L結構域之間的多肽連接子，其使得該sF_v能夠形成抗原結合所需之結構。關於sF_v之綜述，參見Pluckthun, *The Pharmacology of Monoclonal Antibodies*, 第113卷，Rosenburg及Moore編，Springer-Verlag, New York, 第269-315頁(1994)。

【0102】 本發明抗體之「功能片段」包含完整抗體之一部分，一般包括完整抗體之抗原結合或可變區或者保留或已修飾FcR結合能力之抗體Fc區。抗體片段之實例包括線性抗體、單鏈抗體分子及由抗體片段形成之多特異性抗體。

【0103】 術語「雙功能抗體」係指藉由以下方式製備之小抗體片段：

在V_H與V_L結構域之間用短連接子(約5至10個殘基)構建sFv片段(參見前一段落)以便達成V結構域之鏈間而非鏈內配對，從而產生二價片段，亦即，具有兩個抗原結合位點之片段。雙特異性雙功能抗體為兩個「交叉」sFv片段之異源二聚體，其中該兩個抗體之V_H及V_L結構域存在於不同的多肽鏈上。雙功能抗體更詳細描述於例如以下文獻中：EP 404,097；WO 93/11161；Hollinger等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90: 6444-6448 (1993)。

【0104】本文中之單株抗體尤其包括「嵌合」抗體(免疫球蛋白)，其中重鏈及/或輕鏈之一部分與來源於特定物種或屬於特定抗體類別或子類之抗體中的相應序列一致或同源，而該(等)鏈之其餘部分與來源於另一物種或屬於另一抗體類別或子類之抗體以及該等抗體之片段中的相應序列一致或同源，只要其展現所要生物活性即可(美國專利第4,816,567號；Morrison等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 81:6851-6855 (1984))。本文中之相關嵌合抗體包括PRIMATIZED[®]抗體，其中該抗體之抗原結合區來源於藉由例如用相關抗原使獼猴免疫而產生之抗體。如本文中所使用，「人類化抗體」為「嵌合抗體」之子集。

【0105】非人類(例如鼠類)抗體之「人類化」形式為含有來源於非人類免疫球蛋白之最小序列的嵌合抗體。在一個實施例中，人類化抗體為人類免疫球蛋白(受體抗體)，其中來自於該受體之HVR (定義見下文)的殘基由具有所要特異性、親和力及/或容量之來自於諸如小鼠、大鼠、兔或非人類靈長類動物之非人類物種的HVR (供體抗體)的殘基置換。在一些情況下，人類免疫球蛋白之構架(「FR」)殘基由相應的非人類殘基置換。此外，人類化抗體可包含受體抗體或供體抗體中未發現之殘基。可進行此等

修飾以進一步精化抗體效能，諸如結合親和力。一般而言，人類化抗體將包含實質上所有至少一個且典型地兩個可變域，其中所有或實質上所有高變環均對應於非人類免疫球蛋白序列之高變環，且所有或實質上所有FR區均為人類免疫球蛋白序列之FR區，但FR區可包括一或多個可改良諸如結合親和力、異構化、免疫原性等抗體效能之個別FR殘基取代。FR中之此等胺基酸取代數目典型地在H鏈中不超過6，且在L鏈中不超過3。人類化抗體視情況亦將包含免疫球蛋白恆定區(Fc)，典型地人類免疫球蛋白恆定區之至少一部分。關於其他細節，參見例如 Jones 等人, *Nature* 321:522-525 (1986)；Riechmann等人, *Nature* 332:323-329 (1988)；及 Presta, *Curr. Op. Struct. Biol.* 2:593-596 (1992)。亦參見例如 Vaswani 及 Hamilton, *Ann. Allergy, Asthma & Immunol.* 1:105-115 (1998)；Harris, *Biochem. Soc. Transactions* 23:1035-1038 (1995)；Hurle 及 Gross, *Curr. Op. Biotech.* 5:428-433 (1994)；以及美國專利第 6,982,321 號及第 7,087,409 號。

【0106】「人類抗體」係指胺基酸序列對應於由人類產生之抗體的胺基酸序列及/或使用如本文中所揭示之用於產生人類抗體之任何技術產生的抗體。此人類抗體定義明確排除包含非人類抗原結合殘基之人類化抗體。人類抗體可使用此項技術中已知的多種技術來產生，包括噬菌體呈現庫。Hoogenboom 及 Winter, *J. Mol. Biol.*, 227:381 (1991)；Marks 等人, *J. Mol. Biol.*, 222:581 (1991)。亦可用於製備人類單株抗體之方法描述於以下文獻中：Cole 等人, *Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy*, Alan R. Liss, 第 77 頁(1985)；Boerner 等人, *J. Immunol.*, 147(1):86-95 (1991)。亦參見 van Dijk 及 van de Winkel, *Curr. Opin. Pharmacol.*, 5:

368-74 (2001)。可藉由向經修飾以響應於抗原攻擊而產生該等抗體但內源性基因座已喪失能力之轉殖基因動物(例如經免疫之異種移植小鼠)投與抗原來製備人類抗體(關於XENOMOUSE™技術，參見例如美國專利第6,075,181號及第6,150,584號)。關於經由人類B細胞雜交瘤技術產生之人類抗體，亦參見例如Li等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 103:3557-3562 (2006)。

【0107】術語「高變區」、「HVR」或「HV」當用於本文中時係指抗體可變域中序列高度可變及/或形成結構受限之環的區域。一般而言，抗體包含六個HVR；三個在VH中(H1、H2、H3)，且三個在VL中(L1、L2、L3)。在天然抗體中，H3及L3呈現該六個HVR之最大多樣性，且特定言之，據信H3在賦予抗體精細特異性方面發揮獨特作用。參見例如Xu等人, *Immunity* 13:37-45 (2000)；Johnson及Wu, *Methods in Molecular Biology* 248:1-25 (Lo編, Human Press, Totowa, NJ, 2003)。實際上，僅由重鏈組成之天然存在之駱駝抗體在不存在輕鏈之情況下具有功能而且穩定。參見例如Hamers-Casterman等人, *Nature* 363:446-448 (1993)；Sheriff等人, *Nature Struct. Biol.* 3:733-736 (1996)。

【0108】本文中使用且涵蓋許多HVR描述。Kabat互補性決定區(CDR)係基於序列可變性且最常用(Kabat等人, *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 第5版, Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD. (1991))。而Chothia係指結構環之位置(Chothia及Lesk, *J. Mol. Biol.* 196:901-917 (1987))。AbM HVR表示Kabat HVR與Chothia結構環之間的折衷，而且被Oxford Molecular之AbM抗體模型化軟體使用。「接觸」HVR係基於對可用複雜晶體結構之

分析。以下注明來自於此等HVR中之每一者的殘基。

環	Kabat	AbM	Chothia	接觸
L1	L24-L34	L24-L34	L26-L32	L30-L36
L2	L50-L56	L50-L56	L50-L52	L46-L55
L3	L89-L97	L89-L97	L91-L96	L89-L96
H1	H31-H35B	H26-H35B	H26-H32	H30-H35B (Kabat編號)
H1	H31-H35	H26-H35	H26-H32	H30-H35 (Chothia編號)
H2	H50-H65	H50-H58	H53-H55	H47-H58
H3	H95-H102	H95-H102	H96-H101	H93-H101

【0109】 HVR可包含如下「延伸HVR」：VL中之24至36或24至34 (L1)、46至56或50至56(L2)及89至97或89至96 (L3)，以及VH中之26至35 (H1)、50至65或49至65 (H2)及93至102、94至102或95至102 (H3)。對於此等定義中之每一者，可變域殘基係根據Kabat等人，*同上*進行編號。

【0110】 表述「如Kabat中之可變域殘基編號」或「如Kabat中之胺基酸位置編號」及其變化形式係指Kabat等人，*同上*中用於抗體彙編之重鏈可變域或輕鏈可變域之編號系統。使用此編號系統，實際線性胺基酸序列可含有對應於縮短或插入可變域之FR或HVR中的更少或額外胺基酸。舉例而言，重鏈可變域可包括在H2之殘基52之後的單一胺基酸插入(殘基52a，根據Kabat)及在重鏈FR殘基82之後的多個插入殘基(例如，殘基82a、82b及82c等，根據Kabat)。對於指定抗體，可藉由在抗體序列之同源性區域與「標準」Kabat編號序列進行比對來確定殘基之Kabat編號。

【0111】 「構架」或「FR」殘基為除如本文中所定義之HVR殘基以外的彼等可變域殘基。

【0112】 「人類一致構架」或「受體人類構架」為表示選擇人類免疫

球蛋白VL或VH架構序列時最常存在之胺基酸殘基的架構。一般而言，人類免疫球蛋白VL或VH序列係選自於可變域序列之亞組。一般而言，序列之亞組為如以下文獻中之亞組：Kabat等人，*Sequences of Proteins of Immunological Interest*，第5版，Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD (1991)。實例包括，對於VL，亞組可為如Kabat等人，*同上*中之亞組 κ I、 κ II、 κ III或 κ IV。另外，對於VH，該亞組可為如Kabat等人，*同上*中之亞組I、亞組II或亞組III。或者，人類一致構架可來源於以上，其中特定殘基，諸如當藉由將供體構架序列與各種人類構架序列之集合進行比對，基於其與供體構架之同源性來選擇人類構架殘基時。「來源於」人類免疫球蛋白構架或人類一致構架之受體人類構架可包含與其相同之胺基酸序列，或其可含有預先存在之胺基酸序列變化。在一些實施例中，預先存在之胺基酸變化之數目為10或更少、9或更少、8或更少、7或更少、6或更少、5或更少、4或更少、3或更少，或者2或更少。

【0113】「VH亞組III一致構架」包含獲自Kabat等人，*同上*之可變重鏈亞組III中之胺基酸序列的一致序列。在一個實施例中，VH亞組III一致構架胺基酸序列包含以下序列中之每一者的至少一部分或全部：EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS (HC-FR1) (SEQ ID NO: 229)；WVRQAPGKGLEWV (HC-FR2) (SEQ ID NO: 230)；RFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCAR (HC-FR3) (SEQ ID NO: 232)；及WGQGTLVTVSA (HC-FR4) (SEQ ID NO: 232)。

【0114】「VL κ I一致構架」包含獲自Kabat等人，*同上*之可變輕鏈 κ 亞組I中之胺基酸序列的一致序列。在一個實施例中，VH亞組I一致構架胺

基 酸 序 列 包 含 以 下 序 列 中 之 每 一 者 的 至 少 一 部 分 或 全 部：
DIQMTQSPSSLSASVGDRVITC (LC-FR1) (SEQ ID NO: 233)；
WYQQKPGKAPKLLIY (LC-FR2) (SEQ ID NO: 234)；
GVPSRFGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC (LC-FR3) (SEQ ID NO: 235)；及FGQGTKVEIKR (LC-FR4) (SEQ ID NO: 236)。

【0115】在例如Fc區之規定位置之「胺基酸修飾」係指取代或缺失規定殘基，或在規定殘基相鄰處插入至少一個胺基酸殘基。在規定殘基「相鄰」處插入意謂在距其一至兩個殘基內插入。插入相對於規定殘基可為N末端或C末端。本文中之較佳胺基酸修飾為取代。

【0116】「親和力」係指分子(例如抗體)之單一結合位點與其結合搭配物(例如抗原，例如TIGIT)之間的非共價相互作用總和的強度。除非另外指示，否則如本文中所使用，「結合親和力」係指體現結合對之成員(例如抗體及抗原)之間的1:1相互作用的內在結合親和力。分子X對其搭配物Y之親和力一般可由解離常數(K_d)表示。可藉由此項技術中已知的常用方法，包括本文中所描述之彼等方法來量測親和力。以下描述用於量測結合親和力之特定說明性及例示性實施例。

【0117】「親和力成熟」抗體為在其一或多個HVR中具有一或多個變化從而使該抗體對抗原之親和力與不具有彼等變化之親本抗體相比有所改良的抗體。在一個實施例中，親和力成熟抗體對靶抗原具有奈莫耳或甚至皮莫耳親和力。可藉由此項技術中已知的程序來產生親和力成熟抗體。舉例而言，Marks等人, *Bio/Technology* 10:779-783 (1992)描述藉由VH及VL結構域改組來達成親和力成熟。HVR及/或構架殘基之隨機突變誘發由例如以下文獻加以描述：Barbas等人, *Proc Nat. Acad. Sci. USA* 91:3809-

3813 (1994) ; Schier等人, *Gene* 169:147-155 (1995) ; Yelton等人, *J. Immunol.* 155:1994-2004 (1995) ; Jackson 等人, *J. Immunol.* 154(7):3310-9 (1995) ; 及 Hawkins 等人, *J. Mol. Biol.* 226:889-896 (1992) 。

【0118】如本文中所使用，術語「結合」、「特異性結合」或「具有特異性」係指可量測且可再現之相互作用，諸如標靶與抗體之間的結合，其決定標靶在存在分子(包括生物分子)之異源群體的情況下的存在。舉例而言，特異性結合標靶(其可為抗原決定基)之抗體為與其結合其他標靶相比以更大親和力、親合力、更容易及/或以更長持續時間結合此標靶之抗體。在一個實施例中，抗體與無關標靶之結合程度小於該抗體與該標靶之結合的約10%，如例如藉由放射免疫分析法(RIA)所量測。在某些實施例中，特異性結合標靶之抗體具有 $\leq 1\mu\text{M}$ 、 $\leq 100\text{ nM}$ 、 $\leq 10\text{ nM}$ 、 $\leq 1\text{ nM}$ 或 $\leq 0.1\text{ nM}$ 之解離常數(Kd)。在某些實施例中，抗體特異性結合蛋白質上在來自於不同物種之蛋白質間得以保守之抗原決定基。在另一實施例中，特異性結合可包括但不需要排他性結合。如本文中所使用之該術語可例如由對標靶具有 10^{-4} M 或更低、或者 10^{-5} M 或更低、或者 10^{-6} M 或更低、或者 10^{-7} M 或更低、或者 10^{-8} M 或更低、或者 10^{-9} M 或更低、或者 10^{-10} M 或更低、或者 10^{-11} M 或更低、或者 10^{-12} M 或更低之Kd或者介於 10^{-4} M 至 10^{-6} M 或 10^{-6} M 至 10^{-10} M 或 10^{-7} M 至 10^{-9} M 範圍內之Kd的分子來展現。如熟習此項技術者應瞭解，親和力與Kd值逆相關。對抗原之高親和力由低Kd值來量度。在一個實施例中，術語「特異性結合」係指分子與特定多肽或特定多肽上之抗原決定基結合而實質上不與任何其他多肽或多肽抗原決定基結合的結合。

【0119】如本文中所使用，術語「免疫黏著素」指定可組合異源蛋白質(「黏著素」)之結合特異性與免疫球蛋白恆定域之效應功能的抗體樣分子。在結構上，免疫黏著素包含除抗體之抗原識別及結合位點以外(亦即，「異源」)的具有所要結合特異性之胺基酸序列與免疫球蛋白恆定域序列的融合物。免疫黏著素分子之黏著素部分典型地為至少包含受體或配位體之結合位點的連續胺基酸序列。免疫黏著素中之免疫球蛋白恆定域序列可獲自任何免疫球蛋白，諸如IgG-1、IgG-2 (包括IgG2A及IgG2B)、IgG-3或IgG-4亞型、IgA (包括IgA-1及IgA-2)、IgE、IgD或IgM。Ig融合物較佳包括本文中所描述之多肽或抗體結構域替代Ig分子內之至少一個可變區的取代。在一尤佳實施例中，免疫球蛋白融合物包括IgG1分子之鉸鏈、CH2及CH3，或鉸鏈、CH1、CH2及CH3區。關於免疫球蛋白融合物之產生，亦參見1995年6月27日頒發之美國專利第5,428,130號。舉例而言，適用於本文中之組合療法的免疫黏著素包括包含OX40L之細胞外或OX40結合部分或者OX40之細胞外或OX40L結合部分與免疫球蛋白序列恆定域之融合物的多肽，諸如OX40 ECD-Fc或OX40L ECD-Fc。Ig Fc與細胞表面受體ECD之免疫黏著素組合有時稱為可溶性受體。

【0120】「融合蛋白質」及「融合多肽」係指具有兩個共價連接在一起之部分的多肽，其中該等部分各自為具有不同的性質的多肽。該性質可為生物學性質，諸如試管內或活體內活性。該性質亦可為簡單化學或物質性質，諸如與靶分子之結合、對反應之催化作用等。該兩個部分可由單一肽鏈直接連接，或由肽連接子連接但彼此在閱讀框中。

【0121】術語「Fc區」在本文中用於定義免疫球蛋白重鏈之C末端區，包括天然序列Fc區及變異Fc區。雖然免疫球蛋白重鏈Fc區之邊界可

能變化，但人類IgG重鏈Fc區通常定義為自位置Cys226上之胺基酸殘基或自Pro230延伸至其羧基末端。可移除Fc區之C末端離胺酸(殘基447，根據EU編號系統)，例如，在抗體產生或純化期間或藉由對編碼抗體重鏈之核酸進行重組工程改造。因此，完整抗體之組成可包含移除所有K447殘基之抗體群體、未移除K447殘基之抗體群體及存在有K447殘基與無K447殘基之抗體的混合物的抗體群體。適用於本發明抗體中之天然序列Fc區包括人類IgG1、IgG2 (IgG2A、IgG2B)、IgG3及IgG4。

【0122】「Fc受體」或「FcR」描述結合抗體Fc區之受體。較佳FcR為天然序列人類FcR。此外，較佳FcR為結合IgG抗體之FcR (γ 受體)且包括Fc γ RI、Fc γ RII及Fc γ RIII子類之受體，包括此等受體之對偶基因變異體或者剪接形式，Fc γ RII受體包括Fc γ RIIA (「活化受體」)及Fc γ RIIB (「抑制受體」)，其具有類似之胺基酸序列，主要在其胞質域方面有所不同。活化受體Fc γ RIIA在其胞質域中含有基於免疫受體酪胺酸之活化基元(ITAM)。抑制受體Fc γ RIIB在其胞質域中含有基於免疫受體酪胺酸之抑制基元(ITIM)。(參見M. Daëron, *Annu. Rev. Immunol.* 15:203-234 (1997))。FcR綜述於以下文獻中：Ravetch及Kinet, *Annu. Rev. Immunol.* 9: 457-92 (1991)；Capel等人, *Immunomethods* 4: 25-34 (1994)；及de Haas等人, *J. Lab. Clin. Med.* 126: 330-41 (1995)。在本文中，術語「FcR」涵蓋其他FcR，包括有待於將來鑑別之彼等FcR。

【0123】「人類效應細胞」係指表現一或多種FcR且執行效應功能之白血球。在某些實施例中，該等細胞至少表現Fc γ RIII且執行ADCC效應功能。介導ADCC之人類白血球之實例包括外周血單核細胞(PBMC)、天然殺手(NK)細胞、單核細胞、細胞毒性T細胞及嗜中性白血球。該等效應

細胞可自天然來源，例如自血液分離。

【0124】「效應功能」係指可歸因於抗體Fc區且隨抗體同型而變化之彼等生物學活性。抗體效應功能之實例包括：C1q結合及補體依賴性細胞毒性(CDC)；Fc受體結合；抗體依賴性細胞介導之細胞毒性(ADCC)；吞噬作用；細胞表面受體(例如B細胞受體)下調；及B細胞活化。

【0125】如本文中所使用之片語「實質上減少」或「實質上不同」表示兩個數值(一般而言，一個與分子相關而另一個與參考/比較分子相關)之間的差異程度之高足以使得熟習此項技術者將認為該兩個值之間的差異在藉由該等值(例如，Kd值)量度之生物學特徵的情形下具有統計顯著性。作為參考/比較分子之值的函數，該兩個值之間的差異例如大於約10%、大於約20%、大於約30%、大於約40%及/或大於約50%。

【0126】如本文中所使用之術語「實質上相似」或「實質上相同」表示兩個數值(舉例而言，一個與本發明之抗體相關而另一個與參考/比較抗體相關)之間的相似性程度足夠高，使得熟習此項技術者將認為該兩個值之間的差異在藉由該等值(例如，Kd值)量度之生物學特徵的情形下具有極小或不具有生物學及/或統計顯著性。作為參考/比較值之函數，該兩個值之間的差異例如小於約50%、小於約40%、小於約30%、小於約20%及/或小於約10%。

【0127】術語「拮抗劑」係以最廣泛意義使用且包括部分或完全阻斷、抑制或中和本文中所揭示之天然多肽之生物活性的任何分子。以類似方式，術語「促效劑」係以最廣泛意義使用且包括模擬本文中所揭示之天然多肽之生物活性的任何分子。適合之促效劑或拮抗劑分子尤其包括促效或拮抗抗體或抗體片段、天然多肽之片段或胺基酸序列變異體、肽、反義

寡核苷酸、小有機分子等。用於鑑別多肽之促效劑或拮抗劑的方法可包括使多肽與候選促效劑或拮抗劑分子接觸且量測正常情況下與該多肽相關之一或多種生物活性的可偵測之變化。

【0128】如本文中所使用，靶分子之「拮抗抗體」係指藉由減少靶分子編碼核酸的轉錄或轉譯或者藉由抑制或阻斷靶分子活性或者兩者來干擾靶分子之正常功能的抗體。舉例而言，TIGIT之拮抗抗體可被視為藉由減少TIGIT編碼核酸的轉錄或轉譯或者藉由抑制或阻斷TIGIT多肽活性或者兩者來干擾TIGIT之正常功能的抗體或其抗TIGIT結合片段。熟習此項技術者應理解，在一些情況下，TIGIT之拮抗抗體可拮抗一種TIGIT活性而不影響另一種TIGIT活性。舉例而言，用於本文中之某些方法中的理想TIGIT拮抗抗體為響應於PVR相互作用、PVRL3相互作用或PVRL2相互作用之一而拮抗TIGIT活性而例如不影響或以最低限度影響其他TIGIT相互作用中之任一者的TIGIT拮抗抗體。

【0129】術語「TIGIT拮抗劑」及「TIGIT活性或TIGIT表現之拮抗劑」可互換使用且係指藉由減少TIGIT編碼核酸之轉錄或轉譯或者藉由抑制或阻斷TIGIT多肽活性或者兩者而干擾TIGIT之正常功能的化合物。TIGIT拮抗劑之實例包括但不限於反義多核苷酸、干擾RNA、催化RNA、RNA-DNA嵌合體、TIGIT特異性適體、抗TIGIT抗體、抗TIGIT抗體之TIGIT結合片段、TIGIT結合小分子、TIGIT結合肽，及特異性結合TIGIT從而使得TIGIT拮抗劑與TIGIT之間的相互作用減少或中止TIGIT活性或表現的其他多肽(包括但不限於一或多個TIGIT配位體之TIGIT結合片段，視情況與一或多個額外結構域融合)。熟習此項技術者應理解，在一些情況下，TIGIT拮抗劑可拮抗一種TIGIT活性而不影響另一種TIGIT活性。

舉例而言，用於本文中之某些方法中的理想TIGIT拮抗劑為響應於PVR相互作用、PVRL3相互作用或PVRL2相互作用之一而拮抗TIGIT活性而例如不影響或以最低限度影響其他TIGIT相互作用中之任一者的TIGIT拮抗劑。

【0130】術語「PVR拮抗劑」及「PVR活性或PVR表現之拮抗劑」可互換使用且係指藉由減少PVR編碼核酸之轉錄或轉譯或者藉由抑制或阻斷PVR多肽活性或者兩者而干擾PVR之正常功能的化合物。PVR拮抗劑之實例包括但不限於反義多核苷酸、干擾RNA、催化RNA、RNA-DNA嵌合體、PVR特異性適體、抗PVR抗體、抗PVR抗體之PVR結合片段、PVR結合小分子、PVR結合肽，以及特異性結合PVR從而使得PVR拮抗劑與PVR之間的相互作用可減少或中止PVR活性或表現的其他多肽(包括但不限於一或多個PVR配位體之PVR結合片段，視情況與一或多個其他結構域融合)。熟習此項技術者應理解，在一些情況下，PVR拮抗劑可拮抗一種PVR活性而不影響另一種PVR活性。舉例而言，用於本文中之某些方法中的理想PVR拮抗劑為響應於TIGIT相互作用來拮抗PVR活性而不影響PVR-CD96及/或PVR-CD226相互作用的PVR拮抗劑。

【0131】術語「PD-1軸結合拮抗劑」係指抑制PD-1軸結合搭配物與其結合搭配物中之一或多者的相互作用，以便移除由PD-1信號傳導軸上之信號傳導引起之T細胞功能障礙，結果為恢復或增強T細胞功能(例如增殖、細胞因子產生、靶細胞殺死)的分子。如本文中所使用，PD-1軸結合拮抗劑包括PD-1結合拮抗劑、PD-L1結合拮抗劑及PD-L2結合拮抗劑。

【0132】術語「PD-1結合拮抗劑」係指減少、阻斷、抑制、消除或干擾由PD-1與其結合搭配物(諸如PD-L1、PD-L2)中之一或多者的相互作用

引起之信號轉導的分子。在一些實施例中，該PD-1結合拮抗劑為抑制PD-1與其結合搭配物搭配物中之一或多者之結合的分子。在一特定態樣中，該PD-1結合拮抗劑抑制PD-1與PD-L1及/或PD-L2之結合。舉例而言，PD-1結合拮抗劑包括抗PD-1抗體、其抗原結合片段、免疫黏著素、融合蛋白質、寡肽及可減少、阻斷、抑制、消除或干擾由PD-1與PD-L1及/或PD-L2之相互作用引起之信號轉導的其他分子。在一個實施例中，PD-1結合拮抗劑減少由或藉由T淋巴細胞上所表現之細胞表面蛋白質介導之負共刺激信號藉由PD-1介導之信號傳導，只要使功能障礙T細胞之功能障礙減輕即可(例如增強對抗原識別之效應因子反應)。在一些實施例中，該PD-1結合拮抗劑為抗PD-1抗體。在一特定態樣中，PD-1結合拮抗劑為本文中所描述之MDX-1106 (尼魯單抗)。在另一特定態樣中，PD-1結合拮抗劑為本文中所描述之MK-3475 (蘭利珠單抗)。在另一特定態樣中，PD-1結合拮抗劑為本文中所描述之CT-011 (皮地珠單抗)。在另一特定態樣中，PD-1結合拮抗劑為本文中所描述之MEDI-0680 (AMP-514)。在另一特定態樣中，PD-1結合拮抗劑為本文中所描述之PDR001。在另一特定態樣中，PD-1結合拮抗劑為本文中所描述之REGN2810。在另一特定態樣中，PD-1結合拮抗劑為本文中所描述之BGB-108。

【0133】術語「PD-L1結合拮抗劑」係指減少、阻斷、抑制、消除或干擾由PD-L1與其結合搭配物(諸如PD-1、B7-1)中之一或多者的相互作用引起之信號轉導的分子。在一些實施例中，PD-L1結合拮抗劑為抑制PD-L1與其結合搭配物之結合的分子。在一特定態樣中，該PD-L1結合拮抗劑抑制PD-L1與PD-1及/或B7-1之結合。在一些實施例中，PD-L1結合拮抗劑包括抗PD-L1抗體、其抗原結合片段、免疫黏著素、融合蛋白質、寡

肽，及減少、阻斷、抑制、消除或干擾由PD-L1與其結合搭配物(諸如PD-1、B7-1)中之一或多者的相互作用引起之信號轉導的其他分子。在一個實施例中，PD-L1結合拮抗劑減少由或藉由T淋巴細胞上所表現之細胞表面蛋白質介導之負共刺激信號藉由PD-L1介導之信號傳導，只要使功能障礙T細胞之功能障礙減輕即可(例如增強對抗原識別之效應因子反應)。在一些實施例中，PD-L1結合拮抗劑為抗PD-L1抗體。在一特定態樣中，抗PD-L1抗體為本文中所描述之YW243.55.S70。在另一特定態樣中，抗PD-L1抗體為本文中所描述之MDX-1105。在另一特定態樣中，抗PD-L1抗體為本文中所描述之MPDL3280A (阿替珠單抗)。在另一特定態樣中，抗PD-L1抗體為本文中所描述之MEDI4736 (度伐魯單抗)。在另一特定態樣中，抗PD-L1抗體為本文中所描述之YW243.55.S70。在另一特定態樣中，抗PD-L1抗體為本文中所描述之MSB0010718C (阿維魯單抗)。

【0134】術語「PD-L2結合拮抗劑」係指減少、阻斷、抑制、消除或干擾由PD-L2與其結合搭配物(諸如PD-1)中之一或多者的相互作用引起之信號轉導的分子。在一些實施例中，PD-L2結合拮抗劑為抑制PD-L2與其結合搭配物中之一或多者之結合的分子。在一特定態樣中，該PD-L2結合拮抗劑抑制PD-L2與PD-1之結合。在一些實施例中，該PD-L2拮抗劑包括抗PD-L2抗體、其抗原結合片段、免疫黏著素、融合蛋白質、寡肽，及減少、阻斷、抑制、消除或干擾由PD-L2與其結合搭配物(諸如PD-1)中之一或多者的相互作用引起之信號轉導的其他分子。在一個實施例中，PD-L2結合拮抗劑減少由或藉由T淋巴細胞上所表現之細胞表面蛋白質介導之負共刺激信號藉由PD-L2介導之信號傳導，只要使功能障礙T細胞之功能障礙減輕即可(例如增強對抗原識別之效應因子反應)。在一些實施例中，

PD-L2結合拮抗劑為免疫黏著素。

【0135】除非另外指示，否則如本文中所使用之術語「OX40」係指來自於任何脊椎動物來源，包括哺乳動物，諸如靈長類動物(例如人類)及齧齒動物(例如小鼠及大鼠)之任何天然OX40。該術語涵蓋「全長」未處理OX40以及由在細胞中進行處理而產生之任何形式之OX40。該術語亦涵蓋天然存在之OX40變異體，例如剪接變異體或對偶基因變異體。例示性人類OX40之胺基酸序列闡述於SEQ ID NO:354中。

【0136】「OX40活化」係指OX40受體之活化。一般而言，OX40活化引起信號轉導。

【0137】術語「適體」係指能夠結合諸如多肽之靶分子的核酸分子。舉例而言，本發明之適體可特異性結合TIGIT多肽或可調節TIGIT表現之信號傳導途徑中的分子。適體之產生及治療用途在此項技術中為充分確立的。參見例如美國專利第5,475,096號，及MACUGEN® (Eyetechnology, New York)用於治療年齡相關黃斑變性之治療效力。

【0138】在免疫功能障礙之情形下，術語「功能障礙」係指對抗原刺激之免疫反應性降低的狀態。

【0139】如本文中所使用，術語「功能障礙」亦包括對抗原識別不敏感或無反應，特定言之，將抗原識別轉譯成諸如增殖、細胞因子產生(例如 γ 干擾素)及/或靶細胞殺死之下游T細胞效應功能的能力受損。

【0140】「抗體依賴性細胞介導之細胞毒性」或「ADCC」係指與某些細胞毒性細胞(例如NK細胞、嗜中性白血球及巨噬細胞)上所呈現之Fc受體(FcR)結合的分泌免疫球蛋白使得此等細胞毒性效應細胞能夠特異性結合攜帶抗原之靶細胞且隨後用細胞毒素殺死該靶細胞的細胞毒性形式。

用於介導ADCC之主要細胞NK細胞僅表現FcγRIII，而單核細胞表現FcγRI、FcγRII及FcγRIII。造血細胞上之FcR表現彙總於Ravetch及Kinet, *Annu. Rev. Immunol* 9:457-92 (1991)第464頁之表3中。為了評估相關分子之ADCC活性，可進行試管內ADCC分析，諸如美國專利第5,500,362號或第5,821,337號或者美國專利第6,737,056號(Presta)中所描述者。適用於該等分析之效應細胞包括PBMC及NK細胞。替代地，或另外，可在活體內，例如在諸如Clynes等人, *PNAS (USA)* 95:652-656 (1998)中所揭示之動物模型的動物模型中評估相關分子之ADCC活性。本文中之實例中提供用於評估ADCC活性之例示性分析。

【0141】術語「無反應性」係指由T細胞受體所遞送之不完全或不充足信號引起之對抗原刺激無反應之狀態(例如在不存在ras活化之情況下，細胞內Ca²⁺增加)。在不存在共刺激之情況下在用抗原刺激時亦可產生T細胞無反應性，從而使該細胞變得即使在共刺激之情形下亦對隨後之抗原活化不敏感。無反應狀態通常可因存在介白素-2 (IL-2)而得以克服。無反應性T細胞不進行純系擴增及/或獲得效應功能。

【0142】「增強T細胞功能」意謂誘導、引起或刺激效應或記憶T細胞具有更新、持續或擴增之生物功能。增強T細胞功能之實例包括：相對於干預之前的水準，來自CD8⁺效應T細胞之γ-干擾素分泌有所增加、來自CD4⁺記憶及/或效應T細胞之γ-干擾素分泌有所增加、來自CD4⁺效應及/或記憶T細胞之增殖有所增加、來自CD8⁺效應T細胞之增殖有所增加、抗原反應性(例如清除率)有所增加。在一個實施例中，增強水準為至少50%，或者60%、70%、80%、90%、100%、120%、150%、200%。量測此增強之方式為熟習此項技術者已知的。

【0143】術語「耗竭」係指由許多慢性感染及癌症期間出現之持續TCR信號傳導所致之呈T細胞功能障礙狀態的T細胞耗竭。其與無反應性之不同之處在於其並非由不完全或缺乏信號傳導，而是由持續信號傳導所致。其由不良效應功能、抑制受體持續表現及與功能效應或記憶T細胞不同的轉錄狀態來定義。耗竭妨礙對感染及腫瘤之最佳控制。耗竭可由外在負調節途徑(例如免疫調節細胞因子)以及細胞內在負調節(共刺激)途徑(PD-1、B7-H3、B7-H4等)引起。

【0144】「增強T細胞功能」意謂誘導、引起或刺激T細胞具有持續或擴增之生物功能或者更新或再活化已耗竭或無活性之T細胞。增強T細胞功能之實例包括：相對於干預之前的水準，來自CD8⁺ T細胞之 γ 干擾素分泌有所增加、抗原反應性(例如病毒、病原體或腫瘤清除率)有所增加。在一個實施例中，增強水準為至少50%，或者60%、70%、80%、90%、100%、120%、150%、200%。量測此增強之方式為熟習此項技術者已知的。

【0145】「T細胞功能障礙病症」為以對抗原刺激之反應性降低為特徵的T細胞病症或病狀。在一特定實施例中，T細胞功能障礙病症為尤其與經由OX40及/或OX40L進行之信號傳導的不當減少相關的病症。在另一實施例中，T細胞功能障礙病症為T細胞無反應或者分泌細胞因子、增殖或執行細胞溶解活性之能力有所降低的病症。在一特定態樣中，反應性降低造成對表現免疫原之病原體或腫瘤之無效控制。以T細胞功能障礙為特徵之T細胞功能障礙病症之實例包括原因不明性急性感染、慢性感染及腫瘤免疫。

【0146】「腫瘤免疫」係指腫瘤回避免疫識別及清除之過程。因而，

作為治療原理，當此種回避被減弱時腫瘤免疫得到「治療」，且腫瘤受到免疫系統識別並攻擊。腫瘤識別之實例包括腫瘤結合、腫瘤收縮及腫瘤清除。

【0147】「免疫原性」係指特定物質激起免疫反應之能力。腫瘤具有免疫原性，且增強腫瘤免疫原性有助於藉由免疫反應清除腫瘤細胞。增強腫瘤免疫原性之實例包括但不限於用OX40結合促效劑(例如抗OX40促效抗體)及TIGIT抑制劑(例如抗TIGIT阻斷抗體)進行治療。

【0148】「持續反應」係指在停止治療後對減緩腫瘤生長之持續效應。舉例而言，腫瘤尺寸與投與階段開始時之尺寸相比可保持相同或較小。在一些實施例中，持續反應具有至少與治療持續時間相同、為治療持續時間之至少1.5倍、2.0倍、2.5倍或3.0倍長度的持續時間。

【0149】如本文中所使用之「載劑」包括在所採用之劑量及濃度下對暴露於其之細胞或哺乳動物無毒的醫藥學上可接受之載劑、賦形劑或穩定劑。生理學上可接受之載劑通常為pH值緩衝水溶液。生理學上可接受之載劑的實例包括緩衝劑，諸如磷酸鹽、檸檬酸鹽及其他有機酸；抗氧化劑，包括抗壞血酸；低分子量(少於約10個殘基)多肽；蛋白質，諸如血清白蛋白、明膠或免疫球蛋白；親水性聚合物，諸如聚乙烯吡咯啶酮；胺基酸，諸如甘胺酸、麩胺醯胺、天冬醯胺、精胺酸或離胺酸；單糖、二糖及其他碳水化合物，包括葡萄糖、甘露糖或糊精；螯合劑，諸如EDTA；糖醇，諸如甘露糖醇或山梨糖醇；成鹽相對離子，諸如鈉；及/或非離子界面活性劑，諸如TWEEN™、聚乙二醇(PEG)及PLURONICS™。

【0150】「包裝插頁」係指照例包括在藥品商業包裝中之說明書，其含有關於適應症、用法、劑量、投與、禁忌、可與包裝產品組合之其他藥

品及/或關於使用此種藥品之警告的資訊。

【0151】如本文中所使用，術語「治療」係指設計用於在臨床病理學過程中改變所治療之個體或細胞之天然過程的臨床干預。理想治療效果包括降低疾病進展速率、改善或減輕疾病狀態及緩解或改良預後。舉例而言，若與癌症相關之一或多種症狀得以緩解或消除，則個體得到成功「治療」，包括但不限於減緩癌細胞增殖(或破壞癌細胞)、減輕由該疾病引起之症狀、提高受該疾病困擾者之生活品質、降低治療該疾病所需之其他藥物的劑量、延遲疾病進展及/或延長個體存活時間。

【0152】如本文中所使用，「延遲疾病進展」意謂延緩、阻礙、減緩、延遲、穩定及/或推遲疾病(諸如癌症)之發展。此延遲可具有變化的時間長度，視病史及/或所治療之個體而定。如熟習此項技術者顯而易見，充分或顯著延遲實際上可涵蓋預防，因為個體不會發展該疾病。舉例而言，可延遲晚期癌症(諸如轉移之發展)。

【0153】如本文中所使用，術語「減少或抑制癌症復發」意謂減少或抑制腫瘤或癌症復發或者腫瘤或癌症進展。

【0154】如本文中所使用，術語「癌症」及「癌瘤」係指或描述哺乳動物中典型地以不受調節之細胞生長為特徵的生理病狀。此定義中包括良性及惡性癌症以及休眠期腫瘤或微轉移。癌症之實例包括但不限於癌瘤、骨髓瘤、淋巴瘤、母細胞瘤、肉瘤及白血病。該等癌症之更特定實例包括多發性骨髓瘤(MM)、鱗狀細胞癌、肺癌(包括小細胞肺癌、非小細胞肺癌、肺腺癌及肺鱗狀癌)、腹膜癌、肝細胞癌、胃癌(包括胃腸癌)、胰臟癌、神經膠母細胞瘤、子宮頸癌、卵巢癌、肝癌、膀胱癌、肝瘤、乳癌、結腸癌、結腸直腸癌、子宮內膜或子宮癌、唾液腺癌、腎癌、肝癌、前列

腺癌、陰門癌、甲狀腺癌、肝癌及各種類型頭頸癌，以及B細胞淋巴瘤(包括低級/濾泡性非霍奇金氏淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma, NHL)；小淋巴細胞(SL) NHL；中級/濾泡性NHL；中級瀰漫性NHL；高級免疫母細胞NHL；高級淋巴母細胞NHL；高級小無裂細胞NHL；大體積疾病NHL；套細胞淋巴瘤；AIDS相關淋巴瘤；及瓦爾登斯托姆氏巨球蛋白血症(Waldenstrom's Macroglobulinemia))、慢性淋巴細胞性白血病(CLL)、急性淋巴母細胞性白血病(ALL)、毛細胞白血病、慢性髓母細胞性白血病及移植後淋巴組織增生病症(PTLD)，以及與母斑細胞病相關之異常血管增殖、水腫(諸如與腦腫瘤相關之水腫)及梅格斯症候群(Meigs' syndrome)。

【0155】術語「腫瘤」係指所有贅生性細胞生長及增殖(無論是惡性或是良性)以及所有癌前及癌性細胞及組織。如本文中所提及，術語「癌症」、「癌瘤」、「細胞增殖性病變」、「增殖性病變」及「腫瘤」不互相排斥。

【0156】如本文中所使用，「轉移」意謂癌症自其原發性部位向體內其他位置擴散。癌細胞可脫離原發性腫瘤，滲入淋巴及血管中，經由血流循環，且在體內其他處正常組織中之遠端病灶中生長(轉移)。轉移可為局部轉移或遠端轉移。轉移為依賴於腫瘤細胞脫離原發性腫瘤，經由血流行進且停在遠端部位之順次過程。在新部位，細胞建立血液供應且可生長以形成威脅到生命之質量。腫瘤細胞內之刺激性及抑制性分子途徑調節此行為，且遠端部位中腫瘤細胞與宿主細胞之間的相互作用亦為重要的。

【0157】「有效量」至少為可量測地改良或預防特定病症所需之最低濃度。本文中之有效量可根據諸多因素而變化，諸如患者之疾病狀態、年

齡、性別及體重，以及抗體在個體中引發所要反應之能力。有效量亦為治療有益效應勝過任何毒性或不利治療效應的量。對於預防性用途，有益或所要結果包括諸如消除或降低疾病(包括疾病之生物化學、組織學和/或行為學症狀、其併發症及疾病發展期間呈現之中間病理學表型)風險、減輕疾病嚴重程度或延遲疾病發作之結果。對於治療性用途，有益或所要結果包括諸如減輕由疾病引起之一或多種症狀、提高受疾病困擾者之生活品質、降低治療疾病所需之其他藥物之劑量、增強另一藥物之效果(諸如經由靶向)、延遲疾病進展及/或延長存活時間之臨床結果。在癌症或腫瘤之情況下，藥物之有效量可在以下方面具有效果：減少癌細胞數目；減小腫瘤尺寸；抑制(亦即，在一定程度上減緩且理想地終止)癌細胞浸潤至周圍器官中；抑制(亦即，在一定程度上減緩且理想地終止)腫瘤轉移；在一定程度上抑制腫瘤生長；及/或在一定程度上減輕與病症相關之一或多種症狀。可在一或多次投與中投與有效量。出於本發明之目的，藥物、化合物或醫藥組合物之有效量為足以直接或間接地實現預防性或治療性治療的量。如在臨床情形下所理解，藥物、化合物或醫藥組合物之有效量可能或可能不在連同另一藥物、化合物或醫藥組合物時達成。因此，在投與一或多種治療劑之情形下可考慮「有效量」，且可考慮給與有效量之單一藥劑，若連同一或多種其他藥劑一起，則可能達成或達成理想結果。

【0158】 如本文中所使用，「連同」係指投與一種治療形態加上另一治療形態。因而，「連同」係指在向個體投與一種治療形態之前、期間或之後投與另一治療形態。

【0159】 如本文中所使用，「個體」或「個人」意謂哺乳動物，包括但不限於人類或非人類哺乳動物，諸如牛、馬、犬、綿羊或貓。個體較佳

為人類。患者在本文中亦為個體。

【0160】「化學治療劑」包括適用於治療癌症之化學化合物。化學治療劑之實例包括化學治療劑之實例包括埃羅替尼(erlotinib) (TARCEVA®，Genentech/OSI Pharm.)、硼替佐米(bortezomib) (VELCADE®，Millennium Pharm.)、二硫龍(disulfiram)、沒食子酸表兒茶素、鹽孢菌醯胺A (salinosporamide A)、卡非佐米(carfilzomib)、17-AAG (格爾德黴素(geldanamycin))、根赤殼菌素(radicicol)、乳酸脫氫酶A (LDH-A)、氟維司群(fulvestrant) (FASLODEX®，AstraZeneca)、舒尼替尼(sunitib) (SUTENT®，Pfizer/Sugen)、來曲唑(letrozole) (FEMARA®，Novartis)、甲磺酸伊馬替尼(GLEEVEC®，Novartis)、非那舒特(finansunate) (VATALANIB®，Novartis)、奧沙利鉑(oxaliplatin) (ELOXATIN®，Sanofi)、5-FU (5-氟尿嘧啶)、甲醯四氫葉酸、雷帕黴素(Rapamycin) (西羅莫司(Sirolimus)，RAPAMUNE®，Wyeth)、拉帕替尼(Lapatinib) (TYKERB®，GSK572016，Glaxo Smith Kline)、氯那法尼(Lonafamib) (SCH 66336)、索拉非尼(sorafenib) (NEXAVAR®，Bayer Labs)、吉非替尼(gefitinib) (IRESSA®，AstraZeneca)、AG1478；烷基化劑，諸如噻替派(thiotepa)及CYTOXAN®環磷醯胺；烷基磺酸鹽，諸如白消安(busulfan)、英丙舒凡(improsulfan)及保釋芬(piposulfan)；氮丙啶，諸如苯佐替派(benzodopa)、卡巴醌(carboquone)、美妥替哌(meturedopa)及烏瑞替哌(uredopa)；乙烯亞胺及甲基蜜胺，包括六甲蜜胺、三乙烯蜜胺、三亞乙基磷醯胺、三亞乙基硫代磷醯胺及三甲基蜜胺；聚乙醯(尤其布拉他辛(bullatacin)及布拉他辛酮(bullatacinone))；喜樹鹼(包括拓朴替康(topotecan)及伊立替康(irinotecan))；苔蘚抑素

(bryostatin)；海綿聚乙醯(callystatin)；CC-1065（包括其阿多來新(adozelesin)、卡折來新(carzelesin)及比折來新(bizelesin)合成類似物)；念珠藻素(cryptophycin)（尤其念珠藻素1及念珠藻素8）；腎上腺類固醇(包括強體松(prednisone)及培尼皮質醇(prednisolone))；醋酸環丙孕酮；5 α -還原酶，包括菲那雄胺(finasteride)及度他雄胺(dutasteride)；伏立諾他(vorinostat)、羅米地辛(romidepsin)、帕比司他(panobinostat)、丙戊酸(valproic acid)、莫西司他(mocetinostat)、尾海兔素(dolastatin)；阿地白介素、滑石倍癌黴素(duocarmycin)（包括合成類似物KW-2189及CB1-TM1）；艾榴塞洛素(eleutherobin)；水鬼蕉鹼(pancratistatin)；匍枝珊瑚醇(sarcodictyin)；海綿抑素(spongistatin)；氮芥類，諸如苯丁酸氮芥(chlorambucil)、萘氮芥(chlomaphazine)、氯磷醯胺(chlorophosphamide)、雌氮芥(estramustine)、異環磷醯胺(ifosfamide)、甲氮芥(mechlorethamine)、氧化甲氮芥鹽酸鹽、美法侖(melphalan)、新恩比興(novembichin)、苯芥膽固醇(phenesterine)、潑尼氮芥(prednimustine)、曲洛磷胺(trofosfamide)、尿嘧啶氮芥；亞硝基脲，諸如卡莫司汀(carmustine)、氯脲菌素(chlorozotocin)、福莫司汀(fotemustine)、洛莫司汀(lomustine)、尼莫司汀(nimustine)及雷莫司汀(ranimustine)；抗生素，諸如烯二炔抗生素(例如卡奇黴素(calicheamicin)，尤其卡奇黴素 γ 1I及卡奇黴素 ω 1I) (Angew Chem. Intl. Ed. Engl. 1994 33:183-186)；達內黴素(dynemicin)，包括達內黴素A；雙膦酸鹽，諸如氯屈膦酸鹽；埃斯培拉黴素(esperamicin)；以及新製癌菌素發色團及相關色蛋白烯二炔抗生素發色團)、阿克拉黴素(aclacinomysins)、放線菌素(actinomycin)、安麩黴素(authramycin)、重

氮絲胺酸 (azaserine)、爭光黴素 (bleomycins)、放線菌素 C (cactinomycin)、卡柔比星(carabycin)、洋紅黴素(caminomycin)、嗜癌菌素 (carzinophilin)、色黴素 (chromomycins)、放線菌素 D (dactinomycin)、道諾黴素(daunorubicin)、地托比星(detorubicin)、6-重氮-5-側氧基-L-正白胺酸、ADRIAMYCIN® (多柔比星(doxorubicin))、N-嗎啉基多柔比星、氰基(N-嗎啉基)多柔比星、2-吡咯啉基多柔比星及去氧多柔比星)、表柔比星(epirubicin)、衣索比星(esorubicin)、伊達比星(idarubicin)、麻西羅黴素(marcellomycin)、絲裂黴素(mitomycins) (諸如絲裂黴素C、黴酚酸(mycophenolic acid)、諾加黴素(nogalamycin)、橄欖黴素(olivomycins)、培洛黴素(peplomycin)、泊非黴素(porfiromycin)、嘌呤黴素 (puromycin)、三鐵阿黴素 (quelamycin)、羅多比星 (rodorubicin)、鏈黑菌素(streptonigrin)、鏈脲黴素(streptozocin)、殺結核菌素(tubercidin)、烏苯美司(ubenimex)、淨司他丁(zinostatin)、佐柔比星(zorubicin)；抗代謝物，諸如胺甲蝶呤及5-氟尿嘧啶(5-FU)；葉酸類似物，諸如二甲葉酸、胺甲蝶呤、蝶羅呤(pteropterin)、三甲曲沙(trimetrexate)；嘌呤類似物，諸如氟達拉濱(fludarabine)、6-巰基嘌呤、硫咪嘌呤(thiamiprine)、硫鳥嘌呤；嘧啶類似物，諸如安西他濱(ancitabine)、阿紮胞苷(azacitidine)、6-氮雜尿苷、卡莫氟(carmofur)、阿糖胞苷(cytarabine)、雙去氧尿苷(dideoxyuridine)、去氧氟尿苷(doxifluridine)、依諾他濱(enocitabine)、氟尿苷(floxuridine)；雄激素，諸如卡魯甾酮(calusterone)、丙酸屈他雄酮(dromostanolone propionate)、環硫雄醇(epitiostanol)、美雄烷(mepitiostane)、甾內酯；抗腎上腺抗體，諸如胺魯米特(aminoglutethimide)、米托坦(mitotane)、

曲洛司坦(trilostane)；葉酸補充劑，諸如亞葉酸；醋葡內酯；醛磷醯胺糖苷；胺基乙醯丙酸；恩尿嘧啶(eniluracil)；安吡啶(amsacrine)；貝斯尿嘧啶(bestrabucil)；比生群(bisantrene)；依達曲沙(edatraxate)；地磷醯胺(defofamine)；秋水仙胺(demecolcine)；地吡醯(diaziquone)；依氟烏胺酸(elfomithine)；依利醋鉍(elliptinium acetate)；埃博黴素(epothilone)；依託格魯(etoglucid)；硝酸鎂；羥基脲；蘑菇多糖；洛尼達寧(lonidainine)；類美登素，諸如美登素(maytansine)及安絲菌素(ansamitocins)；丙脒脲(mitoguazone)；米托蒽醯(mitoxantrone)；莫哌達醇(mopidanmol)；二胺硝吡啶(nitraerine)；噴司他丁(pentostatin)；蛋胺氮芥(phenamet)；吡柔比星(pirarubicin)；洛索蒽醯(losoxantrone)；足葉草酸；2-乙基醯肼；丙卡巴肼(procarbazine)；PSK®聚糖複合物(JHS Natural Products, Eugene, Oreg.)；雷佐生(razoxane)；根黴素(rhizoxin)；西佐喃(sizofuran)；螺旋鍺(spirogermanium)；細交鏈孢菌酮酸(tenuazonic acid)；三亞胺醯(triaziquone)；2,2',2''-三氯三乙胺；單端孢黴烯(尤其T-2毒素、疣孢黴素A (verracurin A)、桿孢菌素A (roridin A)及蛇形菌素(anguidine))；烏瑞坦(urethan)；長春地辛(vindesine)；達卡巴嗪(dacarbazine)；甘露醇氮芥；二溴甘露醇；二溴衛矛醇(mitolactol)；雙溴丙基哌嗪(pipobroman)；加西托辛(gacytosine)；阿糖胞苷(「Ara-C」)；環磷醯胺；噻替派；紫杉烷，例如TAXOL (太平洋紫杉醇；Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.)、ABRAXANE® (無Cremophor)、太平洋紫杉醇之經白蛋白工程改造之奈米顆粒調配物(American Pharmaceutical Partners, Schaumburg, Ill.)及TAXOTERE® (多烯紫杉醇(docetaxel)、歐洲紫杉醇(doxetaxel)；Sanofi-

Aventis)；氯尿嘧啶；GEMZAR® (吉西他濱(gemcitabine))；6-硫鳥嘌呤；巯基嘌呤；胺甲蝶呤；鉑類似物，諸如順鉑(cisplatin)及卡鉑(carboplatin)；長春花鹼(vinblastine)；依託泊苷(etoposide) (VP-16)；異環磷醯胺；米托蒽醌；長春新鹼(vincristine)；NAVELBINE® (長春瑞濱(vinorelbine))；能滅瘤(novantrone)；替尼泊苷；依達曲沙(edatrexate)；道諾黴素；胺基蝶呤；卡培他濱(capecitabine) (XELODA®)；伊班膦酸鹽(ibandronate)；CPT-11；拓撲異構酶抑制劑RFS 2000；二氟甲基鳥胺酸(DMFO)；類視黃醇，諸如視黃酸；及以上任一者之醫藥學上可接受之鹽、酸或衍生物。

【0161】化學治療劑亦包括(i)用於調節或抑制對腫瘤之激素作用的抗激素劑，諸如抗雌激素藥物及選擇性雌激素受體調節劑(SERM)，包括例如他莫西芬(tamoxifen) (包括NOLVADEX®；檸檬酸他莫西芬)、雷洛昔芬(raloxifene)、屈洛昔芬(droloxifene)、愛多昔芬(iodoxyfene)、4-羥基他莫昔芬、曲沃昔芬(trioxifene)、雷洛西芬(keoxifene)、LY117018、奧那司酮(onapristone)及FARESTON® (檸檬酸托瑞米芬(toremifine))；(ii)抑制可調節腎上腺中之雌激素產生的酶芳香酶的芳香酶抑制劑，諸如例如4(5)-咪唑、胺魯米特、MEGASE® (醋酸甲地孕酮)、AROMASIN® (依西美坦(exemestane)；Pfizer)、福美坦(formestane)、法偈唑(fadrozole)、RIVISOR® (伏氯唑(vorozole))、FEMARA® (來曲唑；Novartis)及ARIMIDEX® (阿那曲唑(anastrozole)；AstraZeneca)；(iii)抗雄激素藥物，諸如氟他胺(flutamide)、尼魯米特(nilutamide)、比卡米特(bicalutamide)、亮丙瑞林(leuprolide)及戈舍瑞林(goserelin)；布舍瑞林(buserelin)、曲普瑞林(tripterelin)、醋酸甲羥孕酮(medroxyprogesterone

acetate)、己烯雌酚(diethylstilbestrol)、普雷馬林(premarin)、氟甲睾酮(fluoxymesterone)、所有反式視黃酸、芬維a胺(fenretinide)以及曲沙他濱(troxacitabine) (1,3-二噁烷核苷胞嘧啶類似物)；(iv)蛋白激酶抑制劑；(v)脂質激酶抑制劑；(vi)反義寡核苷酸，尤其抑制牽涉異常細胞增殖之信號傳導途徑中之基因(諸如，例如PKC- α 、Ralf及H-Ras)表現的反義寡核苷酸；(vii)核糖酶，諸如VEGF表現抑制劑(例如ANGIOZYME®)及HER2表現抑制劑；(viii)疫苗，諸如基因療法疫苗，例如ALLOVECTIN®、LEUVECTIN®及VAXID®；PROLEUKIN®、rIL-2；拓撲異構酶1抑制劑，諸如LURTOTECAN®；ABARELIX® rmRH；及(ix)以上任一者之醫藥學上可接受之鹽、酸及衍生物。

【0162】化學治療劑亦包括抗體，諸如阿侖單抗(alemtuzumab)(Campath)、貝伐珠單抗(bevacizumab)(AVASTIN®, Genentech)；西妥昔單抗(cetuximab)(ERBITUX®, Imclone)；帕尼單抗(panitumumab)(VECTIBIX®, Amgen)、利妥昔單抗(rituximab)(RITUXAN®, Genentech/Biogen Idec)、帕妥珠單抗(pertuzumab)(OMNITARG®, 2C4, Genentech)、曲妥珠單抗(trastuzumab)(HERCEPTIN®, Genentech)、托西莫單抗(tositumomab)(Bexxar, Corixa)及抗體藥物結合物吉妥珠單抗奧佐米星(gemtuzumab ozogamicin)(MYLOTARG®, Wyeth)。可作為與本發明化合物組合之藥劑的具有治療潛力的其他人類化單株抗體包括：阿泊珠單抗(apolizumab)、阿塞珠單抗(aselizumab)、阿特珠單抗(atlizumab)、巴匹珠單抗(bapineuzumab)、貝伐珠單抗美坦新(bivatuzumab mertansine)、坎妥珠單抗美坦新(cantuzumab mertansine)、西地珠單抗(cedelizumab)、賽妥珠單抗聚乙二醇

(certolizumab pegol)、西福妥珠單抗(cidfusituzumab)、西妥珠單抗(cidtuzumab)、達利珠單抗(daclizumab)、依庫珠單抗(eculizumab)、依法利珠單抗(efalizumab)、依帕珠單抗(epratuzumab)、厄利珠單抗(erlizumab)、泛維珠單抗(felvizumab)、芳妥珠單抗(fontolizumab)、吉妥珠單抗奧佐米星、伊妥珠單抗奧佐米星(inotuzumab ozogamicin)、伊匹單抗(ipilimumab)、拉貝珠單抗(labetuzumab)、林妥珠單抗(lintuzumab)、馬妥珠單抗(matuzumab)、美泊珠單抗(mepolizumab)、莫維珠單抗(motavizumab)、莫托珠單抗(motovizumab)、那他珠單抗(natalizumab)、尼妥珠單抗(nimotuzumab)、尼洛珠單抗(nolovizumab)、奴馬珠單抗(numavizumab)、奧瑞珠單抗(ocrelizumab)、奧瑪珠單抗(omalizumab)、帕利珠單抗(palivizumab)、帕考珠單抗(pascolizumab)、培福妥珠單抗(pecfusituzumab)、培妥珠單抗(pectuzumab)、培克珠單抗(pexelizumab)、雷利珠單抗(ralivizumab)、雷尼珠單抗(ranibizumab)、瑞西珠單抗(reslivizumab)、瑞利珠單抗(reslizumab)、瑞維珠單抗(resyvizumab)、羅維珠單抗(rovelizumab)、盧利珠單抗(ruplizumab)、西羅珠單抗(sibrotuzumab)、西利珠單抗(siplizumab)、松妥珠單抗(sontuzumab)、他卡珠單抗替塞坦(tacatuzumab tetraxetan)、他度珠單抗(tadocizumab)、他利珠單抗(talizumab)、替非珠單抗(tefibazumab)、托西珠單抗(tocilizumab)、托拉珠單抗(toralizumab)、圖妥珠單抗西莫介白素(tucotuzumab celmoleukin)、圖庫珠單抗(tucusituzumab)、烏馬珠單抗(umavizumab)、烏托珠單抗(urtoxazumab)、優特克單抗(ustekinumab)、維西珠單抗(visilizumab)及抗介白素-12 (ABT-874/J695, Wyeth Research及Abbott Laboratories), 其為經基因修飾以識別介白素-12 p40

蛋白之重組專有人類序列全長IgG1 λ 抗體。

【0163】化學治療劑亦包括「EGFR抑制劑」，其係指可結合或以其他方式直接與EGFR相互作用且防止或減少其信號傳導活性之化合物，且替代地稱為「EGFR拮抗劑」。該等藥劑之實例包括結合EGFR之抗體及小分子。結合EGFR之抗體的實例包括MAb 579 (ATCC CRL HB 8506)、MAb 455 (ATCC CRL HB8507)、MAb 225 (ATCC CRL 8508)、MAb 528 (ATCC CRL 8509) (參見美國專利第4,943,533號，Mendelsohn等人)及其變異體，諸如嵌合225 (C225或西妥昔單抗；ERBUTIX®)及重整人類225 (H225) (參見WO 96/40210，Imclone Systems Inc.)；完全人類EGFR靶向抗體IMC-11F8 (Imclone)；結合II型突變EGFR之抗體(美國專利第5,212,290號)；如美國專利第5,891,996號中所描述之結合EGFR之人類化及嵌合抗體；及結合EGFR之人類抗體，諸如ABX-EGF或帕尼單抗(參見WO98/50433，Abgenix/Amgen)；EMD 55900 (Stragliotto等人，Eur. J. Cancer 32A:636-640 (1996))；EMD7200 (馬妥珠單抗)，其為與EGF及TGF- α 兩者競爭EGFR結合之針對EGFR之人類化EGFR抗體(EMD/Merck)；人類EGFR抗體HuMax-EGFR (GenMab)；稱為E1.1、E2.4、E2.5、E6.2、E6.4、E2.11、E6.3及E7.6.3且描述於US 6,235,883中之完全人類抗體；MDX-447 (Medarex Inc)；及mAb 806或人類化mAb 806 (Johns等人，J. Biol. Chem. 279(29):30375-30384 (2004))。抗EGFR抗體可與細胞毒性劑結合，因而產生免疫結合物(參見例如EP659,439A2，Merck Patent GmbH)。EGFR拮抗劑包括小分子，諸如美國專利第5,616,582號、第5,457,105號、第5,475,001號、第5,654,307號、第5,679,683號、第6,084,095號、第6,265,410號、第6,455,534號、

第6,521,620號、第6,596,726號、第6,713,484號、第5,770,599號、第6,140,332號、第5,866,572號、第6,399,602號、第6,344,459號、第6,602,863號、第6,391,874號、第6,344,455號、第5,760,041號、第6,002,008號及第5,747,498號以及以下PCT公開案WO98/14451、WO98/50038、WO99/09016及WO99/24037中所描述之化合物。特定小分子EGFR拮抗劑包括OSI-774 (CP-358774、埃羅替尼、TARCEVA® Genentech/OSI Pharmaceuticals)；PD 183805 (CI 1033、2-丙醯胺、N-[4-[(3-氯-4-氟苯基)胺基]-7-[3-(4-嗎啉基)丙氧基]-6-喹唑啉基]-二鹽酸鹽，Pfizer Inc.)；ZD1839、吉非替尼(IRESSA®) 4-(3'-氯-4'-氟苯胺基)-7-甲氧基-6-(3-(N-嗎啉基)丙氧基)喹唑啉，AstraZeneca)；ZM 105180 ((6-胺基-4-(3-甲基苯基-胺基)-喹唑啉，Zeneca)；BIBX-1382 (N8-(3-氯-4-氟-苯基)-N2-(1-甲基-哌啶-4-基)-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2,8-二胺，Boehringer Ingelheim)；PKI-166 ((R)-4-[4-[(1-苯乙基)胺基]-1H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基]-苯酚)；(R)-6-(4-羥基苯基)-4-[(1-苯乙基)胺基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶)；CL-387785 (N-[4-[(3-溴苯基)胺基]-6-喹唑啉基]-2-丁炔醯胺)；EKB-569 (N-[4-[(3-氯-4-氟苯基)胺基]-3-氰基-7-乙氧基-6-喹啉基]-4-(二甲基胺基)-2-丁烯醯胺) (Wyeth)；AG1478 (Pfizer)；AG1571 (SU 5271；Pfizer)；雙EGFR/HER2酪胺酸激酶抑制劑，諸如拉帕替尼(TYKERB®、GSK572016或N-[3-氯-4-[(3-氟苯基)甲氧基]苯基]-6[[2-甲基磺醯基)乙基]胺基]甲基]-2-呋喃基]-4-喹唑啉胺)。

【0164】化學治療劑亦包括「酪胺酸激酶抑制劑」，包括前一段落中所指出之EGFR靶向藥物；小分子HER2酪胺酸激酶抑制劑，諸如可得自Takeda之TAK165；ErbB2受體酪胺酸激酶之經口選擇性抑制劑CP-

724,714 (Pfizer及OSI)；雙HER抑制劑，諸如EKB-569 (可得自Wyeth)，其優先結合EGFR但抑制HER2及EGFR過度表現細胞；經口HER2及EGFR酪胺酸激酶抑制劑拉帕替尼(GSK572016；可得自Glaxo-SmithKline)；PKI-166 (可得自Novartis)；泛-HER抑制劑，諸如卡奈替尼(canertinib) (CI-1033；Pharmacia)；Raf-1抑制劑，諸如可得自ISIS Pharmaceuticals之反義藥劑ISIS-5132，其抑制Raf-1信號傳導；非HER靶向TK抑制劑，諸如甲磺酸伊馬替尼(GLEEVEC®，可得自Glaxo SmithKline)；多重靶向酪胺酸激酶抑制劑，諸如舒尼替尼(SUTENT®，可得自Pfizer)；VEGF受體酪胺酸激酶抑制劑，諸如瓦他拉尼(vatalanib) (PTK787/ZK222584，可得自Novartis/Schering AG)；MAPK細胞外調節激酶I抑制劑CI-1040 (可得自Pharmacia)；喹唑啉，諸如PD 153035、4-(3-氯苯胺基)喹唑啉；吡啶并嘧啶；嘧啶并嘧啶；吡咯并嘧啶，諸如CGP 59326、CGP 60261及CGP 62706；吡啶并嘧啶、4-(苯基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶；薑黃素(二阿魏醯基甲烷、4,5-雙(4-氟苯胺基)酞醯亞胺)；含硝基噻吩部分之酪胺酸磷酸化抑制劑；PD-0183805 (Warner-Lambers)；反義分子(例如結合HER編碼核酸之彼等反義分子)；喹噁啉(美國專利第5,804,396號)；酪胺酸磷酸化抑制劑(美國專利第5,804,396號)；ZD6474 (AstraZeneca)；PTK-787 (Novartis/Schering AG)；泛-HER抑制劑，諸如CI-1033 (Pfizer)；Affinitac (ISIS 3521；Isis/Lilly)；甲磺酸伊馬替尼(GLEEVEC®)；PKI 166 (Novartis)；GW2016 (Glaxo SmithKline)；CI-1033 (Pfizer)；EKB-569 (Wyeth)；司馬沙尼(Semaxinib) (Pfizer)；ZD6474 (AstraZeneca)；PTK-787 (Novartis/Schering AG)；INC-1C11 (Imclone)、雷帕黴素(西羅莫司，

RAPAMUNE®)；或如任何以下專利公開案中之任一者中所描述：美國專利 第 5,804,396 號；WO 1999/09016 (American Cyanamid)；WO 1998/43960 (American Cyanamid)；WO 1997/38983 (Warner Lambert)；WO 1999/06378 (Warner Lambert)；WO 1999/06396 (Warner Lambert)；WO 1996/30347 (Pfizer, Inc)；WO 1996/33978 (Zeneca)；WO 1996/3397 (Zeneca)；及WO 1996/33980 (Zeneca)。

【0165】化學治療劑亦包括地塞米松(dexamethasone)、干擾素、秋水仙鹼、氯苯胺啶(metoprine)、環孢黴素、兩性黴素(amphotericin)、甲硝噻唑(metronidazole)、阿侖單抗、阿利維酸(alitretinoin)、別嘌呤醇(allopurinol)、阿米福汀(amifostine)、三氧化二砷、天冬醯胺酶、活BCG、癌思停(bevacuzimab)、貝沙羅汀(bexarotene)、克拉屈濱、克羅拉濱(clofarabine)、達貝泊汀 α (darbepoetin alfa)、地尼介白素、右雷佐生、依伯汀(epoetin alfa)、埃羅替尼、非格司亭(filgrastim)、醋酸組胺瑞林(histreltin acetate)、替伊莫單抗(ibritumomab)、干擾素 α -2a、干擾素 α -2b、來那度胺、左旋咪唑(levamisole)、美司納(mesna)、甲氧沙林(methoxsalen)、南諾龍(nandrolone)、奈拉濱(nelarabine)、諾菲莫單抗(nofetumomab)、奧普瑞介白素(oprelvekin)、帕利夫明(palifermin)、帕米膦酸鹽、培加酶(pegademase)、培門冬酶(pegaspargase)、聚乙二醇化非格司亭(pegfilgrastim)、培美曲塞二鈉(pemetrexed disodium)、普卡黴素(plicamycin)、葡吩姆鈉(porfimer sodium)、奎吖因(quinacrine)、拉布立酶(rasburicase)、沙格司亭(sargramostim)、替莫唑胺(temozolomide)、VM-26、6-TG、托瑞米芬、維甲酸、ATRA、戊柔比星(valrubicin)、唑來膦酸鹽及唑來膦酸及其醫藥學上可接受之鹽。

【0166】化學治療劑亦包括氫化可體松(hydrocortisone)、醋酸氫化可體松、醋酸可體松、新戊酸替可體松(tixocortol pivalate)、曲安奈德(triamcinolone acetonide)、氟脛潑尼松龍醇(triamcinolone alcohol)、莫美他松(mometasone)、安西奈德(amcinonide)、布地奈德(budesonide)、地奈德(desonide)、氟欣諾能(flucinonide)、丙酮化氟新龍(flucinolone acetonide)、倍他米松(betamethasone)、倍他米松磷酸鈉、地塞米松、地塞米松磷酸鈉、氟考龍(flucortolone)、氫化可體松-17-丁酸酯、氫化可體松-17-戊酸酯、雙丙酸阿氯米松(aclometasone dipropionate)、戊酸倍他米松、雙丙酸倍他米松、潑尼卡酯(prednicarbate)、氯倍他松-17-丁酸酯、氯倍他松-17-丙酸酯、氟考龍己酸酯、氟考龍新戊酸酯及氟潑尼定醋酸酯(fluprednidene acetate)；免疫選擇性消炎肽(ImSAID)，諸如苯丙胺酸 - 麩胺 醯胺 - 甘胺酸 (FEG) 及其 D 異構形式 (feG) (IMULAN BioTherapeutics, LLC)；抗風濕病藥物，諸如咪唑硫嘌呤(azathioprine)、環孢靈(ciclosporin) (環孢黴素A)、D青黴胺、金鹽、羥氯奎、來氟米特(leflunomide)、米諾環素(minocycline)、柳氮磺胺吡啶；腫瘤壞死因子 α (TNF α)阻斷劑，諸如依那西普(Enbrel)、英利昔單抗(infliximab) (Remicade)、阿達木單抗(adalimumab) (Humira)、賽妥珠單抗聚乙二醇(Cimzia)、戈利木單抗(golimumab) (Simponi)；介白素1 (IL-1)阻斷劑，諸如阿那白滯素(anakinra) (Kineret)；T細胞共刺激阻斷劑，諸如阿巴西普(abatacept) (Orencia)；介白素6 (IL-6)阻斷劑，諸如托西珠單抗(ACTEMERA®)；介白素13 (IL-13)阻斷劑，諸如來金珠單抗(lebrikizumab)；干擾素 α (IFN)阻斷劑，諸如隆塔珠單抗(Rontalizumab)； β 7整合素阻斷劑，諸如rhuMAb β 7；IgE途徑阻斷劑，

諸如抗M1初次免疫單抗；分泌同源三聚LTa3及膜結合異源三聚LTa1/ β 2阻斷劑，諸如抗淋巴細胞毒素 α (LTa)；放射性同位素(例如At211、I131、I125、Y90、Re186、Re188、Sm153、Bi212、P32、Pb212及Lu放射性同位素)；各種研究藥劑，諸如硫鉑(thioplatin)、PS-341、苯基丁酸酯、ET-18-OCH3或法尼基轉移酶抑制劑(L-739749、L-744832)；多元酚，諸如槲皮素(quercetin)、白藜蘆素(resveratrol)、白皮杉醇(piceatannol)、沒食子酸表兒茶素、茶黃素(theaflavins)、黃烷醇(flavanols)、原花青素(procyanidins)、樺木酸(betulinic acid)及其衍生物；自噬抑制劑,諸如氯喹； δ -9-四氫大麻酚(屈大麻酚(dronabinol)，MARINOL®)； β -拉帕酮；拉帕醇；秋水仙鹼；樺木酸；乙醯基喜樹鹼、東莨菪素及9-胺基喜樹鹼)；鬼臼毒素；替加氟(tegafur) (UFTORAL®)；貝沙羅汀(TARGRETIN®)；雙膦酸鹽，諸如氯膦酸鹽(clodronate) (例如BONEFOS®或OSTAC®)、艾提膦酸鹽(etidronate) (DIDROCAL®)、NE-58095、唑來膦酸(zoledronic acid)/唑來膦酸鹽(zoledronate) (ZOMETA®)、阿倫膦酸鹽(FOSAMAX®)、帕米膦酸鹽(pamidronate) (AREDIA®)、替魯膦酸鹽(tiludronate) (SKELID®)或利塞膦酸鹽(risedronate) (ACTONEL®)；及表皮生長因子受體(EGF-R)；疫苗，諸如THERATOPE®疫苗；哌立福新(perifosine)、COX-2抑制劑(例如塞來昔布(celecoxib)或依託考昔(etoricoxib))、蛋白酶體抑制劑(例如PS341)；CCI-779；替吡法尼(tipifarnib) (R11577)；奧拉非尼(orafenib)、ABT510；Bcl-2抑制劑，諸如奧利默森鈉(oblimersen sodium) (GENASENSE®)；匹杉瓊；法尼基轉移酶抑制劑，諸如洛那法尼(lonafarnib) (SCH 6636，SARASAR™)；及以上任一者之醫藥學上可接

受之鹽、酸或衍生物；以及以上兩者或更多者之組合，諸如環磷醯胺、多柔比星、長春新鹼及潑尼松龍組合療法之縮寫CHOP；及利用奧沙利鉑(ELOXATIN™)與5-FU及甲醯四氫葉酸之組合的治療方案的縮寫FOLFOX。

【0167】化學治療劑亦包括具有止痛、退熱及消炎效應之非類固醇消炎藥。NSAID包括酶環加氧酶之非選擇性抑制劑。NSAID之特定實例包括阿司匹靈(aspirin)；丙酸衍生物，諸如布洛芬(ibuprofen)、非諾洛芬(fenoprofen)、酮洛芬(ketoprofen)、氟比洛芬(flurbiprofen)、奧沙普嗪(oxaprozin)及萘普生(naproxen)；乙酸衍生物，諸如吲哚美辛(indomethacin)、舒林達酸(sulindac)、依託度酸(etodolac)、雙氯芬酸(diclofenac)；烯醇酸衍生物，諸如吡羅昔康、美羅昔康、替諾昔康(tenoxicam)、曲噁昔康(droxicam)、氯諾昔康(lornoxicam)及伊索昔康(isoxicam)；滅酸(fenamic acid)衍生物，諸如甲滅酸、甲氯滅酸、氟滅酸、托滅酸(tolfenamic acid)；及COX-2抑制劑，諸如塞來昔布(celecoxib)、依託考昔、魯米昔布(lumiracoxib)、帕瑞昔布(parecoxib)、羅非昔布(rofecoxib)、羅非昔布及伐地昔布(valdecoxib)。NSAID可經指示用於諸如變形性關節炎、骨關節炎、炎性關節病、強直性脊椎炎、牛皮癬性關節炎、萊特爾氏症候群(Reiter's syndrome)、急性痛風、痛經、轉移性骨痛、頭痛及偏頭痛、手術後疼痛、由於炎症所致之輕度至中度疼痛及組織損傷、發熱、腸梗阻及腎絞痛之病狀之症狀緩解。

【0168】如本文中所使用，術語「細胞因子」在種屬上係指由一種細胞群體釋放之蛋白質，其作用於作為細胞間介體之另一種細胞或對產生該等蛋白質之細胞具有自分泌效應。該等細胞因子之實例包括淋巴因子、單

核因子；介白素(「IL」)，諸如IL-1、IL-1 α 、IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-8、IL-9、IL10、IL-11、IL-12、IL-13、IL-15、IL-17A-F、IL-18至IL-29 (諸如IL-23)、IL-31，包括PROLEUKIN[®] rIL-2；腫瘤壞死因子，諸如TNF- α 或TNF- β 、TGF- β 1-3；及其他多肽因子，包括白血病抑制因子(「LIF」)、睫狀神經營養因子(「CNTF」)、CNTF樣細胞因子(「CLC」)、心營養素(「CT」)及kit配位體(「KL」)。

【0169】如本文中所使用，術語「趨化因子」係指能夠選擇性誘導白血球之趨化及活化的可溶性因子(例如細胞因子)。其亦觸發血管生成、發炎、創口癒合及腫瘤發生過程。實例趨化因子包括鼠類角質細胞趨化因子(KC)之人類同系物IL-8。

【0170】關於參考多肽序列之「胺基酸序列一致性百分比(%)」定義為在將候選序列與參考多肽序列對準且必要時引入間隙以達成最大序列一致性百分比後且在任何保守取代均不被視為序列一致性之一部分的情況下，候選序列中與參考多肽序列中之胺基酸殘基一致的胺基酸殘基的百分比。用於確定胺基酸序列一致性百分比之目的之比對可用熟習此項技術者能力範圍內的多種方式實現，例如使用公開可得之電腦軟體，諸如BLAST、BLAST-2、ALIGN或Megalign (DNASTAR)軟體。熟習此項技術者可確定適用於比對序列之參數，包括在所比較之序列全長上達成最大比對所需之任何算法。然而，出於本文之目的，胺基酸序列一致性%值係使用序列比較電腦程式ALIGN-2產生。ALIGN-2序列比較電腦程序由Genentech, Inc.授權，且原始碼已在美國著作權辦公室(Washington D.C.，20559)提交使用說明書，在此處以美國著作權登記號TXU510087寄存。ALIGN-2程式可公開得自Genentech, Inc.(South San Francisco，

California)，或可由原始碼編譯。ALIGN-2程式應經編譯以用於UNIX操作系統，包括數位UNIX V4.0D。所有序列比較參數均由ALIGN-2程式設定且不進行變化。

【0171】在採用ALIGN-2進行胺基酸序列比較之情形下，指定胺基酸序列A對、與或相對於指定胺基酸序列B之胺基酸序列一致性% (其可替代地表述為指定胺基酸序列A對、與或相對於指定胺基酸序列B具有或包含一定胺基酸序列一致性%)計算如下：

$$100 \times \text{分數} X/Y$$

其中X為由該A與B程式比對之序列比對程式ALIGN-2評分為一致匹配的胺基酸殘基數，且其中Y為B中之胺基酸殘基總數。應瞭解，在胺基酸序列A之長度不等於胺基酸序列B之長度的情況下，A對B之胺基酸序列一致性%將不等於B對A之胺基酸序列一致性%。除非另外特定陳述，否則本文中所使用之所有胺基酸序列一致性%值均使用ALIGN-2電腦程式如前一段落中所描述而獲得。

【0172】片語「醫藥學上可接受」指示物質或組合物必須在化學上及/或在毒理學上與構成調配物之其他成分及/或用其治療之哺乳動物相容。

【0173】如本文中所使用，「投與」意謂向個體給與一定劑量之化合物(例如本發明之抗TIGIT抗體或編碼本發明之抗TIGIT抗體之核酸)或組成物(例如醫藥組成物，例如包括本發明之抗TIGIT抗體之醫藥組成物)的方法。本文中所描述之方法中所利用之組成物可例如經靜脈內、經肌肉內、經玻璃體內(例如藉由玻璃體內注射)、藉由點眼劑、經真皮內、經皮、經動脈內、經腹膜內、經病變內、經顱內、經關節內、經前列腺內、經胸膜內、經氣管內、經鞘內、經鼻內、經陰道內、經直腸內、經局部、

經腫瘤內、經腹膜、經皮下、經結膜下、經膀胱內、經黏膜、經心包內、經靜脈內、經眼球內、經眶內、經口、經局部、透皮、藉由吸入、藉由注射、藉由植入、藉由輸注、藉由連續輸注、藉由直接局部灌注浸浴靶細胞、藉由導管、藉由灌洗、於乳膏中或於脂質組合物中投與。本文中所描述之方法中所利用之組成物亦可全身或局部投與。投與方法可視多種因素(例如，所投與之化合物或組成物及所治療之病狀、疾病或病症的嚴重程度)而變化。

【0174】如本文中所使用之術語「載體」意欲指能夠輸送其所連接之另一核酸的核酸分子。一種類型載體為「質體」，其係指額外DNA節段可連結至其中之環狀雙股DNA環。另一類型載體為噬菌體載體。另一類型載體為病毒載體，其中額外DNA節段可連結至病毒基因組中。某些載體能夠在引入其之宿主細胞中自主複製(例如，具有細菌複製起點之細菌載體及附加型哺乳動物載體)。其他載體(例如非附加型哺乳動物載體)可在引入宿主細胞中後整合至宿主細胞之基因組中，從而與宿主基因組一起複製。此外，某些載體能夠指導與其可操作地連接之基因的表現。此種載體在本文中稱為「重組表現載體」(或簡稱為「重組載體」或「表現載體」)。一般而言，在重組DNA技術中具有實用性之表現載體通常呈質體形式。在本說明書中，「質體」與「載體」可互換使用。

【0175】如本文中所使用之術語「約」係指熟習此技術領域者容易獲知的各別值之慣常誤差範圍。本文中提及「約」某一值或參數包括(且描述)針對該值或參數本身之實施例。

III. 例示性抗TIGIT抗體

【0176】本發明提供適用於在個體(例如人類)中治療癌症或免疫相關

疾病(例如T細胞功能障礙病症)或延遲其進展之抗TIGIT抗體。

【0177】 在一個實例中，該抗體結合人類TIGIT上之包括選自由人類TIGIT之Ser78、Ser80及Lys82組成之群的一或多個胺基酸殘基(例如1、2或3個胺基酸殘基)的抗原決定基。舉例而言，在一些情況下，抗TIGIT抗體結合人類TIGIT上之包括胺基酸殘基Ser80及Lys82之抗原決定基。在一些情況下，抗TIGIT抗體結合人類TIGIT上之包括胺基酸殘基Ser78及Ser80之抗原決定基。在一些情況下，抗TIGIT抗體結合人類TIGIT上之包括胺基酸殘基Ser78及Lys82之抗原決定基。在一些情況下，抗TIGIT抗體結合人類TIGIT上之包括胺基酸殘基Ser78、Ser80及Lys82之抗原決定基。

【0178】 在一些情況下，抗TIGIT抗體結合人類TIGIT上之除Ser78、Ser80及/或Lys82以外亦包括人類TIGIT之殘基Ala67的抗原決定基。在一些情況下，抗TIGIT抗體結合人類TIGIT上之包括以下各項之抗原決定基：Ser78及Ala67、Ser80及Ala67；Lys82及Ala67；Ser78、Ser80及Ala67；Ser78、Lys82及Ala67；Ser80、Lys82及Ala67；或Ser78、Ser80、Lys82及Ala67。

【0179】 在一些情況下，抗TIGIT抗體結合人類TIGIT上之除Ser78、Ser80及/或Lys82以外亦包括選自由人類TIGIT之Glu60、Leu65及Ile68組成之群的一或多個額外胺基酸殘基(例如1、2或3個胺基酸殘基)的抗原決定基。在一些情況下，抗TIGIT抗體結合人類TIGIT上之包括以下各項之抗原決定基：Ser78及Glu60；Ser80及Glu60；Lys82及Glu60；Ser78及Leu65；Ser80及Leu65；Lys82及Leu65；Ser78及Ile68；Ser80及Ile68；Lys82及Ile68。在一些情況下，抗TIGIT抗體結合人類TIGIT上之包括以

下各項之抗原決定基：Ser78、Ser80及Glu60；Ser78、Ser80及Leu65；Ser78、Ser80及Ile68；Ser80、Lys82及Glu60；Ser80、Lys82及Leu65；Ser80、Lys82及Ile68；Ser78、Lys82及Glu60；Ser78、Lys82及Leu65；Ser78、Lys82及Ile68。在一些情況下，抗TIGIT抗體結合人類TIGIT上之包括以下各項之抗原決定基：Ser78、Ser80、Lys82及Glu60；Ser78、Ser80、Lys82及Leu65；Ser78、Ser80、Lys82及Ile68。在一些情況下，抗TIGIT抗體結合人類TIGIT上之包括以下各項之抗原決定基：Glu60、Leu65及Ser78；Glu60、Leu65及Ser80；Glu60、Leu65及Lys82；Leu65、Ile68及Ser78；Leu65、Ile68及Ser80；Leu65、Ile68及Lys82；Glu60、Ile68及Ser78；Glu60、Ile68及Ser80；Glu60、Ile68及Lys82。在一些情況下，抗TIGIT抗體結合人類TIGIT上之包括以下各項之抗原決定基：Glu60、Leu65、Ile68及Ser78；Glu60、Leu65、Ile68及Ser80；Glu60、Leu65、Ile68及Lys82。在一些情況下，抗TIGIT抗體結合人類TIGIT上之包括以下各項之抗原決定基：Glu60、Leu65、Ser78及Ser80；Glu60、Leu65、Ser78及Lys82；Glu60、Leu65、Ser80及Lys82；Leu65、Ile68、Ser78及Ser80；Leu65、Ile68、Ser78及Lys82；Leu65、Ile68、Ser80及Lys82；Leu65、Glu60、Ser78及Ser80；Leu65、Glu60、Ser78及Lys82；Leu65、Glu60、Ser80及Lys82。在一些情況下，抗TIGIT抗體結合人類TIGIT上之包括以下各項之抗原決定基：Glu60、Leu65、Ser78、Ser80及Lys82；Leu65、Ile68、Ser78、Ser80及Lys82；Glu60、Leu65、Ser78、Ser80及Lys82。在一些情況下，抗TIGIT抗體結合人類TIGIT上之包括以下各項之抗原決定基：Ser78、Ser80、Glu60、Leu65及Ile68；Ser78、Lys82、Glu60、Leu65及Ile68；

Ser80及Lys82、Glu60、Leu65及Ile68。在一些情況下，抗TIGIT抗體結合人類TIGIT上之包括以下各項之抗原決定基：Ser78、Ser80、Lys82、Glu60、Leu65及Ile68。

【0180】 在一些情況下，抗TIGIT抗體結合人類TIGIT上之除Ser78、Ser80及Lys82以外亦包括選自由人類TIGIT之Gln56、Asn70、Leu73及His111組成之群的一或多個額外胺基酸殘基(例如1、2、3或4個胺基酸殘基)的抗原決定基。在一些情況下，抗TIGIT抗體結合人類TIGIT上之包括以下各項之抗原決定基：Ser78、Ser80、Lys82及Gln56；Ser78、Ser80、Lys82及Asn70；Ser78、Ser80、Lys82及Leu73；Ser78、Ser80、Lys82及His111。在一些情況下，抗TIGIT抗體結合人類TIGIT上之包括以下各項之抗原決定基：Ser78、Ser80、Lys82、Gln56及Asn70；Ser78、Ser80、Lys82、Gln56及Leu73；Ser78、Ser80、Lys82、Gln56及His111；Ser78、Ser80、Lys82、Asn70及Leu73；Ser78、Ser80、Lys82、Asn70及His111；Ser78、Ser80、Lys82、Leu73及His111。在一些情況下，抗TIGIT抗體結合人類TIGIT上之包括以下各項之抗原決定基：Ser78、Ser80、Lys82、Gln56、Asn70及Leu73；Ser78、Ser80、Lys82、Gln56、Asn70及His111；Ser78、Ser80、Lys82、Gln56、Leu73及His111；Ser78、Ser80、Lys82、Asn70、Leu73及His111。在一些情況下，抗TIGIT抗體結合人類TIGIT上之包括以下各項之抗原決定基：Ser78、Ser80、Lys82、Gln56、Asn70、Leu73及His111。在一些情況下，抗TIGIT抗體結合人類TIGIT上之除Ser78、Ser80及/或Lys82以外亦包括選自由人類TIGIT之Thr55、Asn58、Asp63、Gln64、His76、Ile77及Pro79組成之群的一或多個額外胺基酸殘基(例如1、2或3個胺基酸

殘基)的抗原決定基。

【0181】 在一些情況下，抗TIGIT抗體結合人類TIGIT上之包括人類TIGIT之胺基酸殘基Thr55、Gln56、Asn58、Glu60、Asp63、Gln64、Leu65、Ala67、Ile68、Asn70、Leu73、His76、Ile77、Ser78、Pro79、Ser80、Lys82及His111之抗原決定基。在一些情況下，抗TIGIT抗體結合人類TIGIT上之由人類TIGIT之胺基酸殘基Thr55、Gln56、Asn58、Glu60、Asp63、Gln64、Leu65、Ala67、Ile68、Asn70、Leu73、His76、Ile77、Ser78、Pro79、Ser80、Lys82及His111組成之抗原決定基。

【0182】 在另一實例中，抗TIGIT抗體結合人類TIGIT上之包括選自由人類TIGIT之Thr55、Ser80及Lys82組成之群的一或多個胺基酸殘基(例如1、2或3個胺基酸殘基)的抗原決定基。舉例而言，在一些情況下，抗TIGIT抗體結合人類TIGIT上之包括胺基酸殘基Lys82之抗原決定基。在一些情況下，抗TIGIT抗體結合人類TIGIT上之包括胺基酸殘基Ser80及Lys82之抗原決定基。在一些情況下，抗TIGIT抗體結合人類TIGIT上之包括胺基酸殘基Thr55及Ser80之抗原決定基。在一些情況下，抗TIGIT抗體結合人類TIGIT上之包括胺基酸殘基Thr55及Lys82之抗原決定基。在一些情況下，抗TIGIT抗體結合人類TIGIT上之包括胺基酸殘基Thr55、Ser80及Lys82之抗原決定基。

【0183】 在一些情況下，抗TIGIT抗體結合人類TIGIT上之除Thr55、Ser80及/或Lys82以外亦包括人類TIGIT之殘基Gln56的抗原決定基。在一些情況下，抗TIGIT抗體結合人類TIGIT上之包括以下各項之抗原決定基：Thr55及Gln56；Ser80及Gln56；Lys82及Gln56；Thr55、Ser80及

Gln56 ； Thr55 、 Lys82 及 Gln56 ； Ser80 、 Lys82 及 Gln56 ； 或 Thr55 、 Ser80 、 Lys82 及 Gln56 。

【0184】 在一些情況下，抗TIGIT抗體結合人類TIGIT上之除Thr55、Ser80及/或Lys82以外亦包括選自由人類TIGIT之Asn58、Glu60、Ile77及Pro79組成之群的一或多個額外胺基酸殘基(例如1、2或3個胺基酸殘基)的抗原決定基。在一些情況下，抗TIGIT抗體結合人類TIGIT上之包括以下各項之抗原決定基：Thr55及Asn58；Thr55及Glu60；Ser80及Asn58；Ser80及Glu60；Lys82及Asn58；Lys82及Glu60；Thr55及Ile77；Ser80及Ile77；Lys82及Ile77；Thr55及Pro79；Ser80及Pro79；Lys82及Pro79。在一些情況下，抗TIGIT抗體結合人類TIGIT上之包括以下各項之抗原決定基：Thr55、Ser80及Asn58；Thr55、Ser80及Glu60；Thr55、Ser80及Ile77；Thr55、Ser80及Pro79；Ser80、Lys82及Asn58；Ser80、Lys82及Glu60；Ser80、Lys82及Ile77；Ser80、Lys82及Pro79；Thr55、Lys82及Asn58；Thr55、Lys82及Glu60；Thr55、Lys82及Ile77；Thr55、Lys82及Pro79。在一些情況下，抗TIGIT抗體結合人類TIGIT上之包括以下各項之抗原決定基：Thr55、Ser80、Lys82及Asn58；Thr55、Ser80、Lys82及Glu60；Thr55、Ser80、Lys82及Ile77；Thr55、Ser80、Lys82及Pro79。在一些情況下，抗TIGIT抗體結合人類TIGIT上之包括以下各項之抗原決定基：Asn58、Ile77及Thr55；Glu60、Ile77及Thr55；Asn58、Ile77及Ser80；Glu60、Ile77及Ser80；Asn58、Ile77及Lys82；Glu60、Ile77及Lys82；Ile77、Pro79及Thr55；Ile77、Pro79及Ser80；Ile77、Pro79及Lys82；Glu60、Pro79及Thr55；Asn58、Pro79及Ser80；Glu60、Pro79及Ser80；Asn58、Pro79及Lys82；Glu60、

Pro79及Lys82。在一些情況下，抗TIGIT抗體結合人類TIGIT上之包括以下各項之抗原決定基：Asn58、Ile77、Pro79及Thr55；Glu60、Ile77、Pro79及Thr55；Asn58、Ile77、Pro79及Ser80；Glu60、Ile77、Pro79及Ser80；Asn58、Ile77、Pro79及Lys82；Glu60、Ile77、Pro79及Lys82。在一些情況下，抗TIGIT抗體結合人類TIGIT上之包括以下各項之抗原決定基：Asn58、Ile77、Thr55及Ser80；Glu60、Ile77、Thr55及Ser80；Asn58、Ile77、Thr55及Lys82；Glu60、Ile77、Thr55及Lys82；Asn58、Ile77、Ser80及Lys82；Glu60、Ile77、Ser80及Lys82；Ile77、Pro79、Thr55及Ser80；Ile77、Pro79、Thr55及Lys82；Ile77、Pro79、Ser80及Lys82；Ile77、Asn58、Thr55及Ser80；Ile77、Glu60、Thr55及Ser80；Ile77、Asn58、Thr55及Lys82；Ile77、Asn58、Thr55及Lys82；Ile77、Glu60、Thr55及Lys82；Ile77、Asn58、Ser80及Lys82；Ile77、Glu60、Ser80及Lys82。在一些情況下，抗TIGIT抗體結合人類TIGIT上之包括以下各項之抗原決定基：Asn58、Ile77、Thr55、Ser80及Lys82；Glu60、Ile77、Thr55、Ser80及Lys82；Ile77、Pro79、Thr55、Ser80及Lys82；Asn58、Ile77、Thr55、Ser80及Lys82；Glu60、Ile77、Thr55、Ser80及Lys82。在一些情況下，抗TIGIT抗體結合人類TIGIT上之包括以下各項之抗原決定基：Thr55、Ser80、Asn58、Ile77及Pro79；Thr55、Ser80、Glu60、Ile77及Pro79；Thr55、Lys82、Asn58、Ile77及Pro79；Thr55、Lys82、Glu60、Ile77及Pro79；Ser80、Lys82、Asn58、Ile77及Pro79；以及Ser80、Lys82、Glu60、Ile77及Pro79。在一些情況下，抗TIGIT抗體結合人類TIGIT上之包括以下各項之抗原決定基：Thr55、Ser80、Lys82、Glu60、Ile77及Pro79。在一些情況下，抗TIGIT抗體結

合人類TIGIT上之包括以下各項之抗原決定基：Thr55、Ser80、Lys82、Asn58、Ile77及Pro79。在一些情況下，抗TIGIT抗體結合人類TIGIT上之包括以下各項之抗原決定基：Thr55、Asn58、Glu60、Ile77、Pro79、Ser80及Lys82。

【0185】 在一些情況下，抗TIGIT抗體結合人類TIGIT上之除Thr55、Ser80及Lys82以外亦包括選自由Leu65、Ile68、Leu73、His76、Ser78及His111組成之群的一或多個額外胺基酸殘基(例如1、2、3、4、5或6個胺基酸殘基)或進一步包括人類TIGIT之胺基酸殘基Leu65、Ile68、Leu73、His76、Ser78及His111的抗原決定基。

【0186】 在一些情況下，抗TIGIT抗體結合人類TIGIT上之包括人類TIGIT之胺基酸殘基Thr55、Gln56、Asn58、Glu60、Leu65、Ile68、Leu73、His76、Ile77、Ser78、Pro79、Ser80、Lys82及His111之抗原決定基。在一些情況下，抗TIGIT抗體結合人類TIGIT上之由人類TIGIT之胺基酸殘基Thr55、Gln56、Asn58、Glu60、Leu65、Ile68、Leu73、His76、Ile77、Ser78、Pro79、Ser80、Lys82及His111組成之抗原決定基。

【0187】 在一些情況下，以上所描述之抗TIGIT抗體中之任一者均可包括有包括選自由重鏈可變區胺基酸殘基Asn32、Tyr52、Arg52b、Phe53、Lys54、Tyr56、Asp58、Tyr99、Asp100、Leu100a、Leu100b及Ala100c組成之群的一或多個胺基酸殘基(1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12個胺基酸殘基)及/或選自由輕鏈可變區胺基酸殘基Tyr27d、Tyr92、Ser93、Thr94及Phe96組成之群的一或多個胺基酸殘基(例如1、2、3、4或5個胺基酸殘基)的抗體決定基。

【0188】 在一些情況下，抗TIGIT抗體可包括由重鏈可變區胺基酸殘基Asn32、Tyr52、Arg52b、Phe53、Lys54、Tyr56、Asp58、Tyr99、Asp100、Leu100a、Leu100b及Ala100c以及輕鏈可變區胺基酸殘基Tyr27d、Tyr92、Ser93、Thr94及Phe96組成之抗體決定基。

【0189】 在某些實施例中，本發明之抗TIGIT抗體在4.5埃、3.7埃、3.5埃、3.25埃、3.00埃、2.75埃或更小之距離上與人類TIGIT之胺基酸發生獨特接觸。在某些實施例中，提供一種抗體，該抗體可在4.5埃、3.7埃、3.5埃、3.25埃、3.00埃、2.75埃或更小之距離上結合由人類TIGIT之一、二、三、四或五個胺基酸組成之抗原決定基。在一個實施例中，本發明之抗TIGIT抗體在3.7埃或更小之距離上與人類TIGIT之胺基酸發生獨特接觸。在某些實施例中，提供一種抗體，該抗體可在3.7埃或更小之距離上結合由人類TIGIT之一、二、三、四或五個胺基酸組成之抗原決定基。

【0190】 在一些情況下，以上抗TIGIT抗體中之任一者均包括選自以下之至少一、二、三、四、五或六個HVR：(a) HVR-H1，其包含胺基酸序列SNSAAWN (SEQ ID NO: 1)；(b) HVR-H2，其包含胺基酸序列KTYRFRKWYSDYAVSVKG (SEQ ID NO: 2)；(c) HVR-H3，其包含胺基酸序列ESTTYDLLAGPFDY (SEQ ID NO: 3)；(d) HVR-L1，其包含胺基酸序列KSSQTVLYSSNNKKYLA (SEQ ID NO: 4)；(e) HVR-L2，其包含胺基酸序列WASTRES (SEQ ID NO: 5)；及/或(f) HVR-L3，其包含胺基酸序列QQYYSTPFT (SEQ ID NO: 6)，或者以上HVR中之一或多者及其與SEQ ID NO: 1-6中之任一者具有至少約90%序列一致性(例如90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致性)之一或多個變異體的組合。在一些情況下，以上抗TIGIT抗體中之任一者

均包括(a) HVR-H1，其包含胺基酸序列SNSAAWN (SEQ ID NO: 1)；(b) HVR-H2，其包含胺基酸序列KTYRFRKWYSDYAVSVKG (SEQ ID NO: 2)；(c) HVR-H3，其包含胺基酸序列ESTTYDLLAGPFDY (SEQ ID NO: 3)；(d) HVR-L1，其包含胺基酸序列KSSQTVLYSSNNKKYLA (SEQ ID NO: 4)；(e) HVR-L2，其包含胺基酸序列WASTRES (SEQ ID NO: 5)；及(f) HVR-L3，其包含胺基酸序列QQYYSTPFT (SEQ ID NO: 6)，諸如抗TIGIT抗體4.1D3及其衍生物(例如4.1D3.Q1E)所具有者。在一些情況下，抗TIGIT抗體可具有包含與SEQ ID NO: 34或35具有至少90%序列一致性(例如至少91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性)或具有其序列之胺基酸序列的VH域及/或包含與SEQ ID NO: 36具有至少90%序列一致性(例如至少91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性)或具有其序列之胺基酸序列的VL域。在一些情況下，抗TIGIT抗體可具有包含與SEQ ID NO: 34具有至少90%序列一致性(例如至少91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性)或具有其序列之胺基酸序列的VH域及/或包含與SEQ ID NO: 36具有至少90%序列一致性(例如至少91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性)或具有其序列之胺基酸序列的VL域。在一特定情況下，抗TIGIT抗體可為4.1D3.Q1E或其衍生物或純系親屬。在一些情況下，抗TIGIT抗體可具有包含與SEQ ID NO: 35具有至少90%序列一致性(例如至少91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性)或具有其序列之胺基酸序列的VH域及/或包含與SEQ ID NO: 36具有至少90%序列一致性(例如至少91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性)或具有其

序列之胺基酸序列的VL域。在一特定情況下，抗TIGIT抗體可為4.1D3或其衍生物或純系親屬。

【0191】 在一些情況下，該抗體進一步包含以下輕鏈可變區構架區(FR)中之至少一、二、三或四個：FR-L1，其包含胺基酸序列DIVMTQSPDSLAVSLGERATINC (SEQ ID NO: 7)；FR-L2，其包含胺基酸序列WYQQKPGQPPNLLIY (SEQ ID NO: 8)；FR-L3，其包含胺基酸序列GVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYC (SEQ ID NO: 9)；及/或FR-L4，其包含胺基酸序列FGPGTKVEIK (SEQ ID NO: 10)，或者以上FR中之一或多者及其與SEQ ID NO: 7-10中之任一者具有至少約90%序列一致性(例如90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致性)之一或多個變異體的組合。在一些情況下，舉例而言，該抗體進一步包含FR-L1，其包含胺基酸序列DIVMTQSPDSLAVSLGERATINC (SEQ ID NO: 7)；FR-L2，其包含胺基酸序列WYQQKPGQPPNLLIY (SEQ ID NO: 8)；FR-L3，其包含胺基酸序列GVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYC (SEQ ID NO: 9)；及FR-L4，其包含胺基酸序列FGPGTKVEIK (SEQ ID NO: 10)，諸如抗TIGIT抗體4.1D3.Q1E及4.1D3所具有者。

【0192】 在一些情況下，該抗體進一步包含以下重鏈可變區FR中之至少一、二、三或四個：FR-H1，其包含胺基酸序列X₁VQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVS (SEQ ID NO: 11)，其中X₁為Q或E；FR-H2，其包含胺基酸序列WIRQSPSRGLEWLG (SEQ ID NO: 12)；FR-H3，其包含胺基酸序列RITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVFYCTR (SEQ ID NO: 13)；及/

或FR-H4，其包含胺基酸序列WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 14)，或者以上FR中之一或多者及其與SEQ ID NO: 11-14中之任一者具有至少約90%序列一致性(例如90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致性)之一或多個變異體的組合。該抗TIGIT抗體可進一步包括例如以下重鏈可變區FR中之至少一、二、三或四個：FR-H1，其包含胺基酸序列EVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVS (SEQ ID NO: 15)；FR-H2，其包含胺基酸序列WIRQSPSRGLEWLG (SEQ ID NO: 12)；FR-H3，其包含胺基酸序列RITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVFYCTR (SEQ ID NO: 13)；及/或FR-H4，其包含胺基酸序列WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 14)，或者以上FR中之一或多者及其與SEQ ID NO: 12-15中之任一者具有至少約90%序列一致性(例如90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致性)之一或多個變異體的組合。在一些情況下，抗TIGIT抗體包括FR-H1，其包含胺基酸序列EVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVS (SEQ ID NO: 15)；FR-H2，其包含胺基酸序列WIRQSPSRGLEWLG (SEQ ID NO: 12)；FR-H3，其包含胺基酸序列RITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVFYCTR (SEQ ID NO: 13)；及FR-H4，其包含胺基酸序列WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 14)，諸如4.1D3.Q1E抗體所具有者。在另一情況下，舉例而言，抗TIGIT抗體可進一步包括以下重鏈可變區FR中之至少一、二、三或四個：FR-H1，其包含胺基酸序列QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVS (SEQ ID NO: 16)；FR-H2，其包含胺基酸序列WIRQSPSRGLEWLG (SEQ ID NO: 12)；FR-

H3，其包含胺基酸序列RITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVFYCTR (SEQ ID NO: 13)；及/或FR-H4，其包含胺基酸序列WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 14)，或者以上FR中之一或多者及其與SEQ ID NO: 12-14及16中之任一者具有至少約90%序列一致性(例如90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致性)之一或多個變異體的組合。在一些情況下，抗TIGIT抗體包括FR-H1，其包含胺基酸序列QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVS (SEQ ID NO: 16)；FR-H2，其包含胺基酸序列WIRQSPSRGLEWLG (SEQ ID NO: 12)；FR-H3，其包含胺基酸序列RITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVFYCTR (SEQ ID NO: 13)；及FR-H4，其包含胺基酸序列WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 14)，諸如4.1D3抗體所具有者。

【0193】在另一實例中，本發明提供抗TIGIT抗體，其結合人類TIGIT上之包括選自由人類TIGIT之胺基酸殘基Gln53、His111及Tyr113組成之群的一或多個胺基酸殘基(例如1、2或3個胺基酸殘基)的抗原決定基。舉例而言，在一些情況下，抗TIGIT抗體結合人類TIGIT上之包括胺基酸殘基His111及Tyr113之抗原決定基。在一些情況下，抗TIGIT抗體結合人類TIGIT上之包括胺基酸殘基Gln53及His111之抗原決定基。在一些情況下，抗TIGIT抗體結合人類TIGIT上之包括胺基酸殘基Gln53及Tyr113之抗原決定基。在一些情況下，抗TIGIT抗體結合人類TIGIT上之包括胺基酸殘基Gln53、His111及Tyr113之抗原決定基。

【0194】在一些情況下，抗TIGIT抗體結合人類TIGIT上之除Gln53、His111及/或Tyr113以外亦包括人類TIGIT之殘基Gln56的抗原決定基。在一些情況下，抗TIGIT抗體結合人類TIGIT上之包括以下各項之抗原決定

基：Gln53及Gln56；His111及Gln56；Tyr113及Gln56；Gln53、His111及Gln56；Gln53、Tyr113及Gln56；His111、Tyr113及Gln56；或Gln53、His111、Tyr113及Gln56。

【0195】 在一些情況下，抗TIGIT抗體結合人類TIGIT上之包括Gln53、His111、Tyr113及/或Gln56以及選自由人類TIGIT之Glu60、Leu65、Ile68、Asn70、Leu73及His76組成之群的一或多個額外胺基酸殘基(例如1、2、3、4、5或6個胺基酸殘基)的抗原決定基。舉例而言，在一些情況下，抗TIGIT抗體結合人類TIGIT上之包括以下各項之抗原決定基：Gln53、His111、Tyr113、Gln56及Glu60；Gln53、His111、Tyr113、Gln56及Leu65；Gln53、His111、Tyr113、Gln56及Ile68；Gln53、His111、Tyr113、Gln56及Asn70；Gln53、His111、Tyr113、Gln56及Leu73；Gln53、His111、Tyr113、Gln56及His76。在一些情況下，抗TIGIT抗體結合人類TIGIT上之包括以下各項之抗原決定基：Gln53、His111、Tyr113、Gln56、Glu60及Leu65；Gln53、His111、Tyr113、Gln56、Glu60及Ile68；Gln53、His111、Tyr113、Gln56、Glu60及Asn70；Gln53、His111、Tyr113、Gln56、Glu60及Leu73；Gln53、His111、Tyr113、Gln56、Glu60及His76。在一些情況下，抗TIGIT抗體結合人類TIGIT上之包括以下各項之抗原決定基：Gln53、His111、Tyr113、Gln56、Glu60、Leu65及Ile68；Gln53、His111、Tyr113、Gln56、Glu60、Leu65及Asn70；Gln53、His111、Tyr113、Gln56、Glu60、Leu65及Leu73；Gln53、His111、Tyr113、Gln56、Glu60、Leu65及His76。在一些情況下，抗TIGIT抗體結合人類TIGIT上之包括以下各項之抗原決定基：Gln53、His111、Tyr113、Gln56、

Glu60、Ile68及Asn70；Gln53、His111、Tyr113、Gln56、Glu60、Ile68及Leu73；Gln53、His111、Tyr113、Gln56、Glu60、Ile68及His76。在一些情況下，抗TIGIT抗體結合人類TIGIT上之包括以下各項之抗原決定基：Gln53、His111、Tyr113、Gln56、Glu60、Asn70及Leu73；Gln53、His111、Tyr113、Gln56、Glu60、Asn70及His76。在一些情況下，抗TIGIT抗體結合人類TIGIT上之包括Gln53、His111、Tyr113、Gln56、Glu60、Leu73及His76之抗原決定基。在一些情況下，抗TIGIT抗體結合人類TIGIT上之包括以下各項之抗原決定基：Gln53、His111、Tyr113、Gln56、Glu60、Leu65、Ile68及Asn70；Gln53、His111、Tyr113、Gln56、Glu60、Leu65、Ile68及Leu73；Gln53、His111、Tyr113、Gln56、Glu60、Leu65、Ile68及His76。在一些情況下，抗TIGIT抗體結合人類TIGIT上之包括以下各項之抗原決定基：Gln53、His111、Tyr113、Gln56、Glu60、Ile68、Asn70及Leu73；Gln53、His111、Tyr113、Gln56、Glu60、Ile68、Asn70及His76。在一些情況下，抗TIGIT抗體結合人類TIGIT上之包括以下各項之抗原決定基：Gln53、His111、Tyr113、Gln56、Glu60、Leu65、Ile68、Asn70及Leu73；Gln53、His111、Tyr113、Gln56、Glu60、Leu65、Ile68、Asn70及His76；Gln53、His111、Tyr113、Gln56、Glu60、Ile68、Asn70、Leu73及His76。在一些情況下，抗TIGIT抗體結合人類TIGIT上之包括Gln53、His111、Tyr113、Gln56、Glu60、Leu65、Ile68、Asn70、Leu73及His76之抗原決定基。

【0196】 在一些情況下，抗TIGIT抗體結合人類TIGIT上之包括以下各項之抗原決定基：Gln53、His111、Tyr113、Gln56、Leu65及Ile68；

Gln53、His111、Tyr113、Gln56、Leu65及Asn70；Gln53、His111、Tyr113、Gln56、Leu65及Leu73；Gln53、His111、Tyr113、Gln56、Leu65及His76。在一些情況下，抗TIGIT抗體結合人類TIGIT上之包括以下各項之抗原決定基：Gln53、His111、Tyr113、Gln56、Leu65、Ile68及Asn70；Gln53、His111、Tyr113、Gln56、Leu65、Ile68及Leu73；Gln53、His111、Tyr113、Gln56、Leu65、Ile68及Asn70；Gln53、His111、Tyr113、Gln56、Leu65、Ile68及His76。在一些情況下，抗TIGIT抗體結合人類TIGIT上之包括以下各項之抗原決定基：Gln53、His111、Tyr113、Gln56、Leu65、Asn70及Leu73；Gln53、His111、Tyr113、Gln56、Leu65、Asn70及His76。在一些情況下，抗TIGIT抗體結合人類TIGIT上之包括Gln53、His111、Tyr113、Gln56、Leu65、Leu73及His76之抗原決定基。在一些情況下，抗TIGIT抗體結合人類TIGIT上之包括以下各項之抗原決定基：Gln53、His111、Tyr113、Gln56、Leu65、Ile68、Asn70及Leu73；Gln53、His111、Tyr113、Gln56、Leu65、Ile68、Asn70及His76。在一些情況下，抗TIGIT抗體結合人類TIGIT上之包括Gln53、His111、Tyr113、Gln56、Leu65、Asn70、Leu73及His76之抗原決定基。在一些情況下，抗TIGIT抗體結合人類TIGIT上之包括Gln53、His111、Tyr113、Gln56、Leu65、Ile68、Asn70、Leu73及His76之抗原決定基。

【0197】 在一些情況下，抗TIGIT抗體結合人類TIGIT上之包括以下各項之抗原決定基：Gln53、His111、Tyr113、Gln56、Ile68及Asn70；Gln53、His111、Tyr113、Gln56、Ile68及Leu73；Gln53、His111、Tyr113、Gln56、Ile68及His76。在一些情況下，抗TIGIT抗體結合人類

TIGIT上之包括以下各項之抗原決定基：Gln53、His111、Tyr113、Gln56、Ile68、Asn70及Leu73；Gln53、His111、Tyr113、Gln56、Ile68、Asn70及His76；Gln53、His111、Tyr113、Gln56、Ile68、Leu73及His76。在一些情況下，抗TIGIT抗體結合人類TIGIT上之包括Gln53、His111、Tyr113、Gln56、Ile68、Asn70、Leu73及His76之抗原決定基。

【0198】 在一些情況下，抗TIGIT抗體結合人類TIGIT上之包括以下各項之抗原決定基：Gln53、His111、Tyr113、Gln56、Asn70及Leu73；Gln53、His111、Tyr113、Gln56、Asn70及His76。在一些情況下，抗TIGIT抗體結合人類TIGIT上之包括Gln53、His111、Tyr113、Gln56、Asn70、Leu73及His76之抗原決定基。在一些情況下，抗TIGIT抗體結合人類TIGIT上之包括Gln53、His111、Tyr113、Gln56、Leu73及His76之抗原決定基。

【0199】 在一些情況下，前述實例之抗TIGIT抗體中之任一者均包括選自以下之至少一、二、三、四、五或六個HVR：(a) HVR-H1，其包含胺基酸序列SYPMN (SEQ ID NO: 17)；(b) HVR-H2，其包含胺基酸序列WINTNTGNPTYVQGFTG (SEQ ID NO: 18)；(c) HVR-H3，其包含胺基酸序列TGGHTYDSYAFDV (SEQ ID NO: 19)；(d) HVR-L1，其包含胺基酸序列RASQVISSSLA (SEQ ID NO: 20)；(e) HVR-L2，其包含胺基酸序列AASTLQS (SEQ ID NO: 21)；及/或(f) HVR-L3，其包含胺基酸序列QHLHGYPX₁N (SEQ ID NO: 22)，其中X₁為C或S，或者以上HVR中之一或多者及其與SEQ ID NO: 17-22中之任一者具有至少約90%序列一致性(例如90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或

99%一致性)之一或多個變異體的組合。在一些情況下，前述實例之以上抗TIGIT抗體中之任一者均可包括例如(a) HVR-H1，其包含胺基酸序列SYPMN (SEQ ID NO: 17)；(b) HVR-H2，其包含胺基酸序列WINTNTGNPTYVQGFTG (SEQ ID NO: 18)；(c) HVR-H3，其包含胺基酸序列TGGHTYDSYAFDV (SEQ ID NO: 19)；(d) HVR-L1，其包含胺基酸序列RASQVISSSLA (SEQ ID NO: 20)；(e) HVR-L2，其包含胺基酸序列AASTLQS (SEQ ID NO: 21)；及(f) HVR-L3，其包含胺基酸序列QHLHGYPX₁N (SEQ ID NO: 22)，諸如抗TIGIT抗體7.4A3及其衍生物(例如7.4A3.C96S.Q1E)所具有者。在一些情況下，抗TIGIT抗體可包括(a) HVR-H1，其包含胺基酸序列SYPMN (SEQ ID NO: 17)；(b) HVR-H2，其包含胺基酸序列WINTNTGNPTYVQGFTG (SEQ ID NO: 18)；(c) HVR-H3，其包含胺基酸序列TGGHTYDSYAFDV (SEQ ID NO: 19)；(d) HVR-L1，其包含胺基酸序列RASQVISSSLA (SEQ ID NO: 20)；(e) HVR-L2，其包含胺基酸序列AASTLQS (SEQ ID NO: 21)；及(f) HVR-L3，其包含胺基酸序列QHLHGYPSEN (SEQ ID NO: 23)，諸如抗TIGIT抗體7.4A3.C96S.Q1E所具有者。在其他情況下，抗TIGIT抗體可包括(a) HVR-H1，其包含胺基酸序列SYPMN (SEQ ID NO: 17)；(b) HVR-H2，其包含胺基酸序列WINTNTGNPTYVQGFTG (SEQ ID NO: 18)；(c) HVR-H3，其包含胺基酸序列TGGHTYDSYAFDV (SEQ ID NO: 19)；(d) HVR-L1，其包含胺基酸序列RASQVISSSLA (SEQ ID NO: 20)；(e) HVR-L2，其包含胺基酸序列AASTLQS (SEQ ID NO: 21)；及(f) HVR-L3，其包含胺基酸序列QHLHGYPN (SEQ ID NO: 28)，諸如抗TIGIT抗體7.4A3所具有者。

【0200】 在一些情況下，抗TIGIT抗體可具有包含與SEQ ID NO: 37具有至少90%序列一致性(例如至少91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性)或具有其序列之胺基酸序列的VH域及/或包含與SEQ ID NO: 38具有至少90%序列一致性(例如至少91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性)或具有其序列之胺基酸序列的VL域。在一特定情況下，抗TIGIT抗體可為7.4A3.C96S.Q1E或其衍生物或純系親屬。在一些情況下，抗TIGIT抗體可具有包含與SEQ ID NO: 39具有至少90%序列一致性(例如至少91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性)或具有其序列之胺基酸序列的VH域及/或包含與SEQ ID NO: 40具有至少90%序列一致性(例如至少91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性)或具有其序列之胺基酸序列的VL域。在一特定情況下，抗TIGIT抗體可為7.4A3或其衍生物或純系親屬。

【0201】 在一些情況下，該抗體進一步包含以下輕鏈可變區構架區(FR)中之至少一、二、三或四個：DIQLTQSPTFLSASVGDRVITIC (SEQ ID NO：30)；FR-L2，其包含胺基酸序列WYQQNPGKAPKLLIY (SEQ ID NO: 31)；FR-L3，其包含胺基酸序列GVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFVITYYC (SEQ ID NO: 32)；及/或FR-L4，其包含胺基酸序列FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 33)，或者以上FR中之一或多者及其與SEQ ID NO: 30-33中之任一者具有至少約90%序列一致性(例如90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致性)之一或多個變異體的組合，諸如抗TIGIT抗體7.4A3及其衍生物(例如7.4A3.C96S.Q1E)所具有者。

【0202】 在一些情況下，該抗體進一步包含以下重鏈可變區FR中之至少一、二、三或四個：FR-H1，其包含胺基酸序列EVQLVQSGSDLKKPGASVRVSCASGYTFT (SEQ ID NO: 24)或胺基酸序列QVQLVQSGSDLKKPGASVRVSCASGYTFT (SEQ ID NO: 29)；FR-H2，其包含胺基酸序列WVRQAPGHGLEWMG (SEQ ID NO: 25)；FR-H3，其包含胺基酸序列RFVFSLDTSVNTAYLQISSLKAEDTAVYFCAR (SEQ ID NO: 26)；及/或FR-H4，其包含胺基酸序列WGQGTMVTVSS (SEQ ID NO: 27)，或者以上FR中之一或多者及其與SEQ ID NO: 24-27及29中之任一者具有至少約90%序列一致性(例如90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致性)之一或多個變異體的組合。該抗TIGIT抗體可進一步包括例如以下重鏈可變區FR中之至少一、二、三或四個：FR-H1，其包含胺基酸序列EVQLVQSGSDLKKPGASVRVSCASGYTFT (SEQ ID NO: 24)；FR-H2，其包含胺基酸序列WVRQAPGHGLEWMG (SEQ ID NO: 25)；FR-H3，其包含胺基酸序列RFVFSLDTSVNTAYLQISSLKAEDTAVYFCAR (SEQ ID NO: 26)；及/或FR-H4，其包含胺基酸序列WGQGTMVTVSS (SEQ ID NO: 27)，或者以上FR中之一或多者及其與SEQ ID NO: 24-27中之任一者具有至少約90%序列一致性(例如90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致性)之一或多個變異體的組合。在一些情況下，抗TIGIT抗體包括FR-H1，其包含胺基酸序列EVQLVQSGSDLKKPGASVRVSCASGYTFT (SEQ ID NO: 24)；FR-H2，其包含胺基酸序列WVRQAPGHGLEWMG (SEQ ID NO: 25)；FR-

H3，其包含胺基酸序列RFVFSLDTSVNTAYLQISSSLKAEDTAVYFCAR (SEQ ID NO: 26)；及FR-H4，其包含胺基酸序列WGQGTMVTVSS (SEQ ID NO: 27)，諸如7.4A3.C96S.Q1E抗體所具有者。在另一情況下，舉例而言，抗TIGIT抗體可進一步包括以下重鏈可變區FR中之至少一、二、三或四個：FR-H1，其包含胺基酸序列QVQLVQSGSDLKKPGASVRVSCASGYTFT (SEQ ID NO: 29)；FR-H2，其包含胺基酸序列WVRQAPGHGLEWMG (SEQ ID NO: 25)；FR-H3，其包含胺基酸序列RFVFSLDTSVNTAYLQISSSLKAEDTAVYFCAR (SEQ ID NO: 26)；及/或FR-H4，其包含胺基酸序列WGQGTMVTVSS (SEQ ID NO: 27)，或者以上FR中之一或多者及其與SEQ ID NO: 25-27及29中之任一者具有至少約90%序列一致性(例如90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致性)之一或多個變異體的組合。在一些情況下，抗TIGIT抗體包括FR-H1，其包含胺基酸序列QVQLVQSGSDLKKPGASVRVSCASGYTFT (SEQ ID NO: 29)；FR-H2，其包含胺基酸序列WVRQAPGHGLEWMG (SEQ ID NO: 25)；FR-H3，其包含胺基酸序列RFVFSLDTSVNTAYLQISSSLKAEDTAVYFCAR (SEQ ID NO: 26)；及FR-H4，其包含胺基酸序列WGQGTMVTVSS (SEQ ID NO: 27)，諸如7.4A3抗TIGIT抗體所具有者。

【0203】 在另一實例中，本發明提供包括至少一、二、三、四、五或六個選自以下之HVR的抗TIGIT抗體：(a) HVR-H1，其包含胺基酸序列NYPMN (SEQ ID NO: 41)；(b) HVR-H2，其包含胺基酸序列WINTNTGSPAYAQDFTE (SEQ ID NO: 42)；(c) HVR-H3，其包含胺基酸序列TAITSVYHFDY (SEQ ID NO: 43)；(d) HVR-L1，其包含胺基酸

序列RASQGISSYLA (SEQ ID NO: 44)；(e) HVR-L2，其包含胺基酸序列GATTLQS (SEQ ID NO: 45)；及/或(f) HVR-L3，其包含胺基酸序列QKLNSHPX₁S (SEQ ID NO: 46)，其中X₁為C、S或Y，或者以上HVR中之一或多者及其與SEQ ID NO: 41-46中之任一者具有至少約90%序列一致性(例如90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致性)之一或多個變異體的組合。在一些情況下，前述實例之以上抗TIGIT抗體中之任一者均可包括例如(a) HVR-H1，其包含胺基酸序列NYPMN (SEQ ID NO: 41)；(b) HVR-H2，其包含胺基酸序列WINTNTGSPAYAQDFTE (SEQ ID NO: 42)；(c) HVR-H3，其包含胺基酸序列TAITSVYHFDY (SEQ ID NO: 43)；(d) HVR-L1，其包含胺基酸序列RASQGISSYLA (SEQ ID NO: 44)；(e) HVR-L2，其包含胺基酸序列GATTLQS (SEQ ID NO: 45)；及(f) HVR-L3，其包含胺基酸序列QKLNSHPX₁S (SEQ ID NO: 46)，其中X₁為C、S或Y，諸如抗TIGIT抗體4.1A4及其衍生物(例如4.1A4.C96S.Q1E及4.1A4.C96Y.Q1E)所具有者。在一些情況下，抗TIGIT抗體可包括(a) HVR-H1，其包含胺基酸序列NYPMN (SEQ ID NO: 41)；(b) HVR-H2，其包含胺基酸序列WINTNTGSPAYAQDFTE (SEQ ID NO: 42)；(c) HVR-H3，其包含胺基酸序列TAITSVYHFDY (SEQ ID NO: 43)；(d) HVR-L1，其包含胺基酸序列RASQGISSYLA (SEQ ID NO: 44)；(e) HVR-L2，其包含胺基酸序列GATTLQS (SEQ ID NO: 45)；及(f) HVR-L3，其包含胺基酸序列QKLNSHPCS (SEQ ID NO: 47)，諸如抗TIGIT抗體4.1A4所具有者。在其他情況下，抗TIGIT抗體可包括(a) HVR-H1，其包含胺基酸序列NYPMN (SEQ ID NO: 41)；(b) HVR-H2，其包含胺基酸序列

WINTNTGSPAYAQDFTE (SEQ ID NO: 42)；(c) HVR-H3，其包含胺基酸序列TAITSVYHFDY (SEQ ID NO: 43)；(d) HVR-L1，其包含胺基酸序列RASQGISSYLA (SEQ ID NO: 44)；(e) HVR-L2，其包含胺基酸序列GATTLQS (SEQ ID NO: 45)；及(f) HVR-L3，其包含胺基酸序列QKLNSHPSS (SEQ ID NO: 48)，諸如抗TIGIT抗體4.1A4.C96S.Q1E所具有者。在其他情況下，抗TIGIT抗體可包括(a) HVR-H1，其包含胺基酸序列NYPMN (SEQ ID NO: 41)；(b) HVR-H2，其包含胺基酸序列WINTNTGSPAYAQDFTE (SEQ ID NO: 42)；(c) HVR-H3，其包含胺基酸序列TAITSVYHFDY (SEQ ID NO: 43)；(d) HVR-L1，其包含胺基酸序列RASQGISSYLA (SEQ ID NO: 44)；(e) HVR-L2，其包含胺基酸序列GATTLQS (SEQ ID NO: 45)；及(f) HVR-L3，其包含胺基酸序列QKLNSHPYS (SEQ ID NO: 49)，諸如抗TIGIT抗體4.1A4.C96Y.Q1E所具有者。

【0204】 在一些情況下，該抗體進一步包含以下輕鏈可變區構架區(FR)中之至少一、二、三或四個：FR-L1，其包含胺基酸序列DIQLTQSPSFLSASVGDRVITC (SEQ ID NO: 56)；FR-L2，其包含胺基酸序列WYQQKPGKAPRVLIY (SEQ ID NO: 57)；FR-L3，其包含胺基酸序列GVPSRFSGSESGTEFTLTISLQPEDLATYYC (SEQ ID NO: 58)；及/或FR-L4，其包含胺基酸序列FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 59)，或者以上FR中之一或多者及其與SEQ ID NO: 56-59中之任一者具有至少約90%序列一致性(例如90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致性)之一或多個變異體的組合，諸如抗TIGIT抗體4.1A4及其衍生物(例如1A4.C96S.Q1E及1A4.C96Y.Q1E)所具有者。

【0205】 在一些情況下，該抗體進一步包含以下重鏈可變區FR中之至少一、二、三或四個：FR-H1，其包含胺基酸序列X₁VQLVQSGSELKKPGASVKVSCASGYTLT (SEQ ID NO: 50)，其中X₁為E或Q；FR-H2，其包含胺基酸序列WVRQAPGRGLEWMG (SEQ ID NO: 51)；FR-H3，其包含胺基酸序列RFVFSLDTSVTTAYLQISSLKAEDTAVYYCAR (SEQ ID NO: 52)；及/或FR-H4，其包含胺基酸序列WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 53)，或者以上FR中之一或多者及其與SEQ ID NO: 50-53中之任一者具有至少約90%序列一致性(例如90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致性)之一或多個變異體的組合。該抗TIGIT抗體可進一步包括例如以下重鏈可變區FR中之至少一、二、三或四個：FR-H1，其包含胺基酸序列QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCASGYTLT (SEQ ID NO: 54)；FR-H2，其包含胺基酸序列WVRQAPGRGLEWMG (SEQ ID NO: 51)；FR-H3，其包含胺基酸序列RFVFSLDTSVTTAYLQISSLKAEDTAVYYCAR (SEQ ID NO: 52)；及/或FR-H4，其包含胺基酸序列WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 53)，或者以上FR中之一或多者及其與SEQ ID NO: 51-54中之任一者具有至少約90%序列一致性(例如90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致性)之一或多個變異體的組合，諸如抗TIGIT抗體4.1A4所具有者。在一些情況下，抗TIGIT抗體包括FR-H1，其包含胺基酸序列EVQLVQSGSELKKPGASVKVSCASGYTLT (SEQ ID NO: 55)；FR-H2，其包含胺基酸序列WVRQAPGRGLEWMG (SEQ ID NO: 51)；FR-H3，其包含胺基酸序列

RFVFSLDTSVTTAYLQISSLKAEDTAVYYCAR (SEQ ID NO: 52)；及/或FR-H4，其包含胺基酸序列WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 53)，或者以上FR中之一或多者及其與SEQ ID NO: 51-53及55中之任一者具有至少約90%序列一致性(例如90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致性)之一或多個變異體的組合，諸如抗TIGIT抗體1A4.C96S.Q1E或1A4.C96Y.Q1E所具有者。

【0206】在另一實例中，本發明提供包括至少一、二、三、四、五或六個選自以下之HVR的抗TIGIT抗體：(a) HVR-H1，其包含胺基酸序列TYGMGVS (SEQ ID NO: 68)；(b) HVR-H2，其包含胺基酸序列SIWWNGNTYYNPSLKS (SEQ ID NO: 69)；(c) HVR-H3，其包含胺基酸序列TGGAVITWFAY (SEQ ID NO: 70)；(d) HVR-L1，其包含胺基酸序列KASQSVGKNIA (SEQ ID NO: 71)；(e) HVR-L2，其包含胺基酸序列YASNRYT (SEQ ID NO: 72)；及/或(f) HVR-L3，其包含胺基酸序列QHIYNPYP (SEQ ID NO: 73)，或者以上HVR中之一或多者及其與SEQ ID NO: 68-73中之任一者具有至少約90%序列一致性(例如90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致性)之一或多個變異體的組合。在一些情況下，前述實例之以上抗TIGIT抗體中之任一者均可包括例如(a) HVR-H1，其包含胺基酸序列TYGMGVS (SEQ ID NO: 68)；(b) HVR-H2，其包含胺基酸序列SIWWNGNTYYNPSLKS (SEQ ID NO: 69)；(c) HVR-H3，其包含胺基酸序列TGGAVITWFAY (SEQ ID NO: 70)；(d) HVR-L1，其包含胺基酸序列KASQSVGKNIA (SEQ ID NO: 71)；(e) HVR-L2，其包含胺基酸序列YASNRYT (SEQ ID NO: 72)；及(f) HVR-L3，其包含胺基酸序列QHIYNPYP (SEQ ID NO:

73)，諸如抗 TIGIT 抗體 rat6B2 及其衍生物(例如 h6B2.L1H1、h6B2.L2H1、h6B2.L1H2、h6B2.L1H3、h6B2.L1H4、h6B2.L1H5 及 h6B2.L2H5)所具有者。

【0207】 在一些情況下，該抗體進一步包含以下輕鏈可變區構架區 (FR) 中之至少一、二、三或四個：FR-L1，其包含胺基酸序列 $X_1IX_2MTQSPX_3SX_4SX_5SVGDRVTX_6X_7C$ (SEQ ID NO: 88)，其中 X_1 為 D 或 N， X_2 為 Q 或 V， X_3 為 K 或 S， X_4 為 L 或 M， X_5 為 A 或 I， X_6 為 I 或 M，且 X_7 為 N 或 T；FR-L2，其包含胺基酸序列 $WYQQKPGX_1X_2PKLLIY$ (SEQ ID NO: 89)，其中 X_1 為 K 或 Q 且 X_2 為 A 或 S；FR-L3，其包含胺基酸序列 $GVPX_1RFX_2GX_3GSGTDFTX_4TIX_5X_6X_7QX_8EDX_9AX_{10}X_{11}YC$ (SEQ ID NO: 90)，其中 X_1 為 D 或 S， X_2 為 S 或 T， X_3 為 G 或 S， X_4 為 F 或 L， X_5 為 N 或 S， X_6 為 S 或 T， X_7 為 L 或 V， X_8 為 A 或 P， X_9 為 A 或 I， X_{10} 為 F 或 T，且 X_{11} 為 F 或 Y；及/或 FR-L4，其包含胺基酸序列 FGX_1GTKX_2EIK (SEQ ID NO: 91)，其中 X_1 為 Q 或 T 且 X_2 為 L 或 V，或者以上 FR 中之一或多者及其與 SEQ ID NO: 88-91 中之任一者具有至少約 90% 序列一致性(例如 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98% 或 99% 一致性)之一或多個變異體的組合，諸如抗 TIGIT 抗體 rat6B2 及其衍生物(例如 h6B2.L1H1、h6B2.L2H1、h6B2.L1H2、h6B2.L1H3、h6B2.L1H4、h6B2.L1H5 及 h6B2.L2H5)所具有者。抗 TIGIT 抗體可進一步包括例如以下輕鏈可變區 FR 中之至少一、二、三或四個：FR-L1，其包含胺基酸序列 $NIVMTQSPKSMSISVGDRVMTMNC$ (SEQ ID NO: 92)；FR-L2，其包含胺基酸序列 $WYQQKPGQSPKLLIY$ (SEQ ID NO: 93)；FR-L3，其包含胺基酸序列 $GVPDRFTGGGSGTDFTLTINTVQAEDAAFFYC$ (SEQ ID NO:

94)；及/或FR-L4，其包含胺基酸序列FGTGTKLEIK (SEQ ID NO: 95)，或者以上FR中之一或多者及其與SEQ ID NO: 92-65中之任一者具有至少約90%序列一致性(例如90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致性)之一或多個變異體的組合，諸如抗TIGIT抗體rat6B2所具有者。在一些情況下，抗TIGIT抗體包括FR-L1，其包含胺基酸序列DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC (SEQ ID NO: 96)；FR-L2，其包含胺基酸序列WYQQKPGKSPKLLIY (SEQ ID NO: 97)；FR-L3，其包含胺基酸序列GVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYC (SEQ ID NO: 99)；及/或FR-L4，其包含胺基酸序列FGQGKVEIK (SEQ ID NO: 100)，或者以上FR中之一或多者及其與SEQ ID NO: 96-97及99-100中之任一者具有至少約90%序列一致性(例如90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致性)之一或多個變異體的組合，諸如抗TIGIT抗體h6B2.L1H1、h6B2.L1H2、h6B2.L1H3、h6B2.L1H4及h6B2.L1H5所具有者。在一些情況下，抗TIGIT抗體包括FR-L1，其包含胺基酸序列DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC (SEQ ID NO: 96)；FR-L2，其包含胺基酸序列WYQQKPGKAPKLLIY (SEQ ID NO: 98)；FR-L3，其包含胺基酸序列GVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYC (SEQ ID NO: 99)；及/或FR-L4，其包含胺基酸序列FGQGKVEIK (SEQ ID NO: 100)，或者以上FR中之一或多者及其與SEQ ID NO: 96及98-100中之任一者具有至少約90%序列一致性(例如90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致性)之一或多個變異體的組合，諸如抗TIGIT抗體h6B2.L2H1及h6B2.L2H5所具有者。

【0208】 在一些情況下，該抗體進一步包含以下重鏈可變區FR中之

至少一、二、三或四個：FR-H1，其包含胺基酸序列X₁VX₂LKESGPX₃X₄X₅X₆PX₇X₈TLX₉LTCX₁₀FSGFSLS (SEQ ID NO: 74)，其中X₁為E或Q，X₂為S或T，X₃為A或G，X₄為I或L，X₅為L或V，X₆為K或Q，X₇為S或T，X₈為H或Q，X₉為S或T，且X₁₀為S或T；FR-H2，其包含胺基酸序列WIRQPX₁X₂KX₃LEWLA (SEQ ID NO: 75)，其中X₁為P或S，X₂為E或G，且X₃為A或G；FR-H3，其包含胺基酸序列RLTX₁X₂KDX₃SX₄X₅QX₆X₇LX₈X₉TX₁₀X₁₁DX₁₂X₁₃DTATYYCAH (SEQ ID NO: 76)，其中X₁為I或V，X₂為S或T，X₃為A或T，X₄為K或N，X₅為D或N，X₆為A或V，X₇為F或V，X₈為N或T，X₉為M或V，X₁₀為N或S，X₁₁為M或V，X₁₂為P或T，且X₁₃為T或V；及/或FR-H4，其包含胺基酸序列WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 77)，或者以上FR中之一或多者及其與SEQ ID NO: 74-77中之任一者具有至少約90%序列一致性(例如90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致性)之一或多個變異體的組合，諸如抗TIGIT抗體rat6B2及其衍生物(例如h6B2.L1H1、h6B2.L2H1、h6B2.L1H2、h6B2.L1H3、h6B2.L1H4、h6B2.L1H5及h6B2.L2H5)所具有者。該抗TIGIT抗體可進一步包括例如以下重鏈可變區FR中之至少一、二、三或四個：FR-H1，其包含胺基酸序列QVSLKESGPGILQPSHTLSLTCSFSGFSLS (SEQ ID NO: 78)；FR-H2，其包含胺基酸序列WIRQPSEKGLEWLA (SEQ ID NO: 79)；FR-H3，其包含胺基酸序列RLTVSKDASNDQAFLNVTSDTTDTATYYCAH (SEQ ID NO: 80)；及/或FR-H4，其包含胺基酸序列WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 77)，或者以上FR中之一或多者及其與SEQ ID NO: 77-80中之任一者具有至少約

90%序列一致性(例如90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致性)之一或多個變異體的組合，諸如抗TIGIT抗體rat6B2所具有者。在一些情況下，抗TIGIT抗體包括FR-H1，其包含胺基酸序列EVTLKESGPALVKPTQTLTLTCTFSGFSLS (SEQ ID NO: 81)；FR-H2，其包含胺基酸序列WIRQPPGKALEWLA (SEQ ID NO: 82)；FR-H3，其包含胺基酸序列RLTVTKDASKNQAVLTMTNMDPVDATATYYCAH (SEQ ID NO: 83)；及/或FR-H4，其包含胺基酸序列WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 77)，或者以上FR中之一或多者及其與SEQ ID NO: 77及81-83中之任一者具有至少約90%序列一致性(例如90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致性)之一或多個變異體的組合，諸如抗TIGIT抗體h6B2.L1H1及h6B2.L2H1所具有者。在一些情況下，抗TIGIT抗體包括FR-H1，其包含胺基酸序列EVTLKESGPALVKPTQTLTLTCTFSGFSLS (SEQ ID NO: 81)；FR-H2，其包含胺基酸序列WIRQPPGKALEWLA (SEQ ID NO: 82)；FR-H3，其包含胺基酸序列RLTITKDASKNQAVLTMTNMDPVDATATYYCAH (SEQ ID NO: 84)；及/或FR-H4，其包含胺基酸序列WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 77)，或者以上FR中之一或多者及其與SEQ ID NO: 77、81-82及84中之任一者具有至少約90%序列一致性(例如90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致性)之一或多個變異體的組合，諸如抗TIGIT抗體h6B2.L1H2所具有者。在一些情況下，抗TIGIT抗體包括FR-H1，其包含胺基酸序列EVTLKESGPALVKPTQTLTLTCTFSGFSLS (SEQ ID NO: 81)；FR-H2，其包含胺基酸序列WIRQPPGKALEWLA (SEQ ID

NO: 82) ; FR-H3 , 其 包 含 胺 基 酸 序 列
RLTVTKDTSKNQAVLTMTNMDPVDATYYCAH (SEQ ID NO: 85) ;
及/或FR-H4 , 其包含胺基酸序列WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 77) , 或
者以上FR中之一或多者及其與SEQ ID NO: 77、81-82及85中之任一者具
有至少約90%序列一致性(例如90%、91%、92%、93%、94%、95%、
96%、97%、98%或99%一致性)之一或多個變異體的組合, 諸如抗TIGIT
抗體h6B2.L1H3所具有者。在一些情況下, 抗TIGIT抗體包括FR-H1, 其
包含胺基酸序列EVTLKESGPALVKPTQTLTLTCTFSGFSLS (SEQ ID
NO: 81) ; FR-H2 , 其包含胺基酸序列WIRQPPGKALEWLA (SEQ ID
NO: 82) ; FR-H3 , 其 包 含 胺 基 酸 序 列
RLTVTKDASKNQVVLTMNTNMDPVDATYYCAH (SEQ ID NO: 86) ;
及/或FR-H4 , 其包含胺基酸序列WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 77) , 或
者以上FR中之一或多者及其與SEQ ID NO: 77、81-82及85中之任一者具
有至少約90%序列一致性(例如90%、91%、92%、93%、94%、95%、
96%、97%、98%或99%一致性)之一或多個變異體的組合, 諸如抗TIGIT
抗體h6B2.L1H4所具有者。在一些情況下, 抗TIGIT抗體包括FR-H1, 其
包含胺基酸序列EVTLKESGPALVKPTQTLTLTCTFSGFSLS (SEQ ID
NO: 81) ; FR-H2 , 其包含胺基酸序列WIRQPPGKALEWLA (SEQ ID
NO: 82) ; FR-H3 , 其 包 含 胺 基 酸 序 列
RLTITKDTSKNQVVLTMNTNMDPVDATYYCAH (SEQ ID NO: 87) ;
及/或FR-H4 , 其包含胺基酸序列WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 77) , 或
者以上FR中之一或多者及其與SEQ ID NO: 77、81-82及87中之任一者具
有至少約90%序列一致性(例如90%、91%、92%、93%、94%、95%、

96%、97%、98%或99%一致性)之一或多個變異體的組合，諸如抗TIGIT抗體h6B2.L1H5及h6B2.L2H5所具有者。

【0209】在另一實例中，本發明提供包括至少一、二、三、四、五或六個選自以下之HVR的抗TIGIT抗體：(a) HVR-H1，其包含胺基酸序列TYGMGVS (SEQ ID NO: 110)；(b) HVR-H2，其包含胺基酸序列SIWWNGNTYYNPSLRS (SEQ ID NO: 111)；(c) HVR-H3，其包含胺基酸序列TGGAVITWFAY (SEQ ID NO: 112)；(d) HVR-L1，其包含胺基酸序列KASQSVGKNIA (SEQ ID NO: 113)；(e) HVR-L2，其包含胺基酸序列YASNRYT (SEQ ID NO: 114)；及/或(f) HVR-L3，其包含胺基酸序列QHIYNPYP (SEQ ID NO: 115)，或者以上HVR中之一或多者及其與SEQ ID NO: 110-115中之任一者具有至少約90%序列一致性(例如90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致性)之一或多個變異體的組合。在一些情況下，前述實例之以上抗TIGIT抗體中之任一者均可包括例如(a) HVR-H1，其包含胺基酸序列TYGMGVS (SEQ ID NO: 110)；(b) HVR-H2，其包含胺基酸序列SIWWNGNTYYNPSLRS (SEQ ID NO: 111)；(c) HVR-H3，其包含胺基酸序列TGGAVITWFAY (SEQ ID NO: 112)；(d) HVR-L1，其包含胺基酸序列KASQSVGKNIA (SEQ ID NO: 113)；(e) HVR-L2，其包含胺基酸序列YASNRYT (SEQ ID NO: 114)；及(f) HVR-L3，其包含胺基酸序列QHIYNPYP (SEQ ID NO: 115)，諸如抗TIGIT抗體rat10A5及其衍生物(例如h10A5.L1H1；h10A5.L2H1；h10A5.L3H1；h10A5.L4H1；h10A5.L1H2；h10A5.L1H3；h10A5.L1H4；及h10A5.L4H4)所具有者。

【0210】在一些情況下，該抗體進一步包含以下輕鏈可變區構架區

(FR)中之至少一、二、三或四個：FR-L1，其包含胺基酸序列X₁IVMTQSPX₂X₃X₄SX₅SX₆GX₇RX₈TX₉X₁₀C (SEQ ID NO: 129)，其中X₁為E或N，X₂為A或K，X₃為S或T，X₄為L或M，X₅為I或V，X₆為I或P，X₇為D或E，X₈為A或V，X₉為L或M，且X₁₀為N或S；FR-L2，其包含胺基酸序列WYQQKX₁GQX₂PX₃LLIY (SEQ ID NO: 130)，其中X₁為P或T，X₂為A或S，且X₃為Q或R；FR-L3，其包含胺基酸序列GX₁PX₂RFX₃GX₄GSGTX₅FTLTIX₆SX₇QX₈EDX₉AX₁₀X₁₁YC (SEQ ID NO: 131)，其中X₁為I或V，X₂為A或D，X₃為S或T，X₄為G或S，X₅為D或E，X₆為N或S，X₇為L或V，X₈為A或S，X₉為A或F，X₁₀為F或V，且X₁₁為F或Y；及/或FR-L4，其包含胺基酸序列FGX₁GTKX₂EIK (SEQ ID NO: 132)，或者以上FR中之一或多者及其與SEQ ID NO: 129-132中之任一者具有至少約90%序列一致性(例如90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致性)之一或多個變異體的組合，諸如抗TIGIT抗體rat10A5及其衍生物(例如h10A5.L1H1；h10A5.L2H1；h10A5.L3H1；h10A5.L4H1；h10A5.L1H2；h10A5.L1H3；h10A5.L1H4；及h10A5.L4H4)所具有者。抗TIGIT抗體可進一步包括例如以下輕鏈可變區FR中之至少一、二、三或四個：FR-L1，其包含胺基酸序列NIVMTQSPKSMSISIGDRVMTMNC (SEQ ID NO: 133)；FR-L2，其包含胺基酸序列WYQQKTGQSPQLLIY (SEQ ID NO: 134)；FR-L3，其包含胺基酸序列GVPDRFTGGGSGTDFTLTINSVQAEDAAFFYC (SEQ ID NO: 135)；及/或FR-L4，其包含胺基酸序列FGTGTKLEIK (SEQ ID NO: 136)，或者以上FR中之一或多者及其與SEQ ID NO: 133-136中之任一者具有至少約90%序列一致性(例如90%、91%、92%、93%、94%、

95%、96%、97%、98%或99%一致性)之一或多個變異體的組合，諸如抗TIGIT抗體rat10A5所具有者。在一些情況下，抗TIGIT抗體包括FR-L1，其包含胺基酸序列EIVMTQSPATLSVSPGERATLSC (SEQ ID NO: 137)；FR-L2，其包含胺基酸序列WYQQKPGQSPRLLIY (SEQ ID NO: 138)；FR-L3，其包含胺基酸序列GVPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYC (SEQ ID NO: 140)；及/或FR-L4，其包含胺基酸序列FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 142)，或者以上FR中之一或多者及其與SEQ ID NO: 137-138、140及142中之任一者具有至少約90%序列一致性(例如90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致性)之一或多個變異體的組合，諸如抗TIGIT抗體h10A5.L1H1、h10A5.L1H2、h10A5.L1H3及h10A5.L1H4所具有者。在一些情況下，抗TIGIT抗體包括FR-L1，其包含胺基酸序列EIVMTQSPATLSVSPGERATLSC (SEQ ID NO: 137)；FR-L2，其包含胺基酸序列WYQQKPGQAPRLLIY (SEQ ID NO: 139)；FR-L3，其包含胺基酸序列GVPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYC (SEQ ID NO: 140)；及/或FR-L4，其包含胺基酸序列FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 142)，或者以上FR中之一或多者及其與SEQ ID NO: 137、139-140及142中之任一者具有至少約90%序列一致性(例如90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致性)之一或多個變異體的組合，諸如抗TIGIT抗體h10A5.L2H1所具有者。在一些情況下，抗TIGIT抗體包括FR-L1，其包含胺基酸序列EIVMTQSPATLSVSPGERATLSC (SEQ ID NO: 137)；FR-L2，其包含胺基酸序列WYQQKPGQSPRLLIY (SEQ ID NO: 138)；FR-L3，其包含胺基酸序列

GIPARFSGSGSGTEFTLTISLQSEDFAVYYC (SEQ ID NO: 141)；及/或FR-L4，其包含胺基酸序列FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 142)，或者以上FR中之一或多者及其與SEQ ID NO: 137-138及141-142中之任一者具有至少約90%序列一致性(例如90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致性)之一或多個變異體的組合，諸如抗TIGIT抗體h10A5.L3H1所具有者。在一些情況下，抗TIGIT抗體包括FR-L1，其包含胺基酸序列EIVMTQSPATLSVSPGERATLSC (SEQ ID NO: 137)；FR-L2，其包含胺基酸序列WYQQKPGQAPRLLIY (SEQ ID NO: 139)；FR-L3，其包含胺基酸序列GIPARFSGSGSGTEFTLTISLQSEDFAVYYC (SEQ ID NO: 141)；及/或FR-L4，其包含胺基酸序列FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 142)，或者以上FR中之一或多者及其與SEQ ID NO: 137、139及141-142中之任一者具有至少約90%序列一致性(例如90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致性)之一或多個變異體的組合，諸如抗TIGIT抗體h10A5.L4H1及h10A5.L4H4所具有者。

【0211】 在一些情況下，該抗體進一步包含以下重鏈可變區FR中之至少一、二、三或四個：FR-H1，其包含胺基酸序列X₁VX₂LKESGPX₃X₄X₅X₆PX₇X₈TLX₉LTCX₁₀FSGFSLT (SEQ ID NO: 116)，其中X₁為E或Q，X₂為S或T，X₃為A或G，X₄為I或L，X₅為L或V，X₆為K或Q，X₇為S或T，X₈為H或Q，X₉為S或T，且X₁₀為S或T；FR-H2，其包含胺基酸序列WIRQPX₁X₂KX₃LEWLA (SEQ ID NO: 117)，其中X₁為P或S，X₂為E或G，且X₃為A或G；FR-H3，其包含胺基酸序列RLTX₁X₂KDTSX₃X₄QX₅X₆LX₇X₈TX₉X₁₀DX₁₁X₁₂DTATYYCAH (SEQ

ID NO: 118)，其中X₁為I或V，X₂為S或T，X₃為K或N，X₄為D或N，X₅為A或V，X₆為F或V，X₇為N或T，X₈為M或V，X₉為N或S，X₁₀為M或V，X₁₁為P或T，且X₁₂為T或V；及/或FR-H4，其包含胺基酸序列WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 119)，或者以上FR中之一或多者及其與SEQ ID NO: 116-119中之任一者具有至少約90%序列一致性(例如90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致性)之一或多個變異體的組合，諸如抗TIGIT抗體rat10A5及其衍生物(例如h10A5.L1H1；h10A5.L2H1；h10A5.L3H1；h10A5.L4H1；h10A5.L1H2；h10A5.L1H3；h10A5.L1H4；及h10A5.L4H4)所具有者。該抗TIGIT抗體可進一步包括例如以下重鏈可變區FR中之至少一、二、三或四個：FR-H1，其包含胺基酸序列QVSLKESGPGILQPSHTLSLTCSFSGFSLT (SEQ ID NO: 120)；FR-H2，其包含胺基酸序列WIRQPSEKGLEWLA (SEQ ID NO: 121)；FR-H3，其包含胺基酸序列RLTVSKDTSNDQAFLNVTSDTTDTATYYCAH (SEQ ID NO: 122)；及/或FR-H4，其包含胺基酸序列WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 119)，或者以上FR中之一或多者及其與SEQ ID NO: 119-122中之任一者具有至少約90%序列一致性(例如90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致性)之一或多個變異體的組合，諸如抗TIGIT抗體rat10A5所具有者。在一些情況下，抗TIGIT抗體包括FR-H1，其包含胺基酸序列EVTLKESGPALVKPTQTLTLTCTFSGFSLT (SEQ ID NO: 123)；FR-H2，其包含胺基酸序列WIRQPPGKALEWLA (SEQ ID NO: 124)；FR-H3，其包含胺基酸序列

RLTVTKDTSKNQAVLTMTNMDPVDATATYYCAH (SEQ ID NO: 125) ;
及/或FR-H4，其包含胺基酸序列WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 119)，
或者以上FR中之一或多者及其與SEQ ID NO: 119及123-125中之任一者
具有至少約90%序列一致性(例如90%、91%、92%、93%、94%、95%、
96%、97%、98%或99%一致性)之一或多個變異體的組合，諸如抗TIGIT
抗體h10A5.L1H1、h10A5.L2H1、h10A5.L3H1及h10A5.L4H1所具有
者。在一些情況下，抗TIGIT抗體包括FR-H1，其包含胺基酸序列
EVTLKESGPALVKPTQTLTLTCTFSGFSLT (SEQ ID NO: 123) ; FR-
H2，其包含胺基酸序列WIRQPPGKALEWLA (SEQ ID NO: 124) ; FR-
H3，其包含胺基酸序列
RLTITKDTSKNQAVLTMTNMDPVDATATYYCAH (SEQ ID NO: 126) ;
及/或FR-H4，其包含胺基酸序列WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 119)，
或者以上FR中之一或多者及其與SEQ ID NO: 119、123-124及126中之任
一者具有至少約90%序列一致性(例如90%、91%、92%、93%、94%、
95%、96%、97%、98%或99%一致性)之一或多個變異體的組合，諸如抗
TIGIT抗體h10A5.L1H2所具有者。在一些情況下，抗TIGIT抗體包括FR-
H1，其包含胺基酸序列EVTLKESGPALVKPTQTLTLTCTFSGFSLT
(SEQ ID NO: 123) ; FR-H2，其包含胺基酸序列WIRQPPGKALEWLA
(SEQ ID NO: 124) ; FR-H3，其包含胺基酸序列
RLTVTKDTSKNQVVLMTNMDPVDATATYYCAH (SEQ ID NO: 127) ;
及/或FR-H4，其包含胺基酸序列WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 119)，
或者以上FR中之一或多者及其與SEQ ID NO: 119、123-124及127中之任
一者具有至少約90%序列一致性(例如90%、91%、92%、93%、94%、

95%、96%、97%、98%或99%一致性)之一或多個變異體的組合，諸如抗TIGIT抗體h10A5.L1H3所具有者。在一些情況下，抗TIGIT抗體包括FR-H1，其包含胺基酸序列EVTLKESGPALVKPTQTLTLTCTFSGFSLT (SEQ ID NO: 123)；FR-H2，其包含胺基酸序列WIRQPPGKALEWLA (SEQ ID NO: 124)；FR-H3，其包含胺基酸序列RLTITKDTSKNQVVLTMNTNMDPVDATYYCAH (SEQ ID NO: 128)；及/或FR-H4，其包含胺基酸序列WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 119)，或者以上FR中之一或多者及其與SEQ ID NO: 119、123-124及128中之任一者具有至少約90%序列一致性(例如90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致性)之一或多個變異體的組合，諸如抗TIGIT抗體h10A5.L1H4及h10A5.L4H4所具有者。

【0212】在另一實例中，本發明提供包括至少一、二、三、四、五或六個選自以下之HVR的抗TIGIT抗體：(a) HVR-H1，其包含胺基酸序列EYSIY (SEQ ID NO: 153)；(b) HVR-H2，其包含胺基酸序列RIDPKNGRTYYVDKFKN (SEQ ID NO: 154)；(c) HVR-H3，其包含胺基酸序列IYGFYFDF (SEQ ID NO: 155)；(d) HVR-L1，其包含胺基酸序列KGSQNVNKYLV (SEQ ID NO: 156)；(e) HVR-L2，其包含胺基酸序列NTDNLQS (SEQ ID NO: 157)；及/或(f) HVR-L3，其包含胺基酸序列YQYNNGFT (SEQ ID NO: 158)，或者以上HVR中之一或多者及其與SEQ ID NO: 153-158中之任一者具有至少約90%序列一致性(例如90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致性)之一或多個變異體的組合。在一些情況下，前述實例之以上抗TIGIT抗體中之任一者均可包括例如(a) HVR-H1，其包含胺基酸序列EYSIY (SEQ ID NO:

153)；(b) HVR-H2，其包含胺基酸序列RIDPKNGRITYYVDKFKN (SEQ ID NO: 154)；(c) HVR-H3，其包含胺基酸序列IYGFYFDF (SEQ ID NO: 155)；(d) HVR-L1，其包含胺基酸序列KGSQNVNKYLV (SEQ ID NO: 156)；(e) HVR-L2，其包含胺基酸序列NTDNLQS (SEQ ID NO: 157)；及(f) HVR-L3，其包含胺基酸序列YQYNNGFT (SEQ ID NO: 158)，諸如抗 TIGIT 抗體 rat7E7 及其衍生物(例如 h7E7.L1H1、h7E7.L2H1、h7E7.L3H1、h7E7.L4H1、h7E7.L5H1、h7E7.L1H2、h7E7.L1H3、h7E7.L1H4、h7E7.L1H5、h7E7.L1H6、h7E7.L1H7、h7E7.L1H8、h7E7.L1H9、h7E7.L5H9及7E7.L5aH9a)所具有者。

【0213】 在一些情況下，該抗體進一步包含以下輕鏈可變區構架區(FR)中之至少一、二、三或四個：FR-L1，其包含胺基酸序列 $X_1IX_2LTQSPSX_3LSASVGDRVTX_4X_5C$ (SEQ ID NO: 180)，其中 X_1 為D或N， X_2 為H或Q， X_3 為F或L， X_4 為I或L，且 X_5 為S或T；FR-L2，其包含胺基酸序列WYQQK $X_1GX_2APKLLIY$ (SEQ ID NO: 181)，其中 X_1 為L或P且 X_2 為E或K；FR-L3，其包含胺基酸序列 $GX_1PSRFSGSGSGTX_2X_3TLTISSLQPEDX_4ATYX_5C$ (SEQ ID NO: 182)，其中 X_1 為I或V， X_2 為D或E， X_3 為F或Y， X_4 為A或F，且 X_5 為F或Y；及/或FR-L4，其包含胺基酸序列FGX $_1GTKX_2EIK$ (SEQ ID NO: 183)，其中 X_1 為Q或S且 X_2 為L或V，或者以上FR中之一或多者及其與SEQ ID NO: 180-183中之任一者具有至少約90%序列一致性(例如90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致性)之一或多個變異體的組合，諸如抗 TIGIT 抗體 rat7E7 及其衍生物(例如 h7E7.L1H1、h7E7.L2H1、h7E7.L3H1、h7E7.L4H1、h7E7.L5H1、

h7E7.L1H2、h7E7.L1H3、h7E7.L1H4、h7E7.L1H5、h7E7.L1H6、h7E7.L1H7、h7E7.L1H8、h7E7.L1H9、h7E7.L5H9及7E7.L5aH9a)所具有者。抗TIGIT抗體可進一步包括例如以下輕鏈可變區FR中之至少一、二、三或四個：FR-L1，其包含胺基酸序列NIHLTQSPSLLSASVGDRVTLSC (SEQ ID NO: 184)；FR-L2，其包含胺基酸序列WYQQKLGEAPKLLIY (SEQ ID NO: 185)；FR-L3，其包含胺基酸序列GIPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDAATYFC (SEQ ID NO: 186)；及/或FR-L4，其包含胺基酸序列FGSGTKLEIK (SEQ ID NO: 187)，或者以上FR中之一或多者及其與SEQ ID NO: 184-187中之任一者具有至少約90%序列一致性(例如90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致性)之一或多個變異體的組合，諸如抗TIGIT抗體rat7E7所具有者。在一些情況下，抗TIGIT抗體包括FR-L1，其包含胺基酸序列DIQLTQSPSFLSASVGDRVITIC (SEQ ID NO: 188)；FR-L2，其包含胺基酸序列WYQQKPGKAPKLLIY (SEQ ID NO: 189)；FR-L3，其包含胺基酸序列GIPSRFSGSGSGTEYTLTISSLQPEDFATYFC (SEQ ID NO: 190)；及/或FR-L4，其包含胺基酸序列FGQGKVEIK (SEQ ID NO: 196)，或者以上FR中之一或多者及其與SEQ ID NO: 188-190及196中之任一者具有至少約90%序列一致性(例如90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致性)之一或多個變異體的組合，諸如抗TIGIT抗體h7E7.L1H1、h7E7.L1H2、h7E7.L1H3、h7E7.L1H4、h7E7.L1H5、h7E7.L1H6、h7E7.L1H7、h7E7.L1H8及h7E7.L1H9所具有者。在一些情況下，抗TIGIT抗體包括FR-L1，其包含胺基酸序列DIQLTQSPSFLSASVGDRVITIC (SEQ ID NO: 188)；FR-

L2，其包含胺基酸序列WYQQKPGKAPKLLIY (SEQ ID NO: 189)；FR-L3，其包含胺基酸序列GVPSRFSGSGSGTEYTLTISSLQPEDFATYFC (SEQ ID NO: 191)；及/或FR-L4，其包含胺基酸序列FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 196)，或者以上FR中之一或多者及其與SEQ ID NO: 188-189、191及196中之任一者具有至少約90%序列一致性(例如90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致性)之一或多個變異體的組合，諸如抗TIGIT抗體h7E7.L2H1所具有者。在一些情況下，抗TIGIT 抗 體 包 括 FR-L1，其包含胺基酸序列DIQLTQSPSFLSASVGDRVITC (SEQ ID NO: 188)；FR-L2，其包含胺基酸序列WYQQKPGKAPKLLIY (SEQ ID NO: 189)；FR-L3，其包含胺基酸序列GIPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYFC (SEQ ID NO: 192)；及/或FR-L4，其包含胺基酸序列FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 196)，或者以上FR中之一或多者及其與SEQ ID NO: 188-189、192及196中之任一者具有至少約90%序列一致性(例如90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致性)之一或多個變異體的組合，諸如抗TIGIT抗體h7E7.L3H1所具有者。在一些情況下，抗TIGIT抗體包括FR-L1，其包含胺基酸序列DIQLTQSPSFLSASVGDRVITC (SEQ ID NO: 188)；FR-L2，其包含胺基酸序列WYQQKPGKAPKLLIY (SEQ ID NO: 189)；FR-L3，其包含胺基酸序列GIPSRFSGSGSGTEYTLTISSLQPEDFATYYC (SEQ ID NO: 193)；及/或FR-L4，其包含胺基酸序列FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 196)，或者以上FR中之一或多者及其與SEQ ID NO: 188-189、193及196中之任一者具有至少約90%序列一致性(例如90%、91%、92%、93%、94%、95%、

96%、97%、98%或99%一致性)之一或多個變異體的組合，諸如抗TIGIT抗體h7E7.L4H1所具有者。在一些情況下，抗TIGIT抗體包括FR-L1，其包含胺基酸序列DIQLTQSPSFLSASVGDRVITC (SEQ ID NO: 188)；FR-L2，其包含胺基酸序列WYQQKPGKAPKLLIY (SEQ ID NO: 189)；FR-L3，其包含胺基酸序列GVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYC (SEQ ID NO: 194)；及/或FR-L4，其包含胺基酸序列FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 196)，或者以上FR中之一或多者及其與SEQ ID NO: 188-189、194及196中之任一者具有至少約90%序列一致性(例如90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致性)之一或多個變異體的組合，諸如抗TIGIT抗體h7E7.L5H1及h7E7.L5H9所具有者。在一些情況下，抗TIGIT抗體包括FR-L1，其包含胺基酸序列DIQLTQSPSFLSASVGDRVITC (SEQ ID NO: 188)；FR-L2，其包含胺基酸序列WYQQKPGKAPKLLIY (SEQ ID NO: 189)；FR-L3，其包含胺基酸序列GVPSRFSGSGSGTEYTLTISSLQPEDFATYYC (SEQ ID NO: 195)；及/或FR-L4，其包含胺基酸序列FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 196)，或者以上FR中之一或多者及其與SEQ ID NO: 188-189及195-196中之任一者具有至少約90%序列一致性(例如90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致性)之一或多個變異體的組合，諸如抗TIGIT抗體7E7.L5aH9a所具有者。

【0214】 在一些情況下，該抗體進一步包含以下重鏈可變區FR中之至少一、二、三或四個：FR-H1，其包含胺基酸序列EVQLX₁QSGX₂EX₃X₄X₅PGASVKX₆SCKAX₇GYTFT (SEQ ID NO:

159)，其中X₁為Q或V，X₂為A或P，X₃為L或V，X₄為K或Q，X₅為K或R，X₆為L或V，且X₇為S或T；FR-H2，其包含胺基酸序列WVX₁QX₂PX₃QX₄LEX₅X₆G (SEQ ID NO: 160)，其中X₁為K或R，X₂為A或R，X₃為G或K，X₄為R或S，X₅為I或W，且X₆為I或M；FR-H3，其包含胺基酸序列RX₁TX₂TX₃DTSX₄X₅TAYMX₆LSSLX₇SEDTEX₈YX₉CX₁₀R (SEQ ID NO: 161)，其中X₁為A或V，X₂為I或L，X₃為A或R，X₄為A或S，X₅為N或S，X₆為E或Q，X₇為R或T，X₈為T或V，X₉為F或Y，且X₁₀為A或T；及/或FR-H4，其包含胺基酸序列WGQGX₁X₂VTX₃SS (SEQ ID NO: 162)，其中X₁為T或V，X₂為L或M，且X₃為A或V，或者以上FR中之一或多者及其與SEQ ID NO: 159-162中之任一者具有至少約90%序列一致性(例如90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致性)之一或多個變異體的組合，諸如抗TIGIT抗體rat7E7及其衍生物(例如h7E7.L1H1、h7E7.L2H1、h7E7.L3H1、h7E7.L4H1、h7E7.L5H1、h7E7.L1H2、h7E7.L1H3、h7E7.L1H4、h7E7.L1H5、h7E7.L1H6、h7E7.L1H7、h7E7.L1H8、h7E7.L1H9、h7E7.L5H9及7E7.L5aH9a)所具有者。該抗TIGIT抗體可進一步包括例如以下重鏈可變區FR中之至少一、二、三或四個：FR-H1，其包含胺基酸序列EVQLQQSGPELQRPGASVKLSCKATGYTFT (SEQ ID NO: 163)；FR-H2，其包含胺基酸序列WVKQRPKQSLEIIG (SEQ ID NO: 164)；FR-H3，其包含胺基酸序列RATLTADTSSNTAYMQLSSLTSEDATYFCTR (SEQ ID NO: 165)；及/或FR-H4，其包含胺基酸序列WGQGVMTASS (SEQ ID NO: 166)，或者以上FR中之一或多者及其與SEQ ID NO: 163-

166中之任一者具有至少約90%序列一致性(例如90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致性)之一或多個變異體的組合，諸如抗TIGIT抗體rat7E7所具有者。在一些情況下，抗TIGIT抗體包括FR-H1，其包含胺基酸序列EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT (SEQ ID NO: 167)；FR-H2，其包含胺基酸序列WVRQAPGQRLEIIG (SEQ ID NO: 168)；FR-H3，其包含胺基酸序列RATLTADTSASTAYMELSSLRSED TAVYFCTR (SEQ ID NO: 172)；及/或FR-H4，其包含胺基酸序列WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 179)，或者以上FR中之一或多者及其與SEQ ID NO: 167-138、172及179中之任一者具有至少約90%序列一致性(例如90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致性)之一或多個變異體的組合，諸如抗TIGIT抗體h7E7.L1H1、h7E7.L2H1、h7E7.L3H1、h7E7.L4H1及h7E7.L5H1所具有者。在一些情況下，抗TIGIT抗體包括FR-H1，其包含胺基酸序列EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT (SEQ ID NO: 167)；FR-H2，其包含胺基酸序列WVRQAPGQRLEWIG (SEQ ID NO: 169)；FR-H3，其包含胺基酸序列RATLTADTSASTAYMELSSLRSED TAVYFCTR (SEQ ID NO: 172)；及/或FR-H4，其包含胺基酸序列WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 179)，或者以上FR中之一或多者及其與SEQ ID NO: 167、169、172及179中之任一者具有至少約90%序列一致性(例如90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致性)之一或多個變異體的組合，諸如抗TIGIT抗體h7E7.L1H2所具有者。在一些情況下，抗TIGIT抗體包括FR-H1，其包含胺基酸序列

EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT (SEQ ID NO: 167) ; FR-H2, 其包含胺基酸序列WVRQAPGQRLEIMG (SEQ ID NO: 170) ; FR-H3, 其包含胺基酸序列RATLTADTSASTAYMELSSLRSED TAVYFCTR (SEQ ID NO: 172) ; 及/或FR-H4, 其包含胺基酸序列WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 179), 或者以上FR中之一或多者及其與SEQ ID NO: 167、170、172及179中之任一者具有至少約90%序列一致性(例如90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致性)之一或多個變異體的組合, 諸如抗TIGIT抗體h7E7.L1H3所具有者。在一些情況下, 抗TIGIT 抗 體 包 括 FR-H1, 其 包 含 胺 基 酸 序 列 EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT (SEQ ID NO: 167) ; FR-H2, 其包含胺基酸序列WVRQAPGQRLEIIG (SEQ ID NO: 168) ; FR-H3, 其包含胺基酸序列RVTLTADTSASTAYMELSSLRSED TAVYFCTR (SEQ ID NO: 173) ; 及/或FR-H4, 其包含胺基酸序列WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 179), 或者以上FR中之一或多者及其與SEQ ID NO: 167-168、173及179中之任一者具有至少約90%序列一致性(例如90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致性)之一或多個變異體的組合, 諸如抗TIGIT抗體h7E7.L1H4所具有者。在一些情況下, 抗TIGIT 抗 體 包 括 FR-H1, 其 包 含 胺 基 酸 序 列 EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT (SEQ ID NO: 167) ; FR-H2, 其包含胺基酸序列WVRQAPGQRLEIIG (SEQ ID NO: 168) ; FR-H3, 其包含胺基酸序列RATITADTSASTAYMELSSLRSED TAVYFCTR (SEQ ID NO: 174) ; 及/或FR-H4, 其包含胺基酸序列WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 179), 或者以上FR中之一或多者及其與SEQ ID NO: 167-

168、174及179中之任一者具有至少約90%序列一致性(例如90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致性)之一或多個變異體的組合，諸如抗TIGIT抗體h7E7.L1H5所具有者。在一些情況下，抗TIGIT 抗 體 包 括 FR-H1 ， 其 包 含 胺 基 酸 序 列 EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT (SEQ ID NO: 167)；FR-H2，其包含胺基酸序列WVRQAPGQRLEIIG (SEQ ID NO: 168)；FR-H3，其包含胺基酸序列RATLTRDTSASTAYMELSSLRSED TAVYFCTR (SEQ ID NO: 175)；及/或FR-H4，其包含胺基酸序列WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 179)，或者以上FR中之一或多者及其與SEQ ID NO: 167-168、175及179中之任一者具有至少約90%序列一致性(例如90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致性)之一或多個變異體的組合，諸如抗TIGIT抗體h7E7.L1H6所具有者。在一些情況下，抗TIGIT 抗 體 包 括 FR-H1 ， 其 包 含 胺 基 酸 序 列 EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT (SEQ ID NO: 167)；FR-H2，其包含胺基酸序列WVRQAPGQRLEIIG (SEQ ID NO: 168)；FR-H3，其包含胺基酸序列RATLTADTSASTAYMELSSLRSED TAVYYCTR (SEQ ID NO: 176)；及/或FR-H4，其包含胺基酸序列WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 179)，或者以上FR中之一或多者及其與SEQ ID NO: 167-168、176及179中之任一者具有至少約90%序列一致性(例如90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致性)之一或多個變異體的組合，諸如抗TIGIT抗體h7E7.L1H7所具有者。在一些情況下，抗TIGIT 抗 體 包 括 FR-H1 ， 其 包 含 胺 基 酸 序 列 EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT (SEQ ID NO: 167)；FR-

H2，其包含胺基酸序列WVRQAPGQRLEIIG (SEQ ID NO: 168)；FR-H3，其包含胺基酸序列RATLTADTSASTAYMELSSLRSED TAVYFCAR (SEQ ID NO: 177)；及/或FR-H4，其包含胺基酸序列WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 179)，或者以上FR中之一或多者及其與SEQ ID NO: 167-168、177及179中之任一者具有至少約90%序列一致性(例如90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致性)之一或多個變異體的組合，諸如抗TIGIT抗體h7E7.L1H8所具有者。在一些情況下，抗TIGIT 抗 體 包 括 FR-H1，其包含胺基酸序列EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT (SEQ ID NO: 167)；FR-H2，其包含胺基酸序列WVRQAPGQRLEWMG (SEQ ID NO: 171)；FR-H3，其包含胺基酸序列RVTITRDTASTAYMELSSLRSED TAVYYCAR (SEQ ID NO: 178)；及/或FR-H4，其包含胺基酸序列WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 179)，或者以上FR中之一或多者及其與SEQ ID NO: 167、171及178-179中之任一者具有至少約90%序列一致性(例如90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致性)之一或多個變異體的組合，諸如抗TIGIT抗體h7E7.L1H9及h7E7.L5H9所具有者。在一些情況下，抗TIGIT 抗 體 包 括 FR-H1，其包含胺基酸序列EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT (SEQ ID NO: 167)；FR-H2，其包含胺基酸序列WVRQAPGQRLEIMG (SEQ ID NO: 170)；FR-H3，其包含胺基酸序列RVTITRDTASTAYMELSSLRSED TAVYYCAR (SEQ ID NO: 178)；及/或FR-H4，其包含胺基酸序列WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 179)，或者以上FR中之一或多者及其與SEQ ID NO: 167、170及178-179中之任一者具有至少約90%序列一致性(例如90%、91%、

92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致性)之一或多個變異體的組合，諸如抗TIGIT抗體7E7.L5aH9a所具有者。

【0215】在另一實例中，本發明提供包括至少一、二、三、四、五或六個選自以下之HVR的抗TIGIT抗體：(a) HVR-H1，其包含胺基酸序列EHSIY (SEQ ID NO: 215)；(b) HVR-H2，其包含胺基酸序列RIDPKNGRITYFVDKFKN (SEQ ID NO: 216)；(c) HVR-H3，其包含胺基酸序列IDGFYFDF (SEQ ID NO: 217)；(d) HVR-L1，其包含胺基酸序列KGSQNVNKYLV (SEQ ID NO: 218)；(e) HVR-L2，其包含胺基酸序列STDNLQS (SEQ ID NO: 219)；及/或(f) HVR-L3，其包含胺基酸序列YQYNNGFT (SEQ ID NO: 220)，或者以上HVR中之一或多者及其與SEQ ID NO: 215-220中之任一者具有至少約90%序列一致性(例如90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致性)之一或多個變異體的組合。在一些情況下，前述實例之以上抗TIGIT抗體中之任一者均可包括例如(a) HVR-H1，其包含胺基酸序列EHSIY (SEQ ID NO: 215)；(b) HVR-H2，其包含胺基酸序列RIDPKNGRITYFVDKFKN (SEQ ID NO: 216)；(c) HVR-H3，其包含胺基酸序列IDGFYFDF (SEQ ID NO: 217)；(d) HVR-L1，其包含胺基酸序列KGSQNVNKYLV (SEQ ID NO: 218)；(e) HVR-L2，其包含胺基酸序列STDNLQS (SEQ ID NO: 219)；及(f) HVR-L3，其包含胺基酸序列YQYNNGFT (SEQ ID NO: 220)，諸如抗TIGIT抗體rat15C8及其衍生物(例如h15C8.L1H1、h15C8.L2H1、h15C8.L3H1、h15C8.L4H1、h15C8.L5H1、h15C8.L1H2、h15C8.L1H3、h15C8.L1H4、h15C8.L1H5、h15C8.L1H6、h15C8.L1H7、h15C8.L1H8、h15C8.L1H9、h15C8.L5H9及5C8.L5aH9a)

所具有者。

【0216】 在一些情況下，該抗體進一步包含以下輕鏈可變區構架區 (FR) 中之至少一、二、三或四個：FR-L1，其包含胺基酸序列 $X_1IX_2LTQSPSX_3LSASVGDRVTX_4X_5C$ (SEQ ID NO: 243)，其中 X_1 為 D 或 N， X_2 為 H 或 Q， X_3 為 F 或 L， X_4 為 I 或 L，且 X_5 為 S 或 T；FR-L2，其包含胺基酸序列 $WYQQKX_1GX_2APKLLIY$ (SEQ ID NO: 244)，其中 X_1 為 L 或 P 且 X_2 為 E 或 K；FR-L3，其包含胺基酸序列 $GX_1PSRFSGSGSGTX_2X_3TLTISSLQPEDX_4ATYX_5C$ (SEQ ID NO: 245)，其中 X_1 為 I 或 V， X_2 為 D 或 E， X_3 為 F 或 Y， X_4 為 A 或 F，且 X_5 為 F 或 Y；及/或 FR-L4，其包含胺基酸序列 FGX_1GTKX_2EIK (SEQ ID NO: 246)，其中 X_1 為 Q 或 S 且 X_2 為 L 或 V，或者以上 FR 中之一或多者及其與 SEQ ID NO: 243-246 中之任一者具有至少約 90% 序列一致性 (例如 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98% 或 99% 一致性) 之一或多個變異體的組合，諸如抗 TIGIT 抗體 rat15C8 及其衍生物 (例如 h15C8.L1H1、h15C8.L2H1、h15C8.L3H1、h15C8.L4H1、h15C8.L5H1、h15C8.L1H2、h15C8.L1H3、h15C8.L1H4、h15C8.L1H5、h15C8.L1H6、h15C8.L1H7、h15C8.L1H8、h15C8.L1H9、h15C8.L5H9 及 5C8.L5aH9a) 所具有者。抗 TIGIT 抗體可進一步包括例如以下輕鏈可變區 FR 中之至少一、二、三或四個：FR-L1，其包含胺基酸序列 $NIHLTQSPSLLSASVGDRVTLSC$ (SEQ ID NO: 247)；FR-L2，其包含胺基酸序列 $WYQQKLGEAPKLLIY$ (SEQ ID NO: 248)；FR-L3，其包含胺基酸序列 $GIPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDAATYFC$ (SEQ ID NO: 249)；及/

或FR-L4，其包含胺基酸序列FGSGTKLEIK (SEQ ID NO: 250)，或者以上FR中之一或多者及其與SEQ ID NO: 247-250中之任一者具有至少約90%序列一致性(例如90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致性)之一或多個變異體的組合，諸如抗TIGIT抗體rat15C8所具有者。在一些情況下，抗TIGIT抗體包括FR-L1，其包含胺基酸序列DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITC (SEQ ID NO: 251)；FR-L2，其包含胺基酸序列WYQQKPGKAPKLLIY (SEQ ID NO: 252)；FR-L3，其包含胺基酸序列GIPSRFSGSGSGTEYTLTISSLQPEDFATYFC (SEQ ID NO: 253)；及/或FR-L4，其包含胺基酸序列FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 259)，或者以上FR中之一或多者及其與SEQ ID NO: 251-253及259中之任一者具有至少約90%序列一致性(例如90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致性)之一或多個變異體的組合，諸如抗TIGIT抗體h15C8.L1H1、h15C8.L1H2、h15C8.L1H3、h15C8.L1H4、h15C8.L1H5、h15C8.L1H6、h15C8.L1H7、h15C8.L1H8及h15C8.L1H9所具有者。在一些情況下，抗TIGIT抗體包括FR-L1，其包含胺基酸序列DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITC (SEQ ID NO: 251)；FR-L2，其包含胺基酸序列WYQQKPGKAPKLLIY (SEQ ID NO: 252)；FR-L3，其包含胺基酸序列GVPSRFSGSGSGTEYTLTISSLQPEDFATYFC (SEQ ID NO: 254)；及/或FR-L4，其包含胺基酸序列FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 259)，或者以上FR中之一或多者及其與SEQ ID NO: 251-252、254及259中之任一者具有至少約90%序列一致性(例如90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致性)之一或多個變異體的組合，諸如抗TIGIT抗體h15C8.L2H1所具有者。在一些情況下，抗TIGIT抗體包

括FR-L1，其包含胺基酸序列DIQLTQSPSFLSASVGDRVITC (SEQ ID NO: 251)；FR-L2，其包含胺基酸序列WYQQKPGKAPKLLIY (SEQ ID NO: 252)；FR-L3，其包含胺基酸序列GIPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYFC (SEQ ID NO: 255)；及/或FR-L4，其包含胺基酸序列FGQGKVEIK (SEQ ID NO: 259)，或者以上FR中之一或多者及其與SEQ ID NO: 251-252、255及259中之任一者具有至少約90%序列一致性(例如90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致性)之一或多個變異體的組合，諸如抗TIGIT抗體h15C8.L3H1所具有者。在一些情況下，抗TIGIT抗體包括FR-L1，其包含胺基酸序列DIQLTQSPSFLSASVGDRVITC (SEQ ID NO: 251)；FR-L2，其包含胺基酸序列WYQQKPGKAPKLLIY (SEQ ID NO: 252)；FR-L3，其包含胺基酸序列GIPSRFSGSGSGTEYTLTISLQPEDFATYYC (SEQ ID NO: 256)；及/或FR-L4，其包含胺基酸序列FGQGKVEIK (SEQ ID NO: 259)，或者以上FR中之一或多者及其與SEQ ID NO: 251-252、256及259中之任一者具有至少約90%序列一致性(例如90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致性)之一或多個變異體的組合，諸如抗TIGIT抗體h15C8.L4H1所具有者。在一些情況下，抗TIGIT抗體包括FR-L1，其包含胺基酸序列DIQLTQSPSFLSASVGDRVITC (SEQ ID NO: 251)；FR-L2，其包含胺基酸序列WYQQKPGKAPKLLIY (SEQ ID NO: 252)；FR-L3，其包含胺基酸序列GVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYYC (SEQ ID NO: 257)；及/或FR-L4，其包含胺基酸序列FGQGKVEIK (SEQ ID NO: 259)，或者以

上FR中之一或多者及其與SEQ ID NO: 251-252、257及259中之任一者具有至少約90%序列一致性(例如90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致性)之一或多個變異體的組合，諸如抗TIGIT抗體h15C8.L5H1及h15C8.L5H9所具有者。在一些情況下，抗TIGIT抗體包括FR-L1，其包含胺基酸序列DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITC (SEQ ID NO: 251)；FR-L2，其包含胺基酸序列WYQQKPGKAPKLLIY (SEQ ID NO: 252)；FR-L3，其包含胺基酸序列GVPSRFSGSGSGTEYTLTISSLQPEDFATYYC (SEQ ID NO: 258)；及/或FR-L4，其包含胺基酸序列FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 259)，或者以上FR中之一或多者及其與SEQ ID NO: 251-252及258-259中之任一者具有至少約90%序列一致性(例如90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致性)之一或多個變異體的組合，諸如抗TIGIT抗體5C8.L5aH9a所具有者。

【0217】 在一些情況下，該抗體進一步包含以下重鏈可變區FR中之至少一、二、三或四個：FR-H1，其包含胺基酸序列EVQLX₁QSGX₂EX₃X₄X₅PGASVKX₆SCKASGYTFT (SEQ ID NO: 221)，其中X₁為Q或V，X₂為A或P，X₃為L或V，X₄為K或Q，X₅為K或R且X₆為L或V；FR-H2，其包含胺基酸序列WX₁X₂QX₃PX₄QX₅LEX₆X₇G (SEQ ID NO: 222)，其中X₁為L或V，X₂為K或R，X₃為A或R，X₄為G或K，X₅為R或S，X₆為I或W，且X₇為I或M；FR-H3，其包含胺基酸序列RX₁TX₂TX₃X₄TSX₅X₆TAYMX₇LSSLX₈SED TAX₉YX₁₀CAR (SEQ ID NO: 223)，其中X₁為A或V，X₂為I或L，X₃為R或T，X₄為D或N，X₅為A或S，X₆為N或S，X₇為E或Q，X₈為R或T，X₉為I或V，且X₁₀為F或Y；及

/或FR-H4，其包含胺基酸序列WGQGX₁X₂VTX₃SS (SEQ ID NO: 224)，或者以上FR中之一或多者及其與SEQ ID NO: 221-224中之任一者具有至少約90%序列一致性(例如90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致性)之一或多個變異體的組合，諸如抗TIGIT抗體rat15C8及其衍生物(例如h15C8.L1H1、h15C8.L2H1、h15C8.L3H1、h15C8.L4H1、h15C8.L5H1、h15C8.L1H2、h15C8.L1H3、h15C8.L1H4、h15C8.L1H5、h15C8.L1H6、h15C8.L1H7、h15C8.L1H8、h15C8.L1H9、h15C8.L5H9及5C8.L5aH9a)所具有者。該抗TIGIT抗體可進一步包括例如以下重鏈可變區FR中之至少一、二、三或四個：FR-H1，其包含胺基酸序列EVQLQQSGPELQRPGLASVKLSCKASGYTFT (SEQ ID NO: 225)；FR-H2，其包含胺基酸序列WLKQRPKQSLEIIG (SEQ ID NO: 226)；FR-H3，其包含胺基酸序列RATLTTNTSSNTAYMQLSSLTSEDTAIYFCAR (SEQ ID NO: 227)；及/或FR-H4，其包含胺基酸序列WGQGVMVTASS (SEQ ID NO: 228)，或者以上FR中之一或多者及其與SEQ ID NO: 225-228中之任一者具有至少約90%序列一致性(例如90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致性)之一或多個變異體的組合，諸如抗TIGIT抗體rat15C8所具有者。在一些情況下，抗TIGIT抗體包括FR-H1，其包含胺基酸序列EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT (SEQ ID NO: 229)；FR-H2，其包含胺基酸序列WLRQAPGQRLEIIG (SEQ ID NO: 230)；FR-H3，其包含胺基酸序列RATLTTDTSASTAYMELSSLRSEDTAIVYFCAR (SEQ ID NO: 235)；及/或FR-H4，其包含胺基酸序列WGQGTLLVTVSS

(SEQ ID NO: 242)，或者以上FR中之一或多者及其與SEQ ID NO: 229-230、235及242中之任一者具有至少約90%序列一致性(例如90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致性)之一或多個變異體的組合，諸如抗TIGIT抗體h15C8.L1H1、h15C8.L2H1、h15C8.L3H1、h15C8.L4H1及h15C8.L5H1所具有者。在一些情況下，抗TIGIT抗體包括FR-H1，其包含胺基酸序列EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT (SEQ ID NO: 229)；FR-H2，其包含胺基酸序列WVRQAPGQRLEIIG (SEQ ID NO: 231)；FR-H3，其包含胺基酸序列RATLTTDTSASTAYMELSSLRSED TAVYFCAR (SEQ ID NO: 235)；及/或FR-H4，其包含胺基酸序列WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 242)，或者以上FR中之一或多者及其與SEQ ID NO: 229、231、235及242中之任一者具有至少約90%序列一致性(例如90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致性)之一或多個變異體的組合，諸如抗TIGIT抗體h15C8.L1H2所具有者。在一些情況下，抗TIGIT抗體包括FR-H1，其包含胺基酸序列EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT (SEQ ID NO: 229)；FR-H2，其包含胺基酸序列WLRQAPGQRLEWIG (SEQ ID NO: 232)；FR-H3，其包含胺基酸序列RATLTTDTSASTAYMELSSLRSED TAVYFCAR (SEQ ID NO: 235)；及/或FR-H4，其包含胺基酸序列WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 242)，或者以上FR中之一或多者及其與SEQ ID NO: 229、232、235及242中之任一者具有至少約90%序列一致性(例如90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致性)之一或多個變異體的組合，諸如抗TIGIT抗體h15C8.L1H3所具有者。在一些情況下，

抗 TIGIT 抗 體 包 括 FR-H1 ， 其 包 含 胺 基 酸 序 列 EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT (SEQ ID NO: 229)；FR-H2，其包含胺基酸序列WLRQAPGQRLEIMG (SEQ ID NO: 233)；FR-H3，其包含胺基酸序列RATLTDTDTSASTAYMELSSLRSED TAVYFCAR (SEQ ID NO: 235)；及/或FR-H4，其包含胺基酸序列WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 242)，或者以上FR中之一或多者及其與SEQ ID NO: 229、233、235及242中之任一者具有至少約90%序列一致性(例如90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致性)之一或多個變異體的組合，諸如抗TIGIT抗體h15C8.L1H4所具有者。在一些情況下，

抗 TIGIT 抗 體 包 括 FR-H1 ， 其 包 含 胺 基 酸 序 列 EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT (SEQ ID NO: 229)；FR-H2，其包含胺基酸序列WLRQAPGQRLEIIG (SEQ ID NO: 230)；FR-H3，其包含胺基酸序列RVTLTDTDTSASTAYMELSSLRSED TAVYFCAR (SEQ ID NO: 236)；及/或FR-H4，其包含胺基酸序列WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 242)，或者以上FR中之一或多者及其與SEQ ID NO: 229-230、236及242中之任一者具有至少約90%序列一致性(例如90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致性)之一或多個變異體的組合，諸如抗TIGIT抗體h15C8.L1H5所具有者。在一些情況下，

抗 TIGIT 抗 體 包 括 FR-H1 ， 其 包 含 胺 基 酸 序 列 EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT (SEQ ID NO: 229)；FR-H2，其包含胺基酸序列WLRQAPGQRLEIIG (SEQ ID NO: 230)；FR-H3，其包含胺基酸序列RATITTDTSASTAYMELSSLRSED TAVYFCAR (SEQ ID NO: 237)；及/或FR-H4，其包含胺基酸序列WGQGTLVTVSS

(SEQ ID NO: 242)，或者以上FR中之一或多者及其與SEQ ID NO: 229-230、237及242中之任一者具有至少約90%序列一致性(例如90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致性)之一或多個變異體的組合，諸如抗TIGIT抗體h15C8.L1H6所具有者。在一些情況下，抗 TIGIT 抗 體 包 括 FR-H1 ， 其 包 含 胺 基 酸 序 列 EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT (SEQ ID NO: 229)；FR-H2，其包含胺基酸序列WLRQAPGQRLEIIG (SEQ ID NO: 230)；FR-H3，其包含胺基酸序列RATLTRDTSASTAYMELSSLRSED TAVYFCAR (SEQ ID NO: 238)；及/或FR-H4，其包含胺基酸序列WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 242)，或者以上FR中之一或多者及其與SEQ ID NO: 229-230、238及242中之任一者具有至少約90%序列一致性(例如90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致性)之一或多個變異體的組合，諸如抗TIGIT抗體h15C8.L1H7所具有者。在一些情況下，抗 TIGIT 抗 體 包 括 FR-H1 ， 其 包 含 胺 基 酸 序 列 EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT (SEQ ID NO: 229)；FR-H2，其包含胺基酸序列WLRQAPGQRLEIIG (SEQ ID NO: 230)；FR-H3，其包含胺基酸序列RATLTTDTSASTAYMELSSLRSED TAVYYCAR (SEQ ID NO: 239)；及/或FR-H4，其包含胺基酸序列WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 242)，或者以上FR中之一或多者及其與SEQ ID NO: 229-230、239及242中之任一者具有至少約90%序列一致性(例如90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致性)之一或多個變異體的組合，諸如抗TIGIT抗體h15C8.L1H8所具有者。在一些情況下，抗 TIGIT 抗 體 包 括 FR-H1 ， 其 包 含 胺 基 酸 序 列

EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT (SEQ ID NO: 229) ; FR-H2, 其包含胺基酸序列WVRQAPGQRLEWMG (SEQ ID NO: 234) ; FR-H3, 其包含胺基酸序列RVTITRDTASTAYMELSSLRSED TAVYYCAR (SEQ ID NO: 240) ; 及/或FR-H4, 其包含胺基酸序列WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 242), 或者以上FR中之一或多者及其與SEQ ID NO: 229、234、240及242中之任一者具有至少約90%序列一致性(例如90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致性)之一或多個變異體的組合, 諸如抗TIGIT抗體h15C8.L1H9及h15C8.L5H9所具有者。在一些情況下, 抗TIGIT抗體包括FR-H1, 其包含胺基酸序列EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT (SEQ ID NO: 229) ; FR-H2, 其包含胺基酸序列WLRQAPGQRLEIMG (SEQ ID NO: 233) ; FR-H3, 其包含胺基酸序列RATITTDTSASTAYMELSSLRSED TAVYYCAR (SEQ ID NO: 241) ; 及/或FR-H4, 其包含胺基酸序列WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 242), 或者以上FR中之一或多者及其與SEQ ID NO: 229、233及241-242中之任一者具有至少約90%序列一致性(例如90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致性)之一或多個變異體的組合, 諸如抗TIGIT抗體5C8.L5aH9a所具有者。

【0218】亦提供包括與SEQ ID NO: 60、62、66、101、103、104、105、106、107、145、146、147、148、197、199、200、201、202、203、204、205、206、207、213、260、262、263、264、265、266、267、268、269、270或276具有至少90% (例如91%、92%、93%或94%) 或至少95% (例如96%、97%、98%或99%)序列一致性或具有其序列之重鏈可變區的抗TIGIT抗體。亦提供包括與SEQ ID NO: 61、63、64、67、

102、108、109、144、149、150、151、152、198、208、209、210、211、212、214、261、271、272、273、274、275或277具有至少90% (例如91%、92%、93%或94%)或至少95% (例如96%、97%、98%或99%)序列一致性或具有其序列之輕鏈可變區的抗TIGIT抗體。

【0219】 在一些情況下，抗TIGIT抗體包括與SEQ ID NO: 60具有至少90% (例如91%、92%、93%或94%)或至少95% (例如96%、97%、98%或99%)序列一致性或具有其序列之重鏈可變區及與SEQ ID NO: 61具有至少90% (例如91%、92%、93%或94%)或至少95% (例如96%、97%、98%或99%)序列一致性或具有其序列之輕鏈可變區。在一些情況下，抗TIGIT抗體包括與SEQ ID NO: 62具有至少90% (例如91%、92%、93%或94%)或至少95% (例如96%、97%、98%或99%)序列一致性或具有其序列之重鏈可變區及與SEQ ID NO: 63具有至少90% (例如91%、92%、93%或94%)或至少95% (例如96%、97%、98%或99%)序列一致性或具有其序列之輕鏈可變區。在一些情況下，抗TIGIT抗體包括與SEQ ID NO: 62具有至少90% (例如91%、92%、93%或94%)或至少95% (例如96%、97%、98%或99%)序列一致性或具有其序列之重鏈可變區及與SEQ ID NO: 64具有至少90% (例如91%、92%、93%或94%)或至少95% (例如96%、97%、98%或99%)序列一致性或具有其序列之輕鏈可變區。在一些情況下，抗TIGIT抗體包括與SEQ ID NO: 66具有至少90% (例如91%、92%、93%或94%)或至少95% (例如96%、97%、98%或99%)序列一致性或具有其序列之重鏈可變區及與SEQ ID NO: 67具有至少90% (例如91%、92%、93%或94%)或至少95% (例如96%、97%、98%或99%)序列一致性或具有其序列之輕鏈可變區。在一些情況下，抗TIGIT抗體包括與SEQ ID NO: 101

具有至少90% (例如91%、92%、93%或94%)或至少95% (例如96%、97%、98%或99%)序列一致性或具有其序列之重鏈可變區及與SEQ ID NO: 102具有至少90% (例如91%、92%、93%或94%)或至少95% (例如96%、97%、98%或99%)序列一致性或具有其序列之輕鏈可變區。在一些情況下，抗TIGIT抗體包括與SEQ ID NO: 103具有至少90% (例如91%、92%、93%或94%)或至少95% (例如96%、97%、98%或99%)序列一致性或具有其序列之重鏈可變區及與SEQ ID NO: 108具有至少90% (例如91%、92%、93%或94%)或至少95% (例如96%、97%、98%或99%)序列一致性或具有其序列之輕鏈可變區。在一些情況下，抗TIGIT抗體包括與SEQ ID NO: 104具有至少90% (例如91%、92%、93%或94%)或至少95% (例如96%、97%、98%或99%)序列一致性或具有其序列之重鏈可變區及與SEQ ID NO: 108具有至少90% (例如91%、92%、93%或94%)或至少95% (例如96%、97%、98%或99%)序列一致性或具有其序列之輕鏈可變區。在一些情況下，抗TIGIT抗體包括與SEQ ID NO: 105具有至少90% (例如91%、92%、93%或94%)或至少95% (例如96%、97%、98%或99%)序列一致性或具有其序列之重鏈可變區及與SEQ ID NO: 108具有至少90% (例如91%、92%、93%或94%)或至少95% (例如96%、97%、98%或99%)序列一致性或具有其序列之輕鏈可變區。在一些情況下，抗TIGIT抗體包括與SEQ ID NO: 106具有至少90% (例如91%、92%、93%或94%)或至少95% (例如96%、97%、98%或99%)序列一致性或具有其序列之重鏈可變區及與SEQ ID NO: 108具有至少90% (例如91%、92%、93%或94%)或至少95% (例如96%、97%、98%或99%)序列一致性或具有其序列之輕鏈可變區。在一些情況下，抗TIGIT抗體包括與SEQ ID NO: 107具有至

少90% (例如91%、92%、93%或94%)或至少95% (例如96%、97%、98%或99%)序列一致性或具有其序列之重鏈可變區及與SEQ ID NO: 109具有至少90% (例如91%、92%、93%或94%)或至少95% (例如96%、97%、98%或99%)序列一致性或具有其序列之輕鏈可變區。在一些情況下，抗TIGIT抗體包括與SEQ ID NO: 143具有至少90% (例如91%、92%、93%或94%)或至少95% (例如96%、97%、98%或99%)序列一致性或具有其序列之重鏈可變區及與SEQ ID NO: 144具有至少90% (例如91%、92%、93%或94%)或至少95% (例如96%、97%、98%或99%)序列一致性或具有其序列之輕鏈可變區。在一些情況下，抗TIGIT抗體包括與SEQ ID NO: 145具有至少90% (例如91%、92%、93%或94%)或至少95% (例如96%、97%、98%或99%)序列一致性或具有其序列之重鏈可變區及與SEQ ID NO: 149具有至少90% (例如91%、92%、93%或94%)或至少95% (例如96%、97%、98%或99%)序列一致性或具有其序列之輕鏈可變區。在一些情況下，抗TIGIT抗體包括與SEQ ID NO: 145具有至少90% (例如91%、92%、93%或94%)或至少95% (例如96%、97%、98%或99%)序列一致性或具有其序列之重鏈可變區及與SEQ ID NO: 150具有至少90% (例如91%、92%、93%或94%)或至少95% (例如96%、97%、98%或99%)序列一致性或具有其序列之輕鏈可變區。在一些情況下，抗TIGIT抗體包括與SEQ ID NO: 145具有至少90% (例如91%、92%、93%或94%)或至少95% (例如96%、97%、98%或99%)序列一致性或具有其序列之重鏈可變區及與SEQ ID NO: 151具有至少90% (例如91%、92%、93%或94%)或至少95% (例如96%、97%、98%或99%)序列一致性或具有其序列之輕鏈可變區。在一些情況下，抗TIGIT抗體包括與SEQ ID NO: 145具有至少90%

(例如91%、92%、93%或94%)或至少95% (例如96%、97%、98%或99%)序列一致性或具有其序列之重鏈可變區及與SEQ ID NO: 152具有至少90% (例如91%、92%、93%或94%)或至少95% (例如96%、97%、98%或99%)序列一致性或具有其序列之輕鏈可變區。在一些情況下，抗TIGIT抗體包括與SEQ ID NO: 147具有至少90% (例如91%、92%、93%或94%)或至少95% (例如96%、97%、98%或99%)序列一致性或具有其序列之重鏈可變區及與SEQ ID NO: 149具有至少90% (例如91%、92%、93%或94%)或至少95% (例如96%、97%、98%或99%)序列一致性或具有其序列之輕鏈可變區。在一些情況下，抗TIGIT抗體包括與SEQ ID NO: 148具有至少90% (例如91%、92%、93%或94%)或至少95% (例如96%、97%、98%或99%)序列一致性或具有其序列之重鏈可變區及與SEQ ID NO: 149具有至少90% (例如91%、92%、93%或94%)或至少95% (例如96%、97%、98%或99%)序列一致性或具有其序列之輕鏈可變區。在一些情況下，抗TIGIT抗體包括與SEQ ID NO: 148具有至少90% (例如91%、92%、93%或94%)或至少95% (例如96%、97%、98%或99%)序列一致性或具有其序列之重鏈可變區及與SEQ ID NO: 152具有至少90% (例如91%、92%、93%或94%)或至少95% (例如96%、97%、98%或99%)序列一致性或具有其序列之輕鏈可變區。在一些情況下，抗TIGIT抗體包括與SEQ ID NO: 197具有至少90% (例如91%、92%、93%或94%)或至少95% (例如96%、97%、98%或99%)序列一致性或具有其序列之重鏈可變區及與SEQ ID NO: 198具有至少90% (例如91%、92%、93%或94%)或至少95% (例如96%、97%、98%或99%)序列一致性或具有其序列之輕鏈可變區。在一些情況下，抗TIGIT抗體包括與SEQ ID NO: 199具有至少90% (例如91%、

92%、93%或94%)或至少95% (例如96%、97%、98%或99%)序列一致性或具有其序列之重鏈可變區及與SEQ ID NO: 208具有至少90% (例如91%、92%、93%或94%)或至少95% (例如96%、97%、98%或99%)序列一致性或具有其序列之輕鏈可變區。在一些情況下，抗TIGIT抗體包括與SEQ ID NO: 200具有至少90% (例如91%、92%、93%或94%)或至少95% (例如96%、97%、98%或99%)序列一致性或具有其序列之重鏈可變區及與SEQ ID NO: 208具有至少90% (例如91%、92%、93%或94%)或至少95% (例如96%、97%、98%或99%)序列一致性或具有其序列之輕鏈可變區。在一些情況下，抗TIGIT抗體包括與SEQ ID NO: 201具有至少90% (例如91%、92%、93%或94%)或至少95% (例如96%、97%、98%或99%)序列一致性或具有其序列之重鏈可變區及與SEQ ID NO: 208具有至少90% (例如91%、92%、93%或94%)或至少95% (例如96%、97%、98%或99%)序列一致性或具有其序列之輕鏈可變區。在一些情況下，抗TIGIT抗體包括與SEQ ID NO: 202具有至少90% (例如91%、92%、93%或94%)或至少95% (例如96%、97%、98%或99%)序列一致性或具有其序列之重鏈可變區及與SEQ ID NO: 208具有至少90% (例如91%、92%、93%或94%)或至少95% (例如96%、97%、98%或99%)序列一致性或具有其序列之輕鏈可變區。在一些情況下，抗TIGIT抗體包括與SEQ ID NO: 203具有至少90% (例如91%、92%、93%或94%)或至少95% (例如96%、97%、98%或99%)序列一致性或具有其序列之重鏈可變區及與SEQ ID NO: 208具有至少90% (例如91%、92%、93%或94%)或至少95% (例如96%、97%、98%或99%)序列一致性或具有其序列之輕鏈可變區。在一些情況下，抗TIGIT抗體包括與SEQ ID NO: 204具有至少90% (例如91%、92%、93%

或94%)或至少95% (例如96%、97%、98%或99%)序列一致性或具有其序列之重鏈可變區及與SEQ ID NO: 208具有至少90% (例如91%、92%、93%或94%)或至少95% (例如96%、97%、98%或99%)序列一致性或具有其序列之輕鏈可變區。在一些情況下，抗TIGIT抗體包括與SEQ ID NO: 205具有至少90% (例如91%、92%、93%或94%)或至少95% (例如96%、97%、98%或99%)序列一致性或具有其序列之重鏈可變區及與SEQ ID NO: 208具有至少90% (例如91%、92%、93%或94%)或至少95% (例如96%、97%、98%或99%)序列一致性或具有其序列之輕鏈可變區。在一些情況下，抗TIGIT抗體包括與SEQ ID NO: 206具有至少90% (例如91%、92%、93%或94%)或至少95% (例如96%、97%、98%或99%)序列一致性或具有其序列之重鏈可變區及與SEQ ID NO: 208具有至少90% (例如91%、92%、93%或94%)或至少95% (例如96%、97%、98%或99%)序列一致性或具有其序列之輕鏈可變區。在一些情況下，抗TIGIT抗體包括與SEQ ID NO: 207具有至少90% (例如91%、92%、93%或94%)或至少95% (例如96%、97%、98%或99%)序列一致性或具有其序列之重鏈可變區及與SEQ ID NO: 208具有至少90% (例如91%、92%、93%或94%)或至少95% (例如96%、97%、98%或99%)序列一致性或具有其序列之輕鏈可變區。在一些情況下，抗TIGIT抗體包括與SEQ ID NO: 207具有至少90% (例如91%、92%、93%或94%)或至少95% (例如96%、97%、98%或99%)序列一致性或具有其序列之重鏈可變區及與SEQ ID NO: 212具有至少90% (例如91%、92%、93%或94%)或至少95% (例如96%、97%、98%或99%)序列一致性或具有其序列之輕鏈可變區。在一些情況下，抗TIGIT抗體包括與SEQ ID NO: 199具有至少90% (例如91%、92%、93%或94%)或

至少95% (例如96%、97%、98%或99%)序列一致性或具有其序列之重鏈可變區及與SEQ ID NO: 209具有至少90% (例如91%、92%、93%或94%)或至少95% (例如96%、97%、98%或99%)序列一致性或具有其序列之輕鏈可變區。在一些情況下，抗TIGIT抗體包括與SEQ ID NO: 199具有至少90% (例如91%、92%、93%或94%)或至少95% (例如96%、97%、98%或99%)序列一致性或具有其序列之重鏈可變區及與SEQ ID NO: 210具有至少90% (例如91%、92%、93%或94%)或至少95% (例如96%、97%、98%或99%)序列一致性或具有其序列之輕鏈可變區。在一些情況下，抗TIGIT抗體包括與SEQ ID NO: 199具有至少90% (例如91%、92%、93%或94%)或至少95% (例如96%、97%、98%或99%)序列一致性或具有其序列之重鏈可變區及與SEQ ID NO: 211具有至少90% (例如91%、92%、93%或94%)或至少95% (例如96%、97%、98%或99%)序列一致性或具有其序列之輕鏈可變區。在一些情況下，抗TIGIT抗體包括與SEQ ID NO: 199具有至少90% (例如91%、92%、93%或94%)或至少95% (例如96%、97%、98%或99%)序列一致性或具有其序列之重鏈可變區及與SEQ ID NO: 212具有至少90% (例如91%、92%、93%或94%)或至少95% (例如96%、97%、98%或99%)序列一致性或具有其序列之輕鏈可變區。在一些情況下，抗TIGIT抗體包括與SEQ ID NO: 213具有至少90% (例如91%、92%、93%或94%)或至少95% (例如96%、97%、98%或99%)序列一致性或具有其序列之重鏈可變區及與SEQ ID NO: 214具有至少90% (例如91%、92%、93%或94%)或至少95% (例如96%、97%、98%或99%)序列一致性或具有其序列之輕鏈可變區。在一些情況下，抗TIGIT抗體包括與SEQ ID NO: 260具有至少90% (例如91%、92%、93%或94%)或至少95%

(例如96%、97%、98%或99%)序列一致性或具有其序列之重鏈可變區及與SEQ ID NO: 261具有至少90% (例如91%、92%、93%或94%)或至少95% (例如96%、97%、98%或99%)序列一致性或具有其序列之輕鏈可變區。在一些情況下，抗TIGIT抗體包括與SEQ ID NO: 262具有至少90% (例如91%、92%、93%或94%)或至少95% (例如96%、97%、98%或99%)序列一致性或具有其序列之重鏈可變區及與SEQ ID NO: 271具有至少90% (例如91%、92%、93%或94%)或至少95% (例如96%、97%、98%或99%)序列一致性或具有其序列之輕鏈可變區。在一些情況下，抗TIGIT抗體包括與SEQ ID NO: 263具有至少90% (例如91%、92%、93%或94%)或至少95% (例如96%、97%、98%或99%)序列一致性或具有其序列之重鏈可變區及與SEQ ID NO: 271具有至少90% (例如91%、92%、93%或94%)或至少95% (例如96%、97%、98%或99%)序列一致性或具有其序列之輕鏈可變區。在一些情況下，抗TIGIT抗體包括與SEQ ID NO: 264具有至少90% (例如91%、92%、93%或94%)或至少95% (例如96%、97%、98%或99%)序列一致性或具有其序列之重鏈可變區及與SEQ ID NO: 271具有至少90% (例如91%、92%、93%或94%)或至少95% (例如96%、97%、98%或99%)序列一致性或具有其序列之輕鏈可變區。在一些情況下，抗TIGIT抗體包括與SEQ ID NO: 265具有至少90% (例如91%、92%、93%或94%)或至少95% (例如96%、97%、98%或99%)序列一致性或具有其序列之重鏈可變區及與SEQ ID NO: 271具有至少90% (例如91%、92%、93%或94%)或至少95% (例如96%、97%、98%或99%)序列一致性或具有其序列之輕鏈可變區。在一些情況下，抗TIGIT抗體包括與SEQ ID NO: 266具有至少90% (例如91%、92%、93%或94%)或至少95% (例如96%、

97%、98%或99%)序列一致性或具有其序列之重鏈可變區及與SEQ ID NO: 271具有至少90% (例如91%、92%、93%或94%)或至少95% (例如96%、97%、98%或99%)序列一致性或具有其序列之輕鏈可變區。在一些情況下，抗TIGIT抗體包括與SEQ ID NO: 267具有至少90% (例如91%、92%、93%或94%)或至少95% (例如96%、97%、98%或99%)序列一致性或具有其序列之重鏈可變區及與SEQ ID NO: 271具有至少90% (例如91%、92%、93%或94%)或至少95% (例如96%、97%、98%或99%)序列一致性或具有其序列之輕鏈可變區。在一些情況下，抗TIGIT抗體包括與SEQ ID NO: 268具有至少90% (例如91%、92%、93%或94%)或至少95% (例如96%、97%、98%或99%)序列一致性或具有其序列之重鏈可變區及與SEQ ID NO: 271具有至少90% (例如91%、92%、93%或94%)或至少95% (例如96%、97%、98%或99%)序列一致性或具有其序列之輕鏈可變區。在一些情況下，抗TIGIT抗體包括與SEQ ID NO: 269具有至少90% (例如91%、92%、93%或94%)或至少95% (例如96%、97%、98%或99%)序列一致性或具有其序列之重鏈可變區及與SEQ ID NO: 271具有至少90% (例如91%、92%、93%或94%)或至少95% (例如96%、97%、98%或99%)序列一致性或具有其序列之輕鏈可變區。在一些情況下，抗TIGIT抗體包括與SEQ ID NO: 270具有至少90% (例如91%、92%、93%或94%)或至少95% (例如96%、97%、98%或99%)序列一致性或具有其序列之重鏈可變區及與SEQ ID NO: 271具有至少90% (例如91%、92%、93%或94%)或至少95% (例如96%、97%、98%或99%)序列一致性或具有其序列之輕鏈可變區。在一些情況下，抗TIGIT抗體包括與SEQ ID NO: 270具有至少90% (例如91%、92%、93%或94%)或至少95% (例如96%、97%、98%

或99%)序列一致性或具有其序列之重鏈可變區及與SEQ ID NO: 275具有至少90% (例如91%、92%、93%或94%)或至少95% (例如96%、97%、98%或99%)序列一致性或具有其序列之輕鏈可變區。在一些情況下，抗TIGIT抗體包括與SEQ ID NO: 262具有至少90% (例如91%、92%、93%或94%)或至少95% (例如96%、97%、98%或99%)序列一致性或具有其序列之重鏈可變區及與SEQ ID NO: 272具有至少90% (例如91%、92%、93%或94%)或至少95% (例如96%、97%、98%或99%)序列一致性或具有其序列之輕鏈可變區。在一些情況下，抗TIGIT抗體包括與SEQ ID NO: 262具有至少90% (例如91%、92%、93%或94%)或至少95% (例如96%、97%、98%或99%)序列一致性或具有其序列之重鏈可變區及與SEQ ID NO: 273具有至少90% (例如91%、92%、93%或94%)或至少95% (例如96%、97%、98%或99%)序列一致性或具有其序列之輕鏈可變區。在一些情況下，抗TIGIT抗體包括與SEQ ID NO: 262具有至少90% (例如91%、92%、93%或94%)或至少95% (例如96%、97%、98%或99%)序列一致性或具有其序列之重鏈可變區及與SEQ ID NO: 274具有至少90% (例如91%、92%、93%或94%)或至少95% (例如96%、97%、98%或99%)序列一致性或具有其序列之輕鏈可變區。在一些情況下，抗TIGIT抗體包括與SEQ ID NO: 262具有至少90% (例如91%、92%、93%或94%)或至少95% (例如96%、97%、98%或99%)序列一致性或具有其序列之重鏈可變區及與SEQ ID NO: 275具有至少90% (例如91%、92%、93%或94%)或至少95% (例如96%、97%、98%或99%)序列一致性或具有其序列之輕鏈可變區。在一些情況下，抗TIGIT抗體包括與SEQ ID NO: 276具有至少90% (例如91%、92%、93%或94%)或至少95% (例如96%、97%、98%或99%)

序列一致性或具有其序列之重鏈可變區及與SEQ ID NO: 277具有至少90% (例如91%、92%、93%或94%)或至少95% (例如96%、97%、98%或99%)序列一致性或具有其序列之輕鏈可變區。

【0220】在另一態樣中，提供一種抗TIGIT抗體，其中該抗體包含如以上所提供之實施例中之任一者中的VH及如以上所提供之實施例中之任一者中的VL，其中該等可變域序列之一或兩者包括轉譯後修飾。

【0221】在一些情況下，以上所描述之抗TIGIT抗體中之任一者均能夠結合兔TIGIT以及人類TIGIT。在一些情況下，以上所描述之抗TIGIT抗體中之任一者均能夠結合人類TIGIT及食蟹獼猴(cyno) TIGIT兩者。在一些情況下，以上所描述之抗TIGIT抗體中之任一者均能夠結合人類TIGIT、cyno TIGIT及兔TIGIT。在一些情況下，以上所描述之抗TIGIT抗體中之任一者(例如4.1D3或其衍生物)均能夠結合人類TIGIT、cyno TIGIT及兔TIGIT，但不能夠結合鼠類TIGIT。

【0222】在一些情況下，抗TIGIT抗體以約10 nM或更低之Kd結合人類TIGIT，且以約10 nM或更低之Kd結合cyno TIGIT (例如，以約0.1 nM至約1 nM之Kd結合人類TIGIT，且以約0.5 nM至約1 nM之Kd結合cyno TIGIT，例如，以約0.1 nM或更低之Kd結合人類TIGIT，且以約0.5 nM或更低之Kd結合cyno TIGIT)。

【0223】在一些實施例中，抗TIGIT抗體為拮抗抗體。該拮抗抗體可特異性結合TIGIT且抑制或阻斷TIGIT與脊髓灰白質炎病毒受體(PVR)之相互作用(例如，該拮抗抗體抑制由TIGIT與PVR結合所介導之細胞內信號傳導)。在一些情況下，該拮抗抗體以10 nM或更低(例如1 nM至約10 nM)之IC50值抑制或阻斷人類TIGIT與人類PVR之結合。在一些情況下，

該拮抗抗體以50 nM或更低(例如1 nM至約50 nM，例如1 nM至約5 nM)之IC50值抑制或阻斷cyno TIGIT與cyno PVR之結合。

【0224】在其他實施例中，抗TIGIT抗體可為促效抗體。該促效抗體可特異性結合TIGIT且刺激PVR與CD226或CD96之相互作用。舉例而言，該促效抗體可特異性結合TIGIT且刺激PVR與CD226及CD96之相互作用(例如，結合人類TIGIT且刺激人類PVR與人類CD226及人類CD96之相互作用，及/或結合cyno TIGIT且刺激cyno PVR與cyno CD226及cyno CD96之相互作用)。

【0225】在另一態樣中，本發明提供一種經分離之抗體，其與以上所描述之抗TIGIT抗體中之任一者競爭結合TIGIT。在又另一態樣中，本發明提供一種經分離之抗體，其與以上所描述之抗TIGIT抗體結合同一抗原決定基。

【0226】根據以上實施例中之任一者之抗TIGIT抗體為單株抗體，包括嵌合抗體、人類化抗體或人類抗體。在一個實施例中，抗TIGIT抗體為抗體片段，例如Fv、Fab、Fab'、scFv、雙功能抗體或F(ab')₂片段。在另一實施例中，該抗體為全長抗體，例如完整IgG抗體(例如完整IgG1抗體)或如本文中所定義之其他抗體類別或同型。

【0227】在另一態樣中，根據以上實施例中之任一者之抗TIGIT抗體可單獨或組合併入如以下第1部分至第7部分中所描述之特徵中之任一者。

1. 抗體親和力

【0228】在某些實施例中，本文中所提供之抗體(例如抗TIGIT抗體)具有 $\leq 1\mu\text{M}$ 、 $\leq 100\text{ nM}$ 、 $\leq 10\text{ nM}$ 、 $\leq 1\text{ nM}$ 、 $\leq 0.1\text{ nM}$ 、 $\leq 0.01\text{ nM}$ 或 $\leq 0.001\text{ nM}$ (例如 10^{-8} M 或更小，例如 10^{-8} M 至 10^{-13} M ，例如 10^{-9} M 至 10^{-13}

M)之解離常數(Kd)。

【0229】 在一個實施例中，藉由放射性標記型抗原結合分析法(RIA)來量測Kd。在一個實施例中，利用相關抗體之Fab型式及其抗原來進行RIA。舉例而言，藉由以下方式來量測Fab對抗原之溶液結合親和力：在未標記之抗原之滴定系列存在下，以最低濃度之經(^{125}I)標記之抗原使Fab平衡，接著用經抗Fab抗體塗佈之板來俘獲已結合之抗原(參見例如Chen等人, *J. Mol. Biol.* 293:865-881(1999))。為了建立分析之條件，用含5 $\mu\text{g/ml}$ 俘獲抗Fab抗體(Cappel Labs)之50 mM碳酸鈉(pH 9.6)將MICROTITER[®]多孔板(Thermo Scientific)塗佈隔夜，且隨後在室溫(約23 $^{\circ}\text{C}$)下用含2% (w/v)牛血清白蛋白之PBS阻斷二至五小時。在非吸附板(Nunc編號269620)中，將100 pM或26 pM [^{125}I]-抗原與相關Fab之連續稀釋液混合(例如，按照Presta等人, *Cancer Res.* 57:4593-4599 (1997)中對抗VEGF抗體Fab-12之評定)。接著將相關Fab培育隔夜；然而，該培育可持續更長時段(例如，約65小時)以確保達到平衡。此後，將混合物轉移至俘獲板以便在室溫下培育(例如，一小時)。接著移出溶液且用含0.1%聚山梨酸酯20 (TWEEN-20[®])之PBS將板洗滌八次。當板已乾燥時，添加150 μl /孔之閃爍劑(MICROSCINT-20[™]；Packard)，且在TOPCOUNT[™] γ 計數儀(Packard)上對板進行計數十分鐘。選擇產生小於或等於最大結合之20%的各Fab濃度用於競爭性結合分析。

【0230】 根據另一實施例，使用BIACORE[®]表面電漿子共振分析來量測Kd。舉例而言，在25 $^{\circ}\text{C}$ 下用經固定之抗原CM5晶片以約10個反應單位(RU)進行使用BIACORE[®]-2000或BIACORE[®]-3000 (BIAcore, Inc.，Piscataway，NJ)之分析。在一個實施例中，根據供應商之說明書，用N-

乙基-*N'*-(3-二甲基胺基丙基)-碳化二亞胺鹽酸鹽(EDC)及*N*-羥基丁二醯亞胺(NHS)來活化羧甲基化聚葡萄糖生物感測器晶片(CM5, BIACORE, Inc.)。用10 mM乙酸鈉pH 4.8將抗原稀釋至5 $\mu\text{g/ml}$ (約0.2 μM)，隨後以5 $\mu\text{l/min}$ 之流速注入，以達成約10個反應單位(RU)之偶合蛋白質。注入抗原後，注入1 M乙醇胺以阻斷未反應之基團。對於動力學量測，在25°C下將Fab之兩倍連續稀釋液(0.78 nM至500 nM)以約25 $\mu\text{l/min}$ 之流速注入含0.05%聚山梨酸酯20 (TWEEN-20™)界面活性劑(PBST)之PBS中。使用簡單一對一朗謬結合模型(BIACORE®評估軟體第3.2版)，藉由同時擬合締合及解離感應譜來計算締合速率(k_{on})及解離速率(k_{off})。平衡解離常數(K_d)計算為比率 $k_{\text{off}}/k_{\text{on}}$ 。參見例如Chen等人, *J. Mol. Biol.* 293:865-881 (1999)。若由以上表面電漿子共振分析法所得之締合速率超過 $10^6 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ ，則可藉由使用螢光淬滅技術來測定締合速率，該技術量測含20 nM抗抗原抗體(Fab形式)之PBS pH 7.2在25°C下在抗原濃度逐漸增加之情況下的螢光發射強度增加或降低(激發=295 nm；發射=340 nm，16 nm帶通)，如在諸如裝備停流之光譜儀(Aviv Instruments)或具有攪拌光析管之8000系列SLM-AMINCO™光譜儀(ThermoSpectronic)之光譜儀中所量測。

2. 抗體片段

【0231】在某些實施例中，本文中所提供之抗體為抗體片段。抗體片段包括但不限於Fab、Fab'、Fab'-SH、F(ab')₂、Fv及scFv片段以及下文所描述之其他片段。關於某些抗體片段之綜述，參見Hudson等人, *Nat. Med.* 9:129-134 (2003)。關於scFv片段之綜述，參見例如Pluckthün, *The Pharmacology of Monoclonal Antibodies*, 第113卷, Rosenberg及Moore編, (Springer-Verlag, New York), 第269-315頁(1994)；亦參見WO

93/16185；以及美國專利第5,571,894號及第5,587,458號。關於包含救助受體結合抗原決定基殘基且具有增加之活體內半衰期之Fab及F(ab')₂片段之論述，參見美國專利第5,869,046號。

【0232】雙功能抗體為具有兩個抗原結合位點之抗體片段，其可為二價或雙特異性的。參見例如EP 404,097；WO 1993/01161；Hudson等人, *Nat. Med.* 9:129-134 (2003)；及Hollinger等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90: 6444-6448 (1993)。三功能抗體及四功能抗體亦描述於Hudson等人, *Nat. Med.* 9:129-134 (2003)中。

【0233】單域抗體為包含抗體之所有或部分重鏈可變域或者所有或部分輕鏈可變域的抗體片段。在某些實施例中，單域抗體為人類單域抗體(Domantis, Inc., Waltham, MA；參見例如美國專利第6,248,516 B1號)。

【0234】抗體片段可藉由多種技術產生，包括但不限於完整抗體之蛋白水解消化以及由重組宿主細胞(例如大腸桿菌或噬菌體)產生，如本文中所描述。

3. 嵌合抗體及人類化抗體

【0235】在某些實施例中，本文中所提供之抗體為嵌合抗體。某些嵌合抗體描述於例如以下文獻中：美國專利第4,816,567號；及Morrison等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 81:6851-6855 (1984))。在一個實例中，嵌合抗體包含非人類可變區(例如來源於小鼠、大鼠、倉鼠、兔或諸如猴之非人類靈長類動物的可變區)及人類恆定區。在另一實例中，嵌合抗體為「類別轉換」抗體，其中類別或子類相對於親本抗體已發生改變。嵌合抗體包括其抗原結合片段。

【0236】在某些實施例中，嵌合抗體為人類化抗體。典型地，非人類抗體經人類化以降低對人類之免疫原性，同時保留親本非人類抗體之特異性及親和力。一般而言，人類化抗體包含一或多個可變域，其中HVR，例如CDR，(或其部分)來源於非人類抗體，而FR (或其部分)來源於人類抗體序列。人類化抗體視情況亦將包含人類恆定區之至少一部分。在一些實施例中，人類化抗體中之一些FR殘基經來自於非人類抗體(例如獲得HVR殘基之抗體)之相應殘基取代，例如以復原或改良抗體特異性或親和力。

【0237】人類化抗體及其製造方法可查閱例如Almagro及Fransson, *Front. Biosci.* 13:1619-1633 (2008)，且進一步描述於例如以下文獻中：Riechmann等人, *Nature* 332:323-329 (1988)；Queen等人, *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 86:10029-10033 (1989)；美國專利第5,821,337號、第7,527,791號、第6,982,321號及第7,087,409號；Kashmiri等人, *Methods* 36:25-34 (2005) (描述特異性決定區(SDR)接枝)；Padlan, *Mol. Immunol.* 28:489-498 (1991) (描述「表面重整」)；Dall'Acqua等人, *Methods* 36:43-60 (2005) (描述「FR改組」)；以及Osbourn等人, *Methods* 36:61-68 (2005)及Klimka等人, *Br. J. Cancer*, 83:252-260 (2000) (描述針對FR改組之「指導選擇」法)。

【0238】可用於人類化之人類構架區包括但不限於：使用「最佳擬合」法選擇之構架區(參見例如Sims等人, *J. Immunol.* 151:2296 (1993))；來源於特定輕鏈或重鏈可變區亞組之人類抗體一致序列的構架區(參見例如Carter等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 89:4285 (1992)；及Presta等人, *J. Immunol.*, 151:2623 (1993))；人類成熟(體細胞突變)構架

區或人類生殖系構架區(參見例如Almagro及Fransson, *Front. Biosci.* 13:1619-1633 (2008))；及由篩選FR庫而獲得之構架區(參見例如Baca等人, *J. Biol. Chem.* 272:10678-10684 (1997)及Rosok等人, *J. Biol. Chem.* 271:22611-22618 (1996))。

4. 人類抗體

【0239】在某些實施例中，本文中所提供之抗體為人類抗體。人類抗體可使用此項技術中已知的多種技術產生。人類抗體一般描述於以下文獻中：van Dijk及van de Winkel, *Curr. Opin. Pharmacol.* 5: 368-74 (2001)；及Lonberg, *Curr. Opin. Immunol.* 20:450-459 (2008)。

【0240】可藉由將免疫原投與經修飾以響應於抗原攻擊而產生完整人類抗體或具有人類可變區之完整抗體的轉殖基因動物來製備人類抗體。此種動物典型地含有所有或部分人類免疫球蛋白基因座，其置換內源免疫球蛋白基因座或存在於染色體外或隨機整合於動物之染色體中。在此種轉殖基因小鼠中，內源免疫球蛋白基因座一般已滅活。關於由轉殖基因動物獲得人類抗體之方法的綜述，參見Lonberg, *Nat. Biotech.* 23:1117-1125 (2005)。亦參見例如美國專利第6,075,181號及第6,150,584號(描述XENOMOUSE™技術)；美國專利第5,770,429號(描述HUMAB®技術)；美國專利第7,041,870號(描述K-M MOUSE®技術)；及美國申請公開案第US 2007/0061900號(描述VELOCIMOUSE®技術)。可進一步修飾得自於由此種動物產生之完整抗體的人類可變區，例如藉由與不同的人類恆定區組合。

【0241】亦可藉由基於融合瘤之方法來產生人類抗體。已描述用於產生人類單株抗體之人類骨髓瘤及小鼠-人類雜交骨髓瘤細胞株。(參見例如Kozbor *J. Immunol.*, 133: 3001 (1984)；Brodeur等人, *Monoclonal*

Antibody Production Techniques and Applications, 第51-63頁 (Marcel Dekker, Inc., New York, 1987)；及Boerner等人, *J. Immunol.*, 147: 86 (1991)。)經由人類B細胞融合瘤技術產生之人類抗體亦描述於Li等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 103:3557-3562 (2006)中。其他方法包括例如以下文獻中所描述之彼等方法：美國專利第7,189,826號(描述由融合瘤細胞株產生單株人類IgM抗體)；及Ni, *Xiandai Mianyixue*, 26(4):265-268 (2006) (描述人類-人類融合瘤)。人類融合瘤技術(Trioma技術)亦描述於以下文獻中：Vollmers及Brandlein, *Histology and Histopathology*, 20(3):927-937 (2005)；以及Vollmers及Brandlein, *Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology*, 27(3):185-91 (2005)。

【0242】亦可藉由分離選自人類來源噬菌體呈現庫之Fv純系可變域序列來產生人類抗體。接著可將此種可變域序列與所要人類恆定域組合。以下描述用於自抗體庫選擇人類抗體之技術。

5. 庫來源之抗體

【0243】可藉由針對具有所要活性之抗體來篩選組合庫而分離出本發明之抗體。舉例而言，此項技術中已知用於產生噬菌體呈現庫及針對具有所要結合特徵之抗體來篩選此種庫的多種方法。該等方法可查閱例如Hoogenboom等人, *Methods in Molecular Biology* 178:1-37 (O'Brien等人編, Human Press, Totowa, NJ, 2001)，且進一步描述於例如以下文獻中：McCafferty等人, *Nature* 348:552-554；Clackson等人, *Nature* 352: 624-628 (1991)；Marks等人, *J. Mol. Biol.* 222: 581-597 (1992)；Marks及Bradbury, *Methods in Molecular Biology* 248:161-175 (Lo編, Human Press, Totowa, NJ, 2003)；Sidhu等人, *J. Mol. Biol.* 338(2): 299-310

(2004)；Lee等人, *J. Mol. Biol.* 340(5): 1073-1093 (2004)；Fellouse, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 101(34): 12467-12472 (2004)；及Lee等人, *J. Immunol. Methods* 284(1-2): 119-132(2004)。

【0244】在某些噬菌體呈現方法中，藉由聚合酶鏈反應(PCR)單獨選殖VH及VL基因譜系，且隨機重組於噬菌體庫中，接著可如Winter等人, *Ann. Rev. Immunol.*, 12: 433-455 (1994)中所描述針對抗原結合噬菌體進行篩選。噬菌體典型地將抗體片段呈現為單鏈Fv (scFv)片段或Fab片段。來自於免疫源之庫提供針對免疫原之高親和力抗體，而無需構築融合瘤。替代地，可如Griffiths等人, *EMBO J*, 12: 725-734 (1993)所描述來選殖天然譜系(例如自人類)以便在不進行任何免疫之情況下提供針對廣泛非自體抗原以及自體抗原之單一抗體來源。最後，亦可如Hoogenboom及Winter, *J. Mol. Biol.*, 227: 381-388 (1992)所描述藉由自幹細胞選殖未重排之V基因區段且使用含有隨機序列之PCR引物來編碼高變CDR3區及實現試管內重排而合成產生天然庫。描述人類抗體噬菌體庫之專利公開案包括例如：美國專利第5,750,373號及美國專利公開案第2005/0079574號、第2005/0119455號、第2005/0266000號、第2007/0117126號、第2007/0160598號、第2007/0237764號、第2007/0292936號及第2009/0002360號。

【0245】自人類抗體庫分離之抗體或抗體片段在本文中被視為人類抗體或人類抗體片段。

6. 多特異性抗體

【0246】在以上態樣中之任一者中，本文中所提供之抗TIGIT抗體(例如4.1D3或其變異體，例如4.1D3.Q1E)為多特異性抗體，例如雙特異性抗

體。多特異性抗體可為對至少兩個不同的位點具有結合特異性的單株抗體。在某些實施例中，雙特異性抗體可結合TIGIT上之兩個不同的抗原決定基。在某些實施例中，結合特異性中一者針對VEGF且另一者針對任何其他抗原(例如，第二生物分子，例如細胞表面抗原，例如，腫瘤抗原)。因此，雙特異性抗TIGIT抗體可對TIGIT及諸如PD-1、PD-L1、PD-L2、OX40、PD-1、CTLA-4、LAG3、TIM3、BTLA、VISTA、B7H4或CD96之第二生物分子具有結合特異性。雙特異性抗體亦可製備為全長抗體或抗體片段。

【0247】在其他實施例中，雙特異性抗體可結合TIGIT、OX40、PD-1、PD-L1、PD-L2之兩個不同的抗原決定基。在某些實施例中，結合特異性中一者針對TIGIT且另一者針對任何其他抗原(例如第二生物分子，諸如OX40)。在其他實施例中，雙特異性抗體可對TIGIT及PD-L1、TIGIT及PD-L2、TIGIT及PD-1、TIGIT及CTLA-4、TIGIT及LAG3、TIGIT及TIM3、TIGIT及BTLA、TIGIT及VISTA、TIGIT及B7H4或TIGIT及CD96具有結合特異性，其中該雙特異性抗體較佳為針對TIGIT之拮抗抗體及針對其第二標靶之拮抗抗體。在其他實施例中，雙特異性抗體可對TIGIT及CD226、TIGIT及CD28、TIGIT及CD27、TIGIT及CD137、TIGIT及HVEM、TIGIT及GITR、TIGIT及MICA、TIGIT及ICOS、TIGIT及NKG2D或TIGIT及2B4具有結合特異性，其中該雙特異性抗體較佳為針對TIGIT且針對其第二標靶之拮抗抗體。在其他實施例中，雙特異性抗體可對TIGIT具有本質上不具拮抗性之結合特異性(亦即，該雙特異性抗體不充當TIGIT拮抗劑)。

【0248】用於製造多特異性抗體之技術包括但不限於具有不同的特異

性的兩個免疫球蛋白重鏈-輕鏈配對之重組共表現(參見Milstein及Cuello, *Nature* 305: 537 (1983))；WO 93/08829；及Traunecker等人, *EMBO J.* 10: 3655 (1991))，及「杵入臼」式工程改造(參見例如美國專利第5,731,168號)。多特異性抗體之「杵入臼」式工程改造可用於產生含有杵狀結構之第一臂及含有該第一臂之杵狀結構可結合之臼狀結構的第二臂。在一個實施例中，本發明之多特異性抗體之杵狀結構可為抗TIGIT臂。替代地，在一個實施例中，本發明之多特異性抗體之杵狀結構可為抗TIGIT臂。亦可使用免疫球蛋白交換(亦稱為Fab結構域交換或CrossMab格式)技術對多特異性抗體進行工程改造(參見例如WO2009/080253；Schaefer等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 108:11187-11192 (2011))。亦可藉由以下方式製造多特異性抗體：對靜電轉向效應進行工程改造以製造抗體Fc異源二聚分子(WO 2009/089004A1)；使兩個或更多個抗體或片段交聯(參見例如美國專利第4,676,980號；及Brennan等人, *Science*, 229: 81 (1985))；使用白胺酸拉鏈來產生雙特異性抗體(參見例如Kostelny等人, *J. Immunol.*, 148(5):1547-1553 (1992))；使用「雙功能抗體」技術來製造雙特異性抗體片段(參見例如Hollinger等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 90:6444-6448 (1993))；及使用單鏈Fv (sFv)二聚體(參見例如Gruber等人, *J. Immunol.*, 152:5368 (1994))；及如例如Tutt等人, *J. Immunol.* 147:60 (1991)中所描述來製備三特異性抗體。

【0249】本文中亦包括具有三個或更多個功能抗原結合位點之經工程改造之抗體，包括「章魚抗體」(參見例如US 2006/0025576A1)。

【0250】抗體或其抗體片段亦包括包含可結合TIGIT以及另一不同抗原(例如，第二生物分子)之抗原結合位點的「雙作用FAb」或「DAF」(參

見例如US 2008/0069820)。

7. 抗體變異體

【0251】 在某些實施例中，涵蓋本發明之抗TIGIT抗體的胺基酸序列變異體。如本文中詳細描述，抗TIGIT抗體可基於所要結構和功能性質來最優化。舉例而言，可能需要改良抗體之結合親和力及/或其他生物學性質。抗體之胺基酸序列變異體可藉由向編碼該抗體之核苷酸序列中引入適當修飾或藉由肽合成來製備。該等修飾包括例如抗體胺基酸序列內之殘基缺失及/或插入及/或取代。可對缺失、插入及取代進行任何組合以獲得最終構築體，條件為最終構築體具有所要特徵，例如抗原結合。

I. 取代、插入及缺失變異體

【0252】 在某些實施例中，提供具有一或多個胺基酸取代之抗體變異體。取代型突變誘發之相關位點包括HVR及FR。保守取代顯示於表1中之「較佳取代」標題下。更多實質性變化提供於表1中之「例示性取代」標題下，且如下文參考胺基酸側鏈類別進一步描述。可將胺基酸取代引入相關抗體中且針對所要活性(例如保留/改良抗原結合、降低免疫原性或者改良ADCC或CDC)來篩選產物。

表1. 例示性及較佳胺基酸取代

原始殘基	例示性取代	較佳取代
Ala (A)	Val ; Leu ; Ile	Val
Arg (R)	Lys ; Gln ; Asn	Lys
Asn (N)	Gln ; His ; Asp, Lys ; Arg	Gln
Asp (D)	Glu ; Asn	Glu
Cys (C)	Ser ; Ala	Ser
Gln (Q)	Asn ; Glu	Asn
Glu (E)	Asp ; Gln	Asp
Gly (G)	Ala	Ala

原始殘基	例示性取代	較佳取代
His (H)	Asn ； Gln ； Lys ； Arg	Arg
Ile (I)	Leu ； Val ； Met ； Ala ； Phe ； 正白胺酸	Leu
Leu (L)	正白胺酸 ； Ile ； Val ； Met ； Ala ； Phe	Ile
Lys (K)	Arg ； Gln ； Asn	Arg
Met (M)	Leu ； Phe ； Ile	Leu
Phe (F)	Trp ； Leu ； Val ； Ile ； Ala ； Tyr	Tyr
Pro (P)	Ala	Ala
Ser (S)	Thr	Thr
Thr (T)	Val ； Ser	Ser
Trp (W)	Tyr ； Phe	Tyr
Tyr (Y)	Trp ； Phe ； Thr ； Ser	Phe
Val (V)	Ile ； Leu ； Met ； Phe ； Ala ； 正白胺酸	Leu

【0253】 可根據共同側鏈性質對胺基酸進行分組：

- (1) 疏水性：正白胺酸、Met、Ala、Val、Leu、Ile；
- (2) 中性親水性：Cys、Ser、Thr、Asn、Gln；
- (3) 酸性：Asp、Glu；
- (4) 鹼性：His、Lys、Arg；
- (5) 影響鏈取向之殘基：Gly、Pro；
- (6) 芳族：Trp、Tyr、Phe。

【0254】 非保守取代將需要將此等類別之一的成員交換成另一類別。

【0255】 一種類型取代型變異體涉及取代親本抗體(例如人類化抗體或人類抗體)之一或多個高變區殘基。一般而言，相對於親本抗體，選擇用於進一步研究之所得變異體將在某些生物學性質方面得以修飾(例如改良)(例如增加之親和力、降低之免疫原性)，及/或將實質上保留親本抗體

之某些生物學性質。例示性取代型變異體為親和力成熟抗體，其可例如使用基於噬菌體呈現之親和力成熟技術(諸如本文中所描述者)便利地產生。簡而言之，使一或多個HVR殘基突變且使變異抗體呈現於噬菌體上，且針對特定生物學活性(例如結合親和力)進行篩選。

【0256】可在HVR中進行變化(例如取代)，例如以改良抗體親和力。該等變化可在HVR「熱點」，亦即，由在體細胞成熟過程中以高頻率發生突變之密碼子所編碼之殘基(參見例如Chowdhury, *Methods Mol. Biol.* 207:179-196 (2008))及/或接觸抗原之殘基中進行，且測試所得變異VH或VL之結合親和力。藉由構築二級文庫且自其中再選擇來進行親和力成熟已描述於例如以下文獻中：Hoogenboom等人, *Methods in Molecular Biology* 178:1-37 (O'Brien等人編, Human Press, Totowa, NJ, (2001))。在親和力成熟之一些實施例中，藉由多種方法(例如易錯PCR、鏈改組或寡核苷酸定向突變誘發)中之任一種向選擇用於成熟之可變基因中引入多樣性。接著創建二級文庫。接著篩選該文庫以鑑別具有所要親和力之任何抗體變異體。用於引入多樣性之另一方法包括HVR定向方法，其中使若干HVR殘基(例如每次4至6個殘基)隨機化。可使用例如丙胺酸掃描突變誘發或模型化來特異性地鑑別參與抗原結合之HVR殘基。特定言之，通常靶向CDR-H3及CDR-L3。

【0257】在某些實施例中，一或多個HVR內可發生取代、插入或缺失，只要該等變化實質上不削弱抗體結合抗原之能力即可。舉例而言，可在HVR中進行實質上不降低結合親和力之保守變化(例如，如本文中所提供之保守取代)。舉例而言，該等變化可在HVR中之抗原接觸殘基以外。在以上所提供之變異VH及VL序列之某些實施例中，各HVR未改變或含有

不超過一、二或三個胺基酸取代。

【0258】用於鑑別可靶向以進行突變誘發之抗體殘基或區域之適用方法稱為「丙胺酸掃描突變誘發」，如Cunningham及Wells (1989) *Science*, 244:1081-1085所描述。在此方法中，鑑別標靶殘基之一個殘基或一組標靶殘基(例如帶電殘基，諸如 arg、asp、his、lys、及glu)且以中性或帶負電胺基酸(例如丙胺酸或聚丙胺酸)置換以確定抗體與抗原之相互作用是否受影響。可在該等胺基酸位置上引入其他取代，從而顯示對初始取代之功能敏感性。替代地，或另外，抗原-抗體複合物之晶體結構鑑別抗體與抗原之間的接觸點。可靶向或消除該等接觸殘基及相鄰殘基作為取代候選物。可篩選變異體以確定其是否含有所要性質。

【0259】胺基酸序列插入包括長度在一個殘基至含有100個或更多個殘基之多肽範圍內之胺基及/或羧基末端融合物，以及單個或多個胺基酸殘基之序列內插入。末端插入之實例包括具有N末端甲硫胺醯基殘基之抗體。抗體分子之其他插入型變異體包括抗體之N或C末端與酶(例如，對於ADEPT)或可增加抗體血清半衰期之多肽的融合物。

II. 糖基化變異體

【0260】在某些實施例中，可改變本發明之抗TIGIT抗體(例如4.1D3或其變異體，例如4.1D3.Q1E)以增加或降低抗體之糖基化程度。對本發明之抗TIGIT抗體添加或缺失糖基化位點可藉由改變胺基酸序列從而創建或移除一或多個糖基化位點而便利地實現。

【0261】在抗體包含Fc區之情況下，可改變與其連接之碳水化合物。由哺乳動物細胞產生之天然抗體典型地包含一般藉由N-鍵聯連接於Fc區之CH2域之Asn297的分枝雙觸角寡醣。參見例如Wright等人, *TIBTECH*

15:26-32 (1997)。寡醣可包括多種碳水化合物，例如甘露糖、N-乙醯基胺基葡萄糖(GlcNAc)、半乳糖及唾液酸，以及與雙觸角寡醣結構之「桿狀結構」中之GlcNAc連接的海藻糖。在一些實施例中，可對本發明抗體中之寡醣進行修飾，以便產生具有某些改良性質之抗體變異體。

【0262】 在一個實施例中，提供具有碳水化合物結構之抗TIGIT抗體變異體，該碳水化合物結構缺乏與Fc區連接(直接或間接)之海藻糖。舉例而言，此種抗體中之海藻糖之量可為1%至80%、1%至65%、5%至65%或20%至40%。舉例而言，海藻糖之量係藉由以下方式確定：如WO 2008/077546中所描述，計算Asn297處糖鏈內之海藻糖平均量相對於與Asn297連接之所有糖結構(例如複合型、混合型及高甘露糖型結構)之總和，如藉由MALDI-TOF質譜所量測。Asn297係指位於Fc區中之約位置297 (Fc區殘基之EU編號)上的天冬醯胺殘基；然而，由於抗體中之微小序列變化，Asn297亦可位於位置297上游或下游約 ± 3 個胺基酸處，亦即，介於位置294與300之間。該等海藻糖基化變異體可具有改良之ADCC功能。參見例如美國專利公開案第US 2003/0157108號(Presta, L.)；第US 2004/0093621號(Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd)。關於「去海藻糖基化」或「海藻糖缺乏」型抗體變異體之公開案的實例包括：US 2003/0157108 ； WO 2000/61739 ； WO 2001/29246 ； US 2003/0115614 ； US 2002/0164328 ； US 2004/0093621 ； US 2004/0132140 ； US 2004/0110704 ； US 2004/0110282 ； US 2004/0109865 ； WO 2003/085119 ； WO 2003/084570 ； WO 2005/035586 ； WO 2005/035778 ； WO2005/053742 ； WO2002/031140 ； Okazaki等人, *J. Mol. Biol.* 336:1239-1249 (2004)；Yamane-Ohnuki等

人, *Biotech. Bioeng.* 87: 614 (2004)。能夠產生去海藻糖基化抗體之細胞株的實例包括缺乏蛋白質海藻糖基化之Lec13 CHO細胞(Ripka等人, *Arch. Biochem. Biophys.* 249:533-545 (1986)；美國專利申請案第US 2003/0157108 A1號, Presta, L；及WO 2004/056312 A1, Adams等人, 尤其實例11)及基因敲除細胞株, 諸如 α -1,6-海藻糖基轉移酶基因、*FUT8*、基因敲除CHO細胞(參見例如Yamane-Ohnuki等人, *Biotech. Bioeng.* 87: 614 (2004)；Kanda, Y.等人, *Biotechnol. Bioeng.*, 94(4):680-688 (2006)；及WO2003/085107)。

【0263】進一步提供具有二等分寡醣之抗TIGIT抗體變異體, 例如, 其中藉由GlcNAc將與抗體Fc區連接之雙觸角寡醣二等分。該等抗體變異體可具有減少之海藻糖基化及/或改良之ADCC功能。該等抗體變異體之實例描述於例如以下文獻中: WO 2003/011878 (Jean-Mairet等人); 美國專利第6,602,684號(Umana等人); 及US 2005/0123546 (Umana等人)。亦提供寡醣中至少一個半乳糖殘基與Fc區連接之抗體變異體。該等抗體變異體可具有改良之CDC功能。該等抗體變異體描述於例如以下文獻中: WO 1997/30087 (Patel 等人); WO 1998/58964 (Raju, S.); 及 WO 1999/22764 (Raju, S.)。

III. Fc區變異體

【0264】在某些實施例中, 可在本發明之抗TIGIT抗體(例如4.1D3或其變異體, 例如4.1D3.Q1E)的Fc區中引入一或多個胺基酸修飾, 從而產生Fc區變異體(參見例如US 2012/0251531)。Fc區變異體可包含在一或多個胺基酸位置上包含胺基酸殘基修飾(例如取代)之人類Fc區序列(例如人類IgG1、IgG2、IgG3或IgG4 Fc區)。

【0265】 在某些實施例中，本發明涵蓋具有一些而非所有效應功能之抗TIGIT抗體變異體，由此使其成為抗體活體內半衰期非常重要而某些效應功能(諸如補體及ADCC)不必要或不利之應用的理想候選物。可進行試管內及/或活體內細胞毒性分析以證實CDC及/或ADCC活性之降低/缺失。舉例而言，可進行Fc受體(FcR)結合分析以確保抗體缺乏Fc γ R結合(因此可能缺乏ADCC活性)，但保留FcRn結合能力。用於介導ADCC之原代細胞NK細胞僅表現Fc(RIII，而單核細胞表現Fc(RI、Fc(RII及Fc(RIII。造血細胞上之FcR表現彙總於Ravetch及Kinet, *Annu. Rev. Immunol.* 9:457-492 (1991)第464頁之表3中。用於評估相關分子之ADCC活性之試管內分析法的非限制性實例描述於以下文獻中：美國專利第5,500,362號(參見例如Hellstrom, I.等人, *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 83:7059-7063 (1986)；及Hellstrom, I.等人, *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 82:1499-1502 (1985))；第5,821,337號(參見Bruggemann, M.等人, *J. Exp. Med.* 166:1351-1361 (1987))。替代地，可採用非放射性分析法(參見例如用於流式細胞術之ACTI™非放射性細胞毒性分析法(CellTechnology, Inc. Mountain View, CA)；及CytoOTOx 96®非放射性細胞毒性分析法(Promega, Madison, WI))。用於該等分析法之適用效應細胞包括周邊血液單核細胞(PBMC)及天然殺手(NK)細胞。替代地，或另外，可在活體內，例如在動物模型(諸如Clynes等人, *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 95:652-656 (1998)中所揭示者)中評估相關分子之ADCC活性。亦可進行C1q結合分析法以證實抗體不能結合C1q且因此缺乏CDC活性。參見例如WO 2006/029879及WO 2005/100402中之C1q及C3c結合ELISA。為了評估補體活化，可進行CDC分析法(參見例如Gazzano-Santoro等人, *J. Immunol. Methods*

202:163 (1996) ; Cragg, M.S.等人, *Blood*. 101:1045-1052 (2003) ; 以及 Cragg, M.S.及M.J. Glennie *Blood*. 103:2738-2743 (2004))。FcRn結合及活體內清除/半衰期測定亦可使用此項技術中已知的方法來進行(參見例如 Petkova, S.B.等人, *Int'l. Immunol.* 18(12):1759-1769 (2006))。

【0266】 具有降低之效應功能的抗體包括Fc區殘基238、265、269、270、297、327及329中之一或多者具有取代之彼等抗體(美國專利第6,737,056號及第8,219,149號)。該等Fc突變體包括在胺基酸位置265、269、270、297及327中之兩者或更多者上具有取代之Fc突變體，包括殘基265及297取代為丙胺酸之所謂「DANA」Fc突變體(美國專利第7,332,581號及第8,219,149號)。

【0267】 在某些實施例中，抗體中之野生型人類Fc區之位置329上之脯胺酸經甘胺酸或精胺酸或大到足以破壞Fc之脯胺酸329與FcγRIII之色胺酸殘基Trp 87及Trp 110之間所形成之Fc/Fcγ受體界面內之脯胺酸夾層的胺基酸殘基取代(Sondermann等人, *Nature* 406, 267-273 (2000年7月20日))。在某些實施例中，該抗體包含至少一個進一步胺基酸取代。在一個實施例中，該進一步胺基酸取代為S228P、E233P、L234A、L235A、L235E、N297A、N297D或P331S，且在另一實施例中，該至少一個進一步胺基酸取代為人類IgG1 Fc區之L234A及L235A或人類IgG4 Fc區之S228P及L235E (參見例如US 2012/0251531)，而且在另一實施例中，該至少一個進一步胺基酸取代為人類IgG1 Fc區之L234A及L235A及P329G。

【0268】 描述與FcR具有改良或削弱之結合的某些抗體變異體。(參見例如美國專利第6,737,056號；WO 2004/056312；及Shields等人, *J. Biol.*

Chem. 9(2): 6591-6604 (2001)。

【0269】在某些實施例中，抗體變異體所包含的Fc區具有一或多個可改良ADCC之胺基酸取代，例如Fc區之位置298、333及/或334 (殘基之EU編號)上之取代。

【0270】在一些實施例中，Fc區中進行之變化改變(亦即，改良或削弱) C1q結合及/或補體依賴性細胞毒性(CDC)，例如，如以下文獻中所描述：美國專利第6,194,551號；WO 99/51642；及 Idusogie 等人, *J. Immunol.* 164: 4178-4184 (2000)。

【0271】US2005/0014934A1 (Hinton等人)中描述具有增加之半衰期及改良之新生兒Fc受體(FcRn)結合的抗體，其負責將母體IgG轉移至胎兒(Guyer等人, *J. Immunol.* 117:587 (1976)及Kim等人, *J. Immunol.* 24:249 (1994))。彼等抗體包含其中一或多個取代可改良Fc區與FcRn之結合的Fc區。該等Fc變異體包括在以下Fc區殘基中之一或多者上具有取代的彼等Fc變異體：238、256、265、272、286、303、305、307、311、312、317、340、356、360、362、376、378、380、382、413、424或434，例如對Fc區殘基434之取代(美國專利第7,371,826號)。

【0272】關於Fc區變異體之其他實例，亦參見Duncan及Winter, *Nature* 322:738-40 (1988)；美國專利第5,648,260號；美國專利第5,624,821號；及WO 94/29351。

【0273】在一些態樣中，抗TIGIT抗體(例如4.1D3或其變異體，例如4.1D3.Q1E)包含有包含N297G突變之Fc區。

【0274】在一些實施例中，抗TIGIT抗體(例如4.1D3或其變異體，例如4.1D3.Q1E)包含一或多個重鏈恆定域，其中該一或多個重鏈恆定域選

自第一CH1 (CH1₁)結構域、第一CH2 (CH2₁)結構域、第一CH3 (CH3₁)結構域、第二CH1 (CH1₂)結構域、第二CH2 (CH2₂)結構域及第二CH3 (CH3₂)結構域。在一些情況下，該一或多個重鏈恆定域中至少一者與另一重鏈恆定域配對。在一些情況下，CH3₁及CH3₂結構域各自包含突起或凹穴，且其中CH3₁結構域中之突起或凹穴分別可位於CH3₂結構域中之凹穴或突起中。在一些情況下，CH3₁及CH3₂結構域在該突起與凹穴之間的界面處相遇。在一些情況下，CH2₁及CH2₂結構域各自包含突起或凹穴，且其中CH2₁結構域中之突起或凹穴分別可位於CH2₂結構域中之凹穴或突起中。在其他情況下，CH2₁及CH2₂結構域在該突起與凹穴之間的界面處相遇。在一些情況下，抗TIGIT抗體為IgG1抗體。

IV. 經半胱胺酸工程改造之抗體變異體

【0275】在某些實施例中，可能需要產生經半胱胺酸工程改造之抗體，例如「硫代MAb」，其中抗體之一或多個殘基經半胱胺酸殘基取代。在特定實施例中，經取代之殘基存在於該抗體之可及位點上。藉由用半胱胺酸取代彼等殘基，從而使反應性硫醇基位於該抗體之可及位點上且可用於使該抗體與其他部分(諸如藥物部分或連接子-藥物部分)結合，以產生免疫結合物，如本文中進一步描述。在某些實施例中，以下殘基中之任何一或多者均可經半胱胺酸取代：輕鏈之V205 (Kabat編號)；重鏈之A118 (EU編號)；及重鏈Fc區之S400 (EU編號)。經半胱胺酸工程改造之抗體可如例如美國專利第7,521,541號中所描述來產生。

V. 抗體衍生物

【0276】在某些實施例中，本文中所提供之本發明之抗TIGIT抗體(例如4.1D3或其變異體，例如4.1D3.Q1E)可經進一步修飾以含有本領域中已

知且容易獲得之額外非蛋白質部分。適用於對該抗體進行衍生化之部分包括但不限於水溶性聚合物。水溶性聚合物之非限制性實例包括但不限於聚乙二醇(PEG)、乙二醇/丙二醇共聚物、羧甲基纖維素、聚葡萄糖、聚乙烯醇、聚乙烯吡咯啉酮、聚-1,3-二氧雜環戊烷、聚-1,3,6-三氧雜環己烷、乙烯/馬來酸酐共聚物、聚胺基酸(均聚物或無規共聚物)及聚葡萄糖或聚(n-乙基吡咯啉酮)聚乙二醇、丙二醇均聚物、聚環氧丙烷/環氧乙烷共聚物、聚氧乙基化多元醇(例如甘油)、聚乙烯醇及其混合物。聚乙二醇丙醛可由於其在水中之穩定性而在製造中具有優勢。聚合物可具有任何分子量，且可為分枝型或無分枝型。與該抗體連接之聚合物數目可變化，且若連接多於一個聚合物，則其可為相同或不同的分子。一般而言，可基於諸多考量來決定用於衍生化之聚合物的數目及/或類型，包括但不限於欲改良之特定抗體性質或功能、抗體衍生物是否將在所限定之條件下用於療法中等。

【0277】在另一實施例中，提供抗體與可藉由暴露於輻射而選擇性地加熱之非蛋白質部分的結合物。在一個實施例中，該非蛋白質部分為碳奈米管(Kam等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 102: 11600-11605 (2005))。該輻射可具有任何波長，且包括但不限於不傷害普通細胞但可將非蛋白質部分加熱至會殺死抗體-非蛋白質部分近端之細胞的溫度的波長。

IV. 重組方法及組成物

【0278】本發明之抗TIGIT抗體(例如4.1D3或其變異體，例如4.1D3.Q1E)可使用例如美國專利第4,816,567號中所描述之重組方法及組成物來產生，該專利以全文引用之方式併入本文中。在一個實施例中，提供編碼本文中所描述之抗TIGIT抗體的經分離之核酸。此種核酸可編碼包

含該抗體之VL的胺基酸序列及/或包含該抗體之VH的胺基酸序列(例如該抗體之輕鏈及/或重鏈)。在另一實施例中，提供一或多種包含此種核酸之載體(例如表現載體)。在另一實施例中，提供一種包含此種核酸之宿主細胞。在一個此種實施例中，宿主細胞包含以下各項(例如已經以下各項轉型)：(1)包含編碼包含該抗體之VL之胺基酸序列及包含該抗體之VH之胺基酸序列的核酸的載體，或(2)包含編碼包含該抗體之VL之胺基酸序列的核酸的第一載體及包含編碼包含該抗體之VH之胺基酸序列的核酸的第二載體。在一個實施例中，該宿主細胞為真核細胞，例如中國倉鼠卵巢(CHO)細胞或淋巴樣細胞(例如，Y0、NS0、Sp20細胞)。在一個實施例中，提供一種製造抗TIGIT抗體之方法，其中該方法包括在適於表現該抗體之條件下培養如以上所提供之包含編碼該抗體之核酸的宿主細胞，及視情況自該宿主細胞(或宿主細胞培養基)中回收該抗體。

【0279】 關於抗TIGIT抗體之重組產生，分離出編碼抗體之核酸，例如，如以上所描述，且將其插入一或多種載體中以便在宿主細胞中進行進一步選殖及/或表現。可容易地分離出此種核酸且使用習知程序(例如，藉由使用能夠特異性結合編碼該抗體之重鏈及輕鏈之基因的寡核苷酸探針)來定序。

【0280】 適用於選殖或表現編碼抗體之載體的宿主細胞包括本文中所描述之原核細胞或真核細胞。舉例而言，可在細菌中產生抗體，尤其當不需要糖基化及Fc效應功能時。關於在細菌中表現抗體片段及多肽，參見例如美國專利第5,648,237號、第5,789,199號及第5,840,523號。(亦參見Charlton, *Methods in Molecular Biology*, 第248卷 (B.K.C. Lo 編, Humana Press, Totowa, NJ, 2003), 第245-254頁，其描述在大腸桿菌中表

現抗體片段。)在表現之後，可自細菌細胞漿中分離出該抗體(處於可溶性部分中)且可進行進一步純化。

【0281】除原核生物以外，諸如絲狀真菌或酵母之真核微生物亦為編碼抗體之載體的適合選殖或表現宿主，包括糖基化途徑已得以「人類化」，從而產生具有部分或完全人類糖基化模式之抗體的真菌及酵母菌株。參見Gerngross, *Nat. Biotech.* 22:1409-1414 (2004)；及Li等人, *Nat. Biotech.* 24:210-215 (2006)。

【0282】適用於表現糖基化抗體之宿主細胞亦來源於多細胞生物體(無脊椎動物及脊椎動物)。無脊椎動物細胞之實例包括植物及昆蟲細胞。已鑑別出可與昆蟲細胞聯合使用，尤其用於轉染草地貪夜蛾(*Spodoptera frugiperda*)細胞之許多桿狀病毒株。

【0283】植物細胞培養物亦可用作宿主。參見例如美國專利第5,959,177號、第6,040,498號、第6,420,548號、第7,125,978號及第6,417,429號(描述用於在轉殖基因植物中產生抗體之PLANTIBODIES™技術)。

【0284】脊椎動物細胞亦可用作宿主。舉例而言，適於在懸浮液中生長之哺乳動物細胞株可能適用。適用哺乳動物宿主細胞株之其他實例為藉由SV40轉型之猴腎CV1細胞株(COS-7)；人類胚胎腎細胞株(如例如Graham等人, *J. Gen Virol.* 36:59 (1977)中所描述之293或293細胞)；幼倉鼠腎細胞(BHK)；小鼠足細胞(如例如Mather, *Biol. Reprod.* 23:243-251 (1980)中所描述之TM4細胞)；猴腎細胞(CV1)；非洲綠猴腎細胞(VERO-76)；人類子宮頸癌細胞(HELA)；犬腎細胞(MDCK)；布法羅大鼠肝細胞(BRL 3A)；人類肺細胞(W138)；人類肝細胞(Hep G2)；小鼠乳

房腫瘤(MMT 060562)；如例如 Mather 等人, *Annals N.Y. Acad. Sci.* 383:44-68 (1982)中所描述之TRI細胞；MRC 5細胞；及FS4細胞。其他適用哺乳動物宿主細胞株包括中國倉鼠卵巢(CHO)細胞，包括DHFR⁻CHO細胞(Urlaub等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 77:4216 (1980))；及骨髓瘤細胞株，諸如Y0、NS0及Sp2/0。關於適用於抗體產生之某些哺乳動物宿主細胞株的綜述，參見例如Yazaki及Wu, *Methods in Molecular Biology*, 第248卷(B.K.C. Lo編, Humana Press, Totowa, NJ), 第255-268頁(2003)。

V. 免疫結合物

【0285】本發明亦提供免疫結合物，其包含本發明之抗TIGIT抗體(例如4.1D3或其變異體，例如4.1D3.Q1E)與一或多種細胞毒性劑之結合物，該一或多種細胞毒性劑為諸如化學治療劑或藥物、生長抑制劑、毒素(例如蛋白質毒素、細菌、真菌、植物或動物來源之酶活性毒素或其片段)或放射性同位素。

【0286】在一個實施例中，免疫結合物為抗體-藥物結合物(ADC)，其中抗體與一或多種藥物結合，包括但不限於類美登素(參見美國專利第5,208,020號、第5,416,064號及歐洲專利EP 0 425 235 B1)；澳瑞斯他汀(auristatin)，諸如單甲基澳瑞斯他汀藥物部分DE及DF (MMAE及MMAF)(參見美國專利第5,635,483號、第5,780,588號及第7,498,298號)；尾海兔素；卡奇黴素或其衍生物(參見美國專利第5,712,374號、第5,714,586號、第5,739,116號、第5,767,285號、第5,770,701號、第5,770,710號、第5,773,001號及第5,877,296號；Hinman等人, *Cancer Res.* 53:3336-3342 (1993)；及Lode等人, *Cancer Res.* 58:2925-2928 (1998))；蔥環類，諸如

道諾黴素(daunomycin)或多柔比星(參見Kratz等人, *Current Med. Chem.* 13:477-523 (2006) ; Jeffrey 等人, *Bioorganic & Med. Chem. Letters* 16:358-362 (2006) ; Torgov等人, *Bioconj. Chem.* 16:717-721 (2005) ; Nagy等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 97:829-834 (2000) ; Dubowchik等人, *Bioorg. & Med. Chem. Letters* 12:1529-1532 (2002) ; King等人, *J. Med. Chem.* 45:4336-4343 (2002) ; 及美國專利第6,630,579號) ; 胺甲蝶呤 ; 長春地辛 ; 紫杉烷, 諸如多烯紫杉醇、太平洋紫杉醇(paclitaxel)、拉洛紫杉醇(larotaxel)、特西紫杉醇(tesetaxel)及歐塔紫杉醇(ortataxel) ; 單端孢黴毒素(trichothecene) ; 及CC1065。

【0287】在另一實施例中, 免疫結合物包含如本文中所描述之抗TIGIT抗體(例如4.1D3或其變異體, 例如4.1D3.Q1E)與酶活性毒素或其片段之結合物, 該酶活性毒素或其片段包括但不限於白喉A鏈、白喉毒素之非結合活性片段、外毒素A鏈(得自於綠膿桿菌(*Pseudomonas aeruginosa*))、蓖麻毒素A鏈、相思子毒素A鏈、莫迪素(modeccin) A鏈、 α -帚麴菌素、油桐蛋白、石竹素蛋白、美國商陸(*Phytolacca americana*)蛋白(PAPI、PAPII及PAP-S)、苦瓜抑制劑、麻瘋樹毒素、巴豆毒素、肥皂草(*sapaonaria officinalis*)抑制劑、白樹毒素(gelonin)、米托菌素(mitogellin)、局限麴菌素(restrictocin)、酚黴素(phenomycin)、伊諾黴素(enomycin)及單端孢黴毒素(tricothecene)。

【0288】在另一實施例中, 免疫結合物包含如本文中所描述之抗TIGIT抗體(例如4.1D3或其變異體, 例如4.1D3.Q1E)與放射性原子結合而形成之放射性結合物。多種放射性同位素可用於產生放射性結合物。實例包括At²¹¹、I¹³¹、I¹²⁵、Y⁹⁰、Re¹⁸⁶、Re¹⁸⁸、Sm¹⁵³、Bi²¹²、P³²、Pb²¹²及

Lu之放射性同位素。當放射性結合物用於偵測時，其可包含用於閃爍研究之放射性原子，例如tc99m或I123；或用於核磁共振(NMR)成像(亦稱為磁共振成像，mri)之自旋標記物，諸如再次地碘-123、碘-131、銻-111、氟-19、碳-13、氮-15、氧-17、釷、錳或鐵。

【0289】 抗體與細胞毒性劑之結合物可使用多種雙官能蛋白質偶合劑來製造，諸如N-丁二醯亞胺基-3-(2-吡啶基二硫)丙酸酯(SPDP)、丁二醯亞胺基-4-(N-順丁烯二醯亞胺基甲基)環己烷-1-甲酸酯(SMCC)、亞胺基硫雜環戊烷(IT)、醯亞胺酯之雙官能衍生物(諸如己二酸二甲酯鹽酸鹽)、活性酯(諸如辛二酸二丁二醯亞胺酯)、醛(諸如戊二醛)、雙疊氮基化合物(諸如雙(對疊氮基苯甲醯)己二胺)、雙重氮衍生物(諸如雙(對重氮苯甲醯)乙二胺)、二異氰酸酯(諸如甲苯2,6-二異氰酸酯)及雙活性氟化合物(諸如1,5-二氟-2,4-二硝基苯)。舉例而言，可如 Vitetta 等人, *Science* 238:1098 (1987)中所描述來製備蓖麻毒素免疫毒素。經碳14標記之1-異硫氰酸酯基苯甲基-3-甲基二伸乙基三胺五乙酸(MX-DTPA)為用於使放射性核苷酸與抗體結合之例示性螯合劑。參見WO94/11026。連接子可為促進細胞毒性藥物在細胞中釋放之「可裂解連接子」。舉例而言，可使用酸不穩定連接子、肽酶敏感性連接子、光不穩定連接子、二甲基連接子或含二硫鍵之連接子(Chari等人, *Cancer Res.* 52:127-131 (1992)；美國專利第5,208,020號)。

【0290】 本文中之免疫結合物或ADC明確涵蓋但不限於用交聯劑試劑製備之該等結合物，該等試劑包括但不限於市售BMPS、EMCS、GMBS、HBVS、LC-SMCC、MBS、MPBH、SBAP、SIA、SIAB、SMCC、SMPB、SMPH、磺基-EMCS、磺基-GMBS、磺基-KMUS、磺

基-MBS、磺基-SIAB、磺基-SMCC及磺基-SMPB，以及SVSB（丁二醯亞胺基-(4-乙炔基)苯甲酸酯）（例如購自Pierce Biotechnology, Inc.，Rockford，IL.，U.S.A）。

VI. 用診斷及偵測之方法及組成物

【0291】在某些實施例中，本發明之抗TIGIT抗體(例如4.1D3或其變異體，例如4.1D3.Q1E)中之任一者適用於在生物樣品中偵測TIGIT之存在。如本文中所使用之術語「偵測」涵蓋定量或定性偵測。在某些實施例中，生物樣品包含細胞或組織。

【0292】在一個實施例中，提供用於診斷或偵測方法中之抗TIGIT抗體。在另一態樣中，提供在生物樣品中偵測TIGIT之存在的方法。在某些實施例中，該方法包括在允許該抗TIGIT抗體與TIGIT結合之條件下使該生物樣品與如本文中所描述之抗TIGIT抗體接觸，及偵測該抗TIGIT抗體與TIGIT之間是否形成複合物。此種方法可為試管內或活體內方法。

【0293】在某些實施例中，提供經標記之抗TIGIT抗體。標記包括但不限於可直接偵測之標記或部分(諸如螢光標記、發色標記、電子緻密標記、化學發光標記及放射性標記)，以及例如可藉由酶反應或分子間相互作用來間接偵測之部分，諸如酶或配位體。例示性標記包括但不限於放射性同位素 ^{32}P 、 ^{14}C 、 ^{125}I 、 ^3H 及 ^{131}I ；螢光團，諸如稀土螯合物或螢光素及其衍生物、若丹明及其衍生物、丹醯、傘形酮；螢光素酶，例如螢光蟲螢光素酶及細菌螢光素酶(美國專利第4,737,456號)；螢光素；2,3-二氫酞嗪二酮；辣根過氧化物酶(HRP)；鹼性磷酸酶； β -半乳糖苷酶；葡糖澱粉酶；溶菌酶；醣類氧化酶，例如葡萄糖氧化酶、半乳糖氧化酶及葡萄糖-6-磷酸脫氫酶；雜環氧化酶，諸如尿酸酶及黃嘌呤氧化酶，該等標記與採

用過氧化氫來氧化染料前驅物之酶(諸如HRP、乳酸過氧化物酶或微過氧化物酶)、生物素/親和素、自旋標記、噬菌體標記、穩定自由基及其類似物偶合。

VII. 醫藥組成物

【0294】本發明之抗 TIGIT 抗體(例如 4.1D3 或其變異體，例如 4.1D3.Q1E)之醫藥組成物係藉由將具有所要純度之此種抗體與一或多種視情況選用之醫藥學上可接受之載劑混合來製備 (*Remington's Pharmaceutical Sciences* 第16版, Osol, A.編(1980))，呈凍乾組成物或水溶液形式。醫藥學上可接受之載劑在所採用之劑量及濃度下一般對受體無毒，且包括但不限於：緩衝劑，諸如磷酸鹽、檸檬酸鹽及其他有機酸；抗氧化劑，包括抗壞血酸及甲硫胺酸；防腐劑(諸如十八烷基二甲基苯甲基氯化銨；氯化六羥季銨；苯紮氯銨；苄索氯銨；苯酚、丁醇或苯甲醇；對羥基苯甲酸烷基酯，諸如對羥基苯甲酸甲酯或對羥基苯甲酸丙酯；兒茶酚；間苯二酚；環己醇；3-戊醇；及間甲酚)；低分子量(少於約10個殘基)多肽；蛋白質，諸如血清白蛋白、明膠或免疫球蛋白；親水性聚合物，諸如聚乙烯吡咯啉酮；胺基酸，諸如甘胺酸、麩醯胺酸、天冬醯胺、組胺酸、精胺酸或離胺酸；單醣、二醣及其他碳水化合物，包括葡萄糖、甘露糖或糊精；螯合劑，諸如EDTA；糖，諸如蔗糖、甘露糖醇、海藻糖或山梨糖醇；成鹽相對離子，諸如鈉；金屬錯合物(例如鋅-蛋白質錯合物)；及/或非離子界面活性劑，諸如聚乙二醇(PEG)。本文中之例示性醫藥學上可接受之載劑進一步包括間質藥物分散劑，諸如可溶性中性活性透明質酸酶糖蛋白(sHASEGP)，例如人類可溶性PH-20透明質酸酶糖蛋白，諸如 rHuPH20 (HYLENEX[®]，Baxter International, Inc.)。某些例示性

sHASEGP 及使用方法 (包括 rHuPH20) 描述於美國專利公開案第 2005/0260186 號及第 2006/0104968 號中。在一個態樣中，將 sHASEGP 與一或多種其他糖胺聚糖酶(諸如軟骨素酶)組合。

【0295】 在一些情況下，包括本文中所提供之抗 TIGIT 抗體之醫藥組成物可進一步包括 PD-1 軸結合拮抗劑，諸如 PD-1 結合拮抗劑、PD-L1 結合拮抗劑及 PD-L2 結合拮抗劑。

【0296】 在一些情況下，包括本文中所提供之抗 TIGIT 抗體之醫藥組成物可進一步包括 OX40 結合促效劑，諸如 OX40 促效抗體、OX40L 促效片段、OX40 寡聚受體及 OX40 免疫黏著素。

【0297】 在一些情況下，包括本文中所提供之抗 TIGIT 抗體之醫藥組成物可進一步包括額外治療劑，諸如化學治療劑或者可減少或抑制一或多種額外免疫共抑制受體(例如 PD-1、CTLA-4、LAG3、TIM3、BTLA、VISTA、B7H4 及/或 CD96)之藥劑。

【0298】 在其他實施例中，包括抗 TIGIT 抗體之醫藥組成物可進一步包括 (a) PD-1 軸結合拮抗劑及 OX40 結合促效劑；(b) PD-1 軸結合拮抗劑及額外治療劑(例如化學治療劑)；(c) PD-1 軸結合拮抗劑及可減少或抑制一或多種額外免疫共抑制受體(例如 PD-1、CTLA-4、LAG3、TIM3、BTLA、VISTA、B7H4 及/或 CD96)之藥劑；(d) OX40 結合促效劑及額外治療劑(例如化學治療劑)；(e) OX40 結合促效劑及可減少或抑制一或多種額外免疫共抑制受體(例如 PD-1、CTLA-4、LAG3、TIM3、BTLA、VISTA、B7H4 及/或 CD96)之藥劑；(f) 額外治療劑(例如化學治療劑)及可減少或抑制一或多種額外免疫共抑制受體(例如 PD-1、CTLA-4、LAG3、TIM3、BTLA、VISTA、B7H4 及/或 CD96)之藥劑；或 (g) PD-1 軸結合拮

抗劑、OX40結合促效劑及可減少或抑制一或多種額外免疫共抑制受體(例如PD-1、CTLA-4、LAG3、TIM3、BTLA、VISTA、B7H4及/或CD96)之藥劑。視情況，該醫藥組成物將包括一或多種醫藥學上可接受之載劑、賦形劑或稀釋劑。

【0299】 例示性凍乾抗體組成物描述於美國專利第6,267,958號中。水性抗體組成物包括美國專利第6,171,586號及WO2006/044908中所描述者，後一種組合物包括組胺酸-乙酸鹽緩衝液。

【0300】 本文中之組成物亦可含有超過一種對於所治療之特定適應症而言必需存在的活性成分，較佳為具有不會對彼此造成不利影響之互補活性的彼等活性成分。舉例而言，可能需要進一步提供額外治療劑(例如，化學治療劑、細胞毒性劑、生長抑制劑及/或抗激素劑，諸如上文中所敘述之彼等治療劑)。此種活性成分適合以組合形式以對預定目的有效之量存在。

【0301】 活性成分可嵌埋在所製備之微膠囊中，例如藉由團聚技術或藉由界面聚合，分別例如嵌埋於膠體藥物遞送系統(例如脂質體、白蛋白微球體、微乳液、奈米粒子及奈米膠囊)或粗乳液中之羥甲基纖維素或明膠微膠囊及聚(甲基丙烯酸甲酯)微膠囊。該等技術揭示於*Remington's Pharmaceutical Sciences*第16版, Osol, A.編(1980)中。

【0302】 可製備持續釋放製劑。持續釋放製劑之適合實例包括含有抗體之固體疏水性聚合物半透性基質，該基質呈成形製品形式，例如膜或微膠囊。

【0303】 欲用於活體內投與之組成物一般為無菌的。無菌可例如藉由通過無菌過濾膜進行過濾而容易地實現。

VIII. 治療方法

【0304】本發明之抗TIGIT抗體(例如4.1D3或其變異體，例如4.1D3.Q1E)中之任一者均可用於治療方法中。

【0305】在一個態樣中，提供一種抗TIGIT抗體以用作藥劑。在其他態樣中，提供本文中所描述之抗TIGIT抗體(例如4.1D3或其變異體，例如4.1D3.Q1E)以用於在個體中治療免疫相關疾病或延遲其進展。在某些實施例中，本發明提供一種抗TIGIT抗體以用於治療患有與T細胞功能障礙病症相關之免疫相關疾病的個體的方法中。在其他實施例中，該免疫相關疾病為病毒感染。在某些實施例中，該病毒感染為慢性病毒感染。在一些實施例中，該T細胞功能障礙病症之特徵在於對抗原刺激之反應性降低。在一些實施例中，該T細胞功能障礙病症之特徵在於T細胞無反應性或分泌細胞因子、增殖或執行細胞溶解活性之能力有所降低。在一些實施例中，該T細胞功能障礙病症之特徵在於T細胞耗竭。在一些實施例中，該等T細胞為CD4⁺及CD8⁺ T細胞。在一些實施例中，該T細胞功能障礙病症包括原因不明性急性感染、慢性感染及腫瘤免疫。

【0306】在另一態樣中，提供本文中所描述之抗TIGIT抗體(例如4.1D3或其變異體，例如4.1D3.Q1E)以用於在個體中治療癌症或延遲其進展。在某些實施例中，該癌症選自由以下各項組成之群：非小細胞肺癌、小細胞肺癌、腎細胞癌、結腸直腸癌、卵巢癌、乳癌、胰臟癌、胃癌、膀胱癌、食道癌、間皮瘤、黑色素瘤、頭頸癌、甲狀腺癌、肉瘤、前列腺癌、神經膠母細胞瘤、子宮頸癌、胸腺癌、白血病、淋巴瘤、骨髓瘤(例如多發性骨髓瘤(MM))、蕈狀肉芽腫、莫克爾氏細胞癌及血液學惡性病。因而，可治療多種癌症，或可延遲其進展。在一些實施例中，該個體可能

患有乳癌(例如三陰性乳癌)。在其他實施例中，該個體可能患有胰臟癌(例如胰管腺癌(PDAC))。在一些實施例中，該個體患有非小細胞肺癌。該非小細胞肺癌可能處於早期階段或處於晚期階段。在一些實施例中，該個體患有小細胞肺癌。該小細胞肺癌可能處於早期階段或處於晚期階段。在一些實施例中，該個體患有腎細胞癌。該腎細胞癌可能處於早期階段或處於晚期階段。在一些實施例中，該個體患有結腸直腸癌。該結腸直腸癌可能處於早期階段或處於晚期階段。在一些實施例中，該個體患有卵巢癌。該卵巢癌可能處於早期階段或處於晚期階段。在一些實施例中，該個體患有乳癌。該乳癌可能處於早期階段或處於晚期階段。在一些實施例中，該個體患有胰臟癌。該胰臟癌可能處於早期階段或處於晚期階段。在一些實施例中，該個體患有胃癌。該胃癌可能處於早期階段或處於晚期階段。在一些實施例中，該個體患有膀胱癌。該膀胱癌可能處於早期階段或處於晚期階段。在一些實施例中，該個體患有食道癌。該食道癌可能處於早期階段或處於晚期階段。在一些實施例中，該個體患有間皮瘤。該間皮瘤可能處於早期階段或處於晚期階段。在一些實施例中，該個體患有黑色素瘤。該黑色素瘤可能處於早期階段或處於晚期階段。在一些實施例中，該個體患有頭頸癌。該頭頸癌可能處於早期階段或處於晚期階段。在一些實施例中，該個體患有甲狀腺癌。該甲狀腺癌可能處於早期階段或處於晚期階段。在一些實施例中，該個體患有肉瘤。該肉瘤可能處於早期階段或處於晚期階段。在一些實施例中，該個體患有前列腺癌。該前列腺癌可能處於早期階段或處於晚期階段。在一些實施例中，該個體患有神經膠母細胞瘤。該神經膠母細胞瘤可能處於早期階段或處於晚期階段。在一些實施例中，該個體患有子宮頸癌。該子宮頸癌可能處於早期階段或處於晚期階段。

段。在一些實施例中，該個體患有胸腺癌。該胸腺癌可能處於早期階段或處於晚期階段。在一些實施例中，該個體患有白血病。該白血病可能處於早期階段或處於晚期階段。在一些實施例中，該個體患有淋巴瘤。該淋巴瘤可能處於早期階段或處於晚期階段。在一些實施例中，該個體患有骨髓瘤(例如MM)。該骨髓瘤(例如MM)可能處於早期階段或處於晚期階段。在一些實施例中，該個體患有蕈狀肉芽腫。該蕈狀肉芽腫可能處於早期階段或處於晚期階段。在一些實施例中，該個體患有莫克爾氏細胞癌。該莫克爾氏細胞癌可能處於早期階段或處於晚期階段。在一些實施例中，該個體患有血液學惡性病。該血液學惡性病可能處於早期階段或處於晚期階段。

【0307】在另一態樣中，提供本文中所描述之抗TIGIT抗體(例如4.1D3或其變異體，例如4.1D3.Q1E)以用於在有需要之個體中增加、增強或刺激免疫反應或功能。在一些實施例中，藉由在該個體中活化效應細胞(例如T細胞，例如CD8+及/或CD4+ T細胞)、擴增(增加)效應細胞群體及/或殺死靶細胞(例如靶腫瘤細胞)來增加、增強及/或刺激免疫反應或功能。在一些實施例中，相對於投與該組合之前，該個體中之CD4及/或CD8 T細胞具有增加或增強之促發、活化、增殖、細胞因子釋放及/或細胞溶解活性。在一些實施例中，相對於投與該組合之前，CD4及/或CD8 T細胞之數目有所升高。在一些實施例中，相對於投與該組合之前，活化之CD4及/或CD8 T細胞之數目有所升高。在一些實施例中，活化之CD4及/或CD8 T細胞之特徵在於產生 γ -IFN⁺之CD4及/或CD8 T細胞及/或相對於投與該組合之前有所增強之細胞溶解活性。在一些實施例中，CD4及/或CD8 T細胞展現選自由IFN- γ 、TNF- α 及介白素組成之群的細胞因子的增加釋放。在本發明方法之一些實施例中，CD4及/或CD8 T細胞為效應記

憶T細胞。在一些實施例中，CD4及/或CD8效應記憶T細胞之特徵在於產生 γ -IFN⁺之CD4及/或CD8 T細胞及/或增強之細胞溶解活性。在一些實施例中，CD4及/或CD8效應記憶T細胞之特徵在於具有CD44^高 CD62L^低之表現。在一些實施例中，癌症具有升高之T細胞浸潤水準。

【0308】在以上態樣中之任一者中，抗TIGIT抗體可與不同的TIGIT拮抗劑、PD-1軸結合拮抗劑、OX40結合促效劑、可減少或抑制一或多種額外免疫共抑制受體之藥劑及/或諸如化學治療劑之額外治療劑組合使用，如本文中所詳細描述。

【0309】在另一態樣中，本發明提供本文中所描述之抗TIGIT抗體(例如4.1D3或其變異體，例如4.1D3.Q1E)用於製造或製備藥劑之用途。在一個實施例中，該藥劑用於治療癌症或延遲其進展。在另一實施例中，該藥劑用於治療以下疾病或延遲其進展：非小細胞肺癌、小細胞肺癌、腎細胞癌、結腸直腸癌、卵巢癌、乳癌、胰臟癌、胃癌、膀胱癌、食道癌、間皮瘤、黑色素瘤、頭頸癌、甲狀腺癌、肉瘤、前列腺癌、神經膠母細胞瘤、子宮頸癌、胸腺癌、白血病、淋巴瘤、骨髓瘤、蕈狀肉芽腫、莫克爾氏細胞癌或血液學惡性病。因而，可治療多種癌症，或可延遲其進展。在一些實施例中，該個體可能患有乳癌(例如三陰性乳癌)。在其他實施例中，該個體可能患有胰臟癌(例如胰管腺癌(PDAC))。在一些實施例中，該個體患有非小細胞肺癌。該非小細胞肺癌可能處於早期階段或處於晚期階段。在一些實施例中，該個體患有小細胞肺癌。該小細胞肺癌可能處於早期階段或處於晚期階段。在一些實施例中，該個體患有腎細胞癌。該腎細胞癌可能處於早期階段或處於晚期階段。在一些實施例中，該個體患有結腸直腸癌。該結腸直腸癌可能處於早期階段或處於晚期階段。在一些實施例

中，該個體患有卵巢癌。該卵巢癌可能處於早期階段或處於晚期階段。在一些實施例中，該個體患有乳癌。該乳癌可能處於早期階段或處於晚期階段。在一些實施例中，該個體患有胰臟癌。該胰臟癌可能處於早期階段或處於晚期階段。在一些實施例中，該個體患有胃癌。該胃癌可能處於早期階段或處於晚期階段。在一些實施例中，該個體患有膀胱癌。該膀胱癌可能處於早期階段或處於晚期階段。在一些實施例中，該個體患有食道癌。該食道癌可能處於早期階段或處於晚期階段。在一些實施例中，該個體患有間皮瘤。該間皮瘤可能處於早期階段或處於晚期階段。在一些實施例中，該個體患有黑色素瘤。該黑色素瘤可能處於早期階段或處於晚期階段。在一些實施例中，該個體患有頭頸癌。該頭頸癌可能處於早期階段或處於晚期階段。在一些實施例中，該個體患有甲狀腺癌。該甲狀腺癌可能處於早期階段或處於晚期階段。在一些實施例中，該個體患有肉瘤。該肉瘤可能處於早期階段或處於晚期階段。在一些實施例中，該個體患有前列腺癌。該前列腺癌可能處於早期階段或處於晚期階段。在一些實施例中，該個體患有神經膠母細胞瘤。該神經膠母細胞瘤可能處於早期階段或處於晚期階段。在一些實施例中，該個體患有子宮頸癌。該子宮頸癌可能處於早期階段或處於晚期階段。在一些實施例中，該個體患有胸腺癌。該胸腺癌可能處於早期階段或處於晚期階段。在一些實施例中，該個體患有白血病。該白血病可能處於早期階段或處於晚期階段。在一些實施例中，該個體患有淋巴瘤。該淋巴瘤可能處於早期階段或處於晚期階段。在一些實施例中，該個體患有骨髓瘤(例如MM)。該骨髓瘤(例如MM)可能處於早期階段或處於晚期階段。在一些實施例中，該個體患有蕈狀肉芽腫。該蕈狀肉芽腫可能處於早期階段或處於晚期階段。在一些實施例中，該個體患有莫

克爾氏細胞癌。該莫克爾氏細胞癌可能處於早期階段或處於晚期階段。在一些實施例中，該個體患有血液學惡性病。該血液學惡性病可能處於早期階段或處於晚期階段。

【0310】在另一態樣中，本發明提供本文中所描述之抗TIGIT抗體(例如4.1D3或其變異體，例如4.1D3.Q1E)用於製造或製備用以治療免疫相關疾病或延遲其進展之藥劑的用途。在一些實施例中，該免疫相關疾病與T細胞功能障礙病症相關。在一些實施例中，該免疫相關疾病為病毒感染。在某些實施例中，該病毒感染為慢性病毒感染。在一些實施例中，該T細胞功能障礙病症之特徵在於對抗原刺激之反應性降低。在一些實施例中，該T細胞功能障礙病症之特徵在於T細胞無反應性或分泌細胞因子、增殖或執行細胞溶解活性之能力有所降低。在一些實施例中，該T細胞功能障礙病症之特徵在於T細胞耗竭。在一些實施例中，該等T細胞為CD4+及CD8+ T細胞。在一些實施例中，該T細胞功能障礙病症包括原因不明性急性感染、慢性感染及腫瘤免疫。

【0311】在另一態樣中，提供本文中所描述之抗TIGIT抗體(例如4.1D3或其變異體，例如4.1D3.Q1E)用於製造用以在有需要之個體中增加、增強或刺激免疫反應或功能之藥劑的用途。在一些實施例中，藉由在該個體中活化效應細胞(例如T細胞，例如CD8+及/或CD4+ T細胞)、擴增(增加)效應細胞群體及/或殺死靶細胞(例如靶腫瘤細胞)來增加、增強及/或刺激免疫反應或功能。在一些實施例中，相對於投與該組合之前，該個體中之CD4及/或CD8 T細胞具有增加或增強之促發、活化、增殖、細胞因子釋放及/或細胞溶解活性。在一些實施例中，相對於投與該組合之前，CD4及/或CD8 T細胞之數目有所升高。在一些實施例中，相對於投

與該組合之前，活化之CD4及/或CD8 T細胞之數目有所升高。在一些實施例中，活化之CD4及/或CD8 T細胞之特徵在於產生 γ -IFN⁺之CD4及/或CD8 T細胞及/或相對於投與該組合之前有所增強之細胞溶解活性。在一些實施例中，CD4及/或CD8 T細胞展現選自由IFN- γ 、TNF- α 及介白素組成之群的細胞因子的增加釋放。在本發明方法之一些實施例中，CD4及/或CD8 T細胞為效應記憶T細胞。在一些實施例中，CD4及/或CD8效應記憶T細胞之特徵在於產生 γ -IFN⁺之CD4及/或CD8 T細胞及/或增強之細胞溶解活性。在一些實施例中，CD4及/或CD8效應記憶T細胞之特徵在於具有CD44^高 CD62L^低之表現。在一些實施例中，癌症具有升高之T細胞浸潤水準。

【0312】在以上態樣中之任一者中，該藥劑可經調配而與不同的TIGIT拮抗劑、PD-1軸結合拮抗劑、OX40結合促效劑、可減少或抑制一或多種額外免疫共抑制受體之藥劑及/或諸如化學治療劑之額外治療劑組合使用，如本文中所詳細描述。

【0313】在另一態樣中，本發明提供一種在個體中治療癌症或延遲其進展之方法，該方法包括向該個體投與有效量之本文中所描述之抗TIGIT抗體(例如4.1D3或其變異體，例如4.1D3.Q1E)，從而在該個體中治療該癌症或延遲其進展。在某些實施例中，該癌症選自由以下各項組成之群：非小細胞肺癌、小細胞肺癌、腎細胞癌、結腸直腸癌、卵巢癌、乳癌、胰臟癌、胃癌、膀胱癌、食道癌、間皮瘤、黑色素瘤、頭頸癌、甲狀腺癌、肉瘤、前列腺癌、神經膠母細胞瘤、子宮頸癌、胸腺癌、白血病、淋巴瘤、骨髓瘤、蕈狀肉芽腫、莫克爾氏細胞癌及血液學惡性病。因而，可治療多種癌症，或可延遲其進展。在一些實施例中，該個體可能患有乳癌

(例如三陰性乳癌)。在其他實施例中，該個體可能患有胰臟癌(例如胰管腺癌(PDAC))。在一些實施例中，該個體患有非小細胞肺癌。該非小細胞肺癌可能處於早期階段或處於晚期階段。在一些實施例中，該個體患有小細胞肺癌。該小細胞肺癌可能處於早期階段或處於晚期階段。在一些實施例中，該個體患有腎細胞癌。該腎細胞癌可能處於早期階段或處於晚期階段。在一些實施例中，該個體患有結腸直腸癌。該結腸直腸癌可能處於早期階段或處於晚期階段。在一些實施例中，該個體患有卵巢癌。該卵巢癌可能處於早期階段或處於晚期階段。在一些實施例中，該個體患有乳癌。該乳癌可能處於早期階段或處於晚期階段。在一些實施例中，該個體患有胰臟癌。該胰臟癌可能處於早期階段或處於晚期階段。在一些實施例中，該個體患有胃癌。該胃癌可能處於早期階段或處於晚期階段。在一些實施例中，該個體患有膀胱癌。該膀胱癌可能處於早期階段或處於晚期階段。在一些實施例中，該個體患有食道癌。該食道癌可能處於早期階段或處於晚期階段。在一些實施例中，該個體患有間皮瘤。該間皮瘤可能處於早期階段或處於晚期階段。在一些實施例中，該個體患有黑色素瘤。該黑色素瘤可能處於早期階段或處於晚期階段。在一些實施例中，該個體患有頭頸癌。該頭頸癌可能處於早期階段或處於晚期階段。在一些實施例中，該個體患有甲狀腺癌。該甲狀腺癌可能處於早期階段或處於晚期階段。在一些實施例中，該個體患有肉瘤。該肉瘤可能處於早期階段或處於晚期階段。在一些實施例中，該個體患有前列腺癌。該前列腺癌可能處於早期階段或處於晚期階段。在一些實施例中，該個體患有神經膠母細胞瘤。該神經膠母細胞瘤可能處於早期階段或處於晚期階段。在一些實施例中，該個體患有子宮頸癌。該子宮頸癌可能處於早期階段或處於晚期階段。在一些實施

例中，該個體患有胸腺癌。該胸腺癌可能處於早期階段或處於晚期階段。在一些實施例中，該個體患有白血病。該白血病可能處於早期階段或處於晚期階段。在一些實施例中，該個體患有淋巴瘤。該淋巴瘤可能處於早期階段或處於晚期階段。在一些實施例中，該個體患有骨髓瘤(例如MM)。該骨髓瘤(例如MM)可能處於早期階段或處於晚期階段。在一些實施例中，該個體患有蕈狀肉芽腫。該蕈狀肉芽腫可能處於早期階段或處於晚期階段。在一些實施例中，該個體患有莫克爾氏細胞癌。該莫克爾氏細胞癌可能處於早期階段或處於晚期階段。在一些實施例中，該個體患有血液學惡性病。該血液學惡性病可能處於早期階段或處於晚期階段。

【0314】 在另一態樣中，本發明提供一種在個體中治療免疫相關疾病或延遲其進展之方法，該方法包括向該個體投與有效量之本文中所描述之抗TIGIT抗體(例如4.1D3或其變異體，例如4.1D3.Q1E)，從而在該個體中治療該免疫相關疾病或延遲其進展。在一些實施例中，該免疫相關疾病與T細胞功能障礙病症相關。在一些實施例中，該免疫相關疾病為病毒感染。在某些實施例中，該病毒感染為慢性病毒感染。在一些實施例中，該T細胞功能障礙病症之特徵在於對抗原刺激之反應性降低。在一些實施例中，該T細胞功能障礙病症之特徵在於T細胞無反應性或分泌細胞因子、增殖或執行細胞溶解活性之能力有所降低。在一些實施例中，該T細胞功能障礙病症之特徵在於T細胞耗竭。在一些實施例中，該等T細胞為CD4+及CD8+ T細胞。在一些實施例中，該T細胞功能障礙病症包括原因不明性急性感染、慢性感染及腫瘤免疫。

【0315】 在另一態樣中，本發明提供一種在個體中增加、增強或刺激免疫反應或功能之方法，該方法包括向該個體投與有效量之本文中所描述

之抗TIGIT抗體(例如4.1D3或其變異體，例如4.1D3.Q1E)，從而在該個體中增加、增強或刺激免疫反應或功能。在一些實施例中，藉由在該個體中活化效應細胞(例如T細胞，例如CD8⁺及/或CD4⁺ T細胞)、擴增(增加)效應細胞群體及/或殺死靶細胞(例如靶腫瘤細胞)來增加、增強及/或刺激免疫反應或功能。在本發明方法之一些實施例中，相對於投與該組合之前，該個體中之CD4及/或CD8 T細胞具有增加或增強之促發、活化、增殖、細胞因子釋放及/或細胞溶解活性。在本發明方法之一些實施例中，相對於投與該組合之前，CD4及/或CD8 T細胞之數目有所升高。在本發明方法之一些實施例中，相對於投與該組合之前，活化之CD4及/或CD8 T細胞之數目有所升高。在本發明方法之一些實施例中，活化之CD4及/或CD8 T細胞之特徵在於產生 γ -IFN⁺之CD4及/或CD8 T細胞及/或相對於投與該組合之前有所增強之細胞溶解活性。在本發明方法之一些實施例中，CD4及/或CD8 T細胞展現選自由IFN- γ 、TNF- α 及介白素組成之群的細胞因子的增加釋放。在本發明方法之一些實施例中，CD4及/或CD8 T細胞為效應記憶T細胞。在本發明方法之一些實施例中，CD4及/或CD8效應記憶T細胞之特徵在於產生 γ -IFN⁺之CD4及/或CD8 T細胞及/或增強之細胞溶解活性。在本發明方法之一些實施例中，CD4及/或CD8效應記憶T細胞之特徵在於具有CD44^高 CD62L^低之表現。在本發明方法之一些實施例中，癌症具有升高之T細胞浸潤水準。

【0316】在以上態樣中之任一者中，抗TIGIT抗體可用於與不同的TIGIT拮抗劑、PD-1軸結合拮抗劑、OX40結合促效劑、可減少或抑制一或多種額外免疫共抑制受體之藥劑及/或諸如化學治療劑之額外治療劑組合投與，如本文中所詳細描述。

【0317】 在一些實施例中，該不同的(第二) TIGIT拮抗劑可為TIGIT表現及/或活性之拮抗劑，諸如小分子抑制劑、抑制抗體或其抗原結合片段、適體、抑制核酸及抑制多肽。在一些實施例中，該TIGIT拮抗劑為不同的抗TIGIT抗體或其抗原結合片段(例如，結合TIGIT上之與所使用之本發明抗TIGIT抗體所識別之抗原決定基不重疊或僅部分重疊的不同抗原決定基的抗TIGIT抗體或其抗原結合片段)。在一些實施例中，該TIGIT拮抗劑為選自反義多核苷酸、干擾RNA、催化RNA及RNA-DNA嵌合體之抑制核酸。

【0318】 在一些實施例中，TIGIT拮抗劑可為可調節CD226表現及/或活性之藥劑。舉例而言，該調節CD226表現及/或活性之藥劑能夠增加及/或刺激CD226表現及/或活性；增加及/或刺激CD226與PVR、PVRL2及/或PVRL3之相互作用；以及增加及/或刺激由CD226與PVR、PVRL2及/或PVRL3結合所介導之細胞內信號傳導。如本文中所使用，能夠增加及/或刺激CD226表現及/或活性之藥劑包括但不限於增加及/或刺激CD226表現及/或活性之藥劑。如本文中所使用，能夠增加及/或刺激CD226與PVR、PVRL2及/或PVRL3之相互作用的藥劑包括但不限於增加及/或刺激CD226與PVR、PVRL2及/或PVRL3之相互作用的藥劑。如本文中所使用，能夠增加及/或刺激由CD226與PVR、PVRL2及/或PVRL3結合所介導之細胞內信號傳導的藥劑包括但不限於增加及/或刺激由CD226與PVR、PVRL2及/或PVRL3結合所介導之細胞內信號傳導的藥劑。

【0319】 在一些實施例中，該調節CD226表現及/或活性之藥劑係選自抑制及/或阻斷CD226與TIGIT之相互作用的藥劑、PVR表現及/或活性之拮抗劑、抑制及/或阻斷TIGIT與PVR之相互作用的藥劑、抑制及/或阻

斷TIGIT與PVRL2之相互作用的藥劑、抑制及/或阻斷TIGIT與PVRL3之相互作用的藥劑、抑制及/或阻斷由TIGIT與PVR結合所介導之細胞內信號傳導的藥劑、抑制及/或阻斷由TIGIT與PVRL2結合所介導之細胞內信號傳導的藥劑、抑制及/或阻斷由TIGIT與PVRL3結合所介導之細胞內信號傳導的藥劑及其組合。

【0320】 在一些實施例中，該抑制及/或阻斷CD226與TIGIT之相互作用的藥劑為小分子抑制劑、抑制抗體或其抗原結合片段、適體、抑制核酸及抑制多肽。在一些實施例中，該抑制及/或阻斷CD226與TIGIT之相互作用的藥劑為抗TIGIT抗體或其抗原結合片段(例如，結合TIGIT上之與所使用之本發明抗TIGIT抗體所識別之抗原決定基不重疊或僅部分重疊的不同的抗原決定基的抗TIGIT抗體或其抗原結合片段)。在一些實施例中，該抑制及/或阻斷CD226與TIGIT之相互作用的藥劑為選自反義多核苷酸、干擾RNA、催化RNA及RNA-DNA嵌合體的抑制核酸。

【0321】 在一些實施例中，該PVR表現及/或活性之拮抗劑為小分子抑制劑、抑制抗體或其抗原結合片段、適體、抑制核酸及抑制多肽。在一些實施例中，該PVR表現及/或活性之拮抗劑選自小分子抑制劑、抑制抗體或其抗原結合片段、適體、抑制核酸及抑制多肽。

【0322】 在一些實施例中，該抑制及/或阻斷TIGIT與PVR之相互作用的藥劑為小分子抑制劑、抑制抗體或其抗原結合片段、適體、抑制核酸及抑制多肽。在一些實施例中，該抑制及/或阻斷TIGIT與PVR之相互作用的藥劑選自小分子抑制劑、抑制抗體或其抗原結合片段、適體、抑制核酸及抑制多肽。在一些實施例中，該抑制及/或阻斷TIGIT與PVRL2之相互作用的藥劑選自小分子抑制劑、抑制抗體或其抗原結合片段、適體、抑制核

酸及抑制多肽。在一些實施例中，該抑制及/或阻斷TIGIT與PVRL3之相互作用的藥劑選自小分子抑制劑、抑制抗體或其抗原結合片段、適體、抑制核酸及抑制多肽。

【0323】 在一些實施例中，該抑制及/或阻斷由TIGIT與PVR結合所介導之細胞內信號傳導的藥劑為小分子抑制劑、抑制抗體或其抗原結合片段、適體、抑制核酸及抑制多肽。在一些實施例中，該抑制及/或阻斷由TIGIT與PVR結合所介導之細胞內信號傳導的藥劑選自小分子抑制劑、抑制抗體或其抗原結合片段、適體、抑制核酸及抑制多肽。在一些實施例中，該抑制及/或阻斷由TIGIT與PVRL2結合所介導之細胞內信號傳導的藥劑選自小分子抑制劑、抑制抗體或其抗原結合片段、適體、抑制核酸及抑制多肽。在一些實施例中，該抑制及/或阻斷由TIGIT與PVRL3結合所介導之細胞內信號傳導的藥劑選自小分子抑制劑、抑制抗體或其抗原結合片段、適體、抑制核酸及抑制多肽。

【0324】 可與本發明之抗TIGIT抗體組合使用之其他TIGIT拮抗劑包括WO 2009/126688中所描述之抗TIGIT抗體及含有此種抗體之組成物，該案以全文引用之方式併入本文中。

【0325】 在一些情況下，本文中所提供之方法包括在本發明之抗TIGIT抗體(及視情況選用之一或多種額外藥劑，諸如第二不同的TIGIT拮抗劑、OX40結合促效劑、化學治療劑等)之前、之後或同時投與有效量之PD-1軸結合拮抗劑。該PD-1軸結合拮抗劑可選自由以下各項組成之群：PD-1結合拮抗劑、PD-L1結合拮抗劑及PD-L2結合拮抗劑。

【0326】 在以上態樣之一些實施例中，該PD-1軸結合拮抗劑為PD-1結合拮抗劑。在一些實施例中，該PD-1結合拮抗劑抑制PD-1與其配位體

結合搭配物之結合。在一些實施例中，該PD-1結合拮抗劑抑制PD-1與PD-L1之結合。在一些實施例中，該PD-1結合拮抗劑抑制PD-1與PD-L2之結合。在一些實施例中，該PD-1結合拮抗劑抑制PD-1與PD-L1及PD-L2兩者之結合。在一些實施例中，該PD-1結合拮抗劑為抗體。在一些實施例中，該PD-1結合拮抗劑係選自由以下各項組成之群：MDX 1106 (尼魯單抗)、MK-3475 (噴羅珠單抗)、CT-011 (皮地珠單抗)、MEDI-0680 (AMP-514)、PDR001、REGN2810及BGB-108。

【0327】在以上態樣之其他實施例中，該PD-1軸結合拮抗劑為PD-L1結合拮抗劑。在一些實施例中，該PD-L1結合拮抗劑抑制PD-L1與PD-1之結合。在一些實施例中，該PD-L1結合拮抗劑抑制PD-L1與B7-1之結合。在一些實施例中，該PD-L1結合拮抗劑抑制PD-L1與PD-1及B7-1兩者之結合。在一些實施例中，該PD-L1結合拮抗劑為抗體。在一些實施例中，該抗體係選自由以下各項組成之群：MPDL3280A (阿替珠單抗)、YW243.55.S70、MDX-1105、MEDI4736 (度伐魯單抗)及MSB0010718C (阿維魯單抗)。

【0328】在以上態樣之其他實施例中，該PD-1軸結合拮抗劑為PD-L2結合拮抗劑。在一些實施例中，該PD-L2結合拮抗劑為抗體。在一些實施例中，該PD-L2結合拮抗劑為免疫黏著素。

【0329】作為一般命題，可投與人類之PD-1軸結合拮抗劑(例如抗PD-L1抗體)之治療有效量將在約0.01至約50 mg/kg患者體重之範圍內，無論是藉由一次或是多次投與。在一些實施例中，舉例而言，以例如每日投與約0.01至約45 mg/kg、約0.01至約40 mg/kg、約0.01至約35 mg/kg、約0.01至約30 mg/kg、約0.01至約25 mg/kg、約0.01至約20 mg/kg、約

0.01至約15 mg/kg、約0.01至約10 mg/kg、約0.01至約5 mg/kg或約0.01至約1 mg/kg之劑量來投與該拮抗劑(例如抗PD-L1抗體)。在一些實施例中，以15 mg/kg投與該拮抗劑(例如抗PD-L1抗體)。然而，其他劑量方案可能適用。在一個實施例中，以約100 mg、約200 mg、約300 mg、約400 mg、約500 mg、約600 mg、約700 mg、約800 mg、約900 mg、約1000 mg、約1100 mg、約1200 mg、約1300 mg、約1400 mg或約1500 mg之劑量向人類投與PD-1軸結合拮抗劑(例如抗PD-L1抗體)。在一些實施例中，每兩週以約800 mg至約850 mg之劑量投與PD-1軸結合拮抗劑(例如抗PD-L1抗體)。在一些實施例中，每兩週以約840 mg之劑量投與PD-1軸結合拮抗劑(例如抗PD-L1抗體)。該劑量可作為單次劑量或作為多次劑量(例如2或3次劑量)投與，諸如輸注。與單一療法相比，組合療法中所投與之抗體之劑量可能有所減少。在一些實施例中，舉例而言，在個體中治療局部晚期或轉移性乳癌或延遲其進展之方法包括有包括諸多治療循環之投配方案，其中在各循環之第1天及第15天以約840 mg之劑量向該個體投與人類PD-1軸結合拮抗劑(例如抗PD-L1抗體)，其中各循環為28天(亦即，每28天重複各循環)。可藉由習知技術容易地監測此療法之進展。

【0330】 在一些實施例中，該OX40結合促效劑包括例如OX40促效抗體(例如抗人類OX40促效抗體)、OX40L促效片段、OX40寡聚受體及OX40免疫黏著素。

【0331】 在一些實施例中，該OX40促效抗體使表現人類OX40之細胞(例如，CD4+效應T細胞、CD8+ T細胞及/或Treg細胞)耗竭，舉例而言，藉由ADCC及/或吞噬作用。在一些實施例中，該OX40促效抗體以小於或等於約1 nM (例如小於或等於約0.5 nM，例如小於或等於約0.45 nM，例

如小於或等於約0.4 nM，例如小於或等於約0.3 nM)之親和力結合人類OX40。在一些實施例中，使用放射性免疫分析法來測定OX40促效抗體之結合親和力。

【0332】 在一些實施例中，該OX40促效抗體結合人類OX40及獼猴OX40。在其他實施例中，使用FACS分析法來測定與人類OX40及獼猴OX40之結合。在一些實施例中，與人類OX40之結合具有小於或等於約1 µg/ml (例如小於或等於約0.7 µg/ml，例如小於或等於約0.5 µg/ml，例如小於或等於約0.4 µg/ml，例如小於或等於約0.3 µg/ml，例如小於或等於約0.2 µg/ml，例如小於或等於約0.1 µg/ml)之EC50。在一些實施例中，與獼猴OX40之結合具有小於或等於3 µg/ml (例如小於或等於約2 µg/ml，例如小於或等於約1.7 µg/ml，例如小於或等於約1.5 µg/ml，例如小於或等於約1.4 µg/ml，例如小於或等於約1.3 µg/ml，例如小於或等於約1.2 µg/ml，例如小於或等於約1.1 µg/ml，例如小於或等於約1.0 µg/ml)之EC50。

【0333】 在一些實施例中，與用該OX40促效抗體進行治療之前的增殖及/或細胞因子產生相比，該OX40促效抗體增加CD4+效應T細胞增殖及/或增加該CD4+效應T細胞之細胞因子產生。在一些實施例中，該細胞因子為IFN-γ。

【0334】 在一些實施例中，該OX40促效抗體增加記憶T細胞增殖及/或增加該記憶細胞之細胞因子產生。在一些實施例中，該細胞因子為IFN-γ。

【0335】 在一些實施例中，該OX40促效抗體抑制對效應T細胞功能之Treg阻遏。在一些實施例中，效應T細胞功能為效應T細胞增殖及/或細胞

因子產生。在一些實施例中，該效應T細胞為CD4+效應T細胞。

【0336】 在一些實施例中，該OX40促效抗體增加表現OX40之靶細胞中的OX40信號轉導。在一些實施例中，藉由監測NFkB下游信號傳導來偵測OX40信號轉導。

【0337】 在一些實施例中，該OX40促效抗體在40℃下處理之後穩定一至四週，例如一週、兩週、三週或四週。在一些實施例中，該OX40促效抗體在40℃下處理之後穩定兩週。

【0338】 在一些實施例中，該OX40促效抗體包含有包含可消除與人類效應細胞之結合的突變的變異IgG1 Fc多肽且相對於包含天然序列IgG1 Fc部分之OX40促效抗體具有降低之活性。在一些實施例中，該OX40促效抗體包含有包含DANA突變之變異Fc部分。

【0339】 在一些實施例中，需要抗體交聯來實現抗人類OX40拮抗抗體功能。

【0340】 在一些實施例中，該OX40促效抗體包含(a) VH結構域，其包含(i) HVR-H1，其包含SEQ ID NO: 278、279或280之胺基酸序列，(ii) HVR-H2，其包含SEQ ID NO: 281、282、283、284、285或286之胺基酸序列，及(iii) HVR-H3，其包含選自SEQ ID NO: 287、288或289之胺基酸序列；及(b) VL結構域，其包含(i) HVR-L1，其包含SEQ ID NO: 290之胺基酸序列，(ii) HVR-L2，其包含SEQ ID NO: 291之胺基酸序列，及(iii) HVR-L3，其包含SEQ ID NO: 292、293、294、295、296、297、298或299之胺基酸序列。舉例而言，在一些實施例中，該OX40促效抗體包含(a) HVR-H1，其包含SEQ ID NO: 278之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含SEQ ID NO: 281之胺基酸序列；(c) HVR-H3，其包含

SEQ ID NO: 287之胺基酸序列；(d) HVR-L1，其包含SEQ ID NO: 290之胺基酸序列；(e) HVR-L2，其包含SEQ ID NO: 291之胺基酸序列；及(f) HVR-L3，其包含選自SEQ ID NO: 292之胺基酸序列。在一些實施例中，該OX40促效抗體包含(a) HVR-H1，其包含SEQ ID NO: 278之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含SEQ ID NO: 281之胺基酸序列；(c) HVR-H3，其包含SEQ ID NO: 287之胺基酸序列；(d) HVR-L1，其包含SEQ ID NO: 290之胺基酸序列；(e) HVR-L2，其包含SEQ ID NO: 291之胺基酸序列；及(f) HVR-L3，其包含選自SEQ ID NO: 297之胺基酸序列。在一些實施例中，該OX40促效抗體包含(a) HVR-H1，其包含SEQ ID NO: 278之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含SEQ ID NO: 281之胺基酸序列；(c) HVR-H3，其包含SEQ ID NO: 287之胺基酸序列；(d) HVR-L1，其包含SEQ ID NO: 290之胺基酸序列；(e) HVR-L2，其包含SEQ ID NO: 291之胺基酸序列；及(f) HVR-L3，其包含選自SEQ ID NO: 298之胺基酸序列。

【0341】在其他實施例中，該OX40促效抗體包含與SEQ ID NO: 300-325中之任一者的胺基酸序列具有至少90%序列一致性的VH序列。舉例而言，該OX40促效抗體包含與SEQ ID NO: 300之胺基酸序列具有至少90%序列一致性的VH序列(例如，其中SEQ ID NO: 300中有總計1至10個胺基酸經取代、插入及/或缺失)。因而，在一些實施例中，該OX40促效抗體包含有包含一、二或三個選自以下之HVR的VH：(a) HVR-H1，其包含SEQ ID NO: 278之胺基酸序列，(b) HVR-H2，其包含SEQ ID NO: 281之胺基酸序列，及(c) HVR-H3，其包含SEQ ID NO: 287之胺基酸序列。

【0342】 在其他實施例中，該OX40促效抗體包含與SEQ ID NO: 326-351中之任一者的胺基酸序列具有至少90%序列一致性的VL序列。舉例而言，該OX40促效抗體包含與SEQ ID NO: 326之胺基酸序列具有至少90%序列一致性的VL (例如，其中SEQ ID NO: 326中有總計1至10個胺基酸經取代、插入及/或缺失)。因而，在一些實施例中，該OX40促效抗體包含有包含一、二或三個選自以下之HVR的VL：(a) HVR-L1，其包含SEQ ID NO: 290之胺基酸序列；(b) HVR-L2，其包含SEQ ID NO: 291之胺基酸序列；及(c) HVR-L3，其包含SEQ ID NO: 292之胺基酸序列。

【0343】 在一些實施例中，該OX40促效抗體包含(a) SEQ ID NO: 300之VH序列；(b) SEQ ID NO: 326之VL序列；或(c) 如(a)中之VH序列及如(b)中之VL序列。

【0344】 在一些實施例中，該OX40促效抗體包含(a) SEQ ID NO: 319之VH序列；(b) SEQ ID NO: 345之VL序列；或(c) 如(a)中之VH序列及如(b)中之VL序列。

【0345】 在一些實施例中，該OX40促效抗體包含(a) SEQ ID NO: 320之VH序列；(b) SEQ ID NO: 346之VL序列；或(c) 如(a)中之VH序列及如(b)中之VL序列。

【0346】 亦明確涵蓋OX40促效抗體，諸如具有與美國專利第7,550,140號以及國際公開案第WO 2014/148895號及第WO 2013/038191號中所揭示之抗OX40抗體相同或實質上相同之HVR序列及/或VH及VL序列的抗體，各案以全文引用之方式併入本文中。

【0347】 在一些實施例中，該OX40促效抗體為L106 BD (Pharmingen，產品編號340420)。在一些實施例中，該抗體包含抗體

L106 (BD Pharmingen，產品編號340420)之至少一、二、三、四、五或六個高變區(HVR)序列。在一些實施例中，該抗體包含抗體L106 (BD Pharmingen，產品編號340420)之重鏈可變區序列及/或輕鏈可變區序列。

【0348】 在一些實施例中，該OX40促效抗體為ACT35 (Santa Cruz Biotechnology，目錄號20073)。在一些實施例中，該抗體包含抗體ACT35 (Santa Cruz Biotechnology，目錄號20073)之至少一、二、三、四、五或六個高變區(HVR)序列。在一些實施例中，該抗體包含抗體ACT35 (Santa Cruz Biotechnology，目錄號20073)之重鏈可變區序列及/或輕鏈可變區序列。

【0349】 在一些實施例中，該OX40促效抗體為MEDI6469。在一些實施例中，該抗體包含抗體MEDI6469之至少一、二、三、四、五或六個高變區(HVR)序列。在一些實施例中，該抗體包含抗體MEDI6469之重鏈可變區序列及/或輕鏈可變區序列。

【0350】 在一些實施例中，該OX40促效抗體為MEDI0562。在一些實施例中，該抗體包含抗體MEDI0562之至少一、二、三、四、五或六個高變區(HVR)序列。在一些實施例中，該抗體包含抗體MEDI0562之重鏈可變區序列及/或輕鏈可變區序列。

【0351】 在一些實施例中，該OX40促效抗體為與以上所闡述之OX40促效抗體中之任一種結合相同抗原決定基的促效抗體。

【0352】 在以上實施例中之任一者中，該OX40促效抗體可為全長抗體(例如IgG1抗體)或抗體片段。

【0353】 適用於本文中所描述之方法的OX40促效劑決不意欲受限於抗體。涵蓋非抗體OX40促效劑且其在此項技術中為熟知的。

【0354】如以上所描述，OX40L (亦稱為CD134L)充當OX40之配位體。因而，呈現部分或整個OX40L之促效劑可充當OX40促效劑。在一些實施例中，OX40促效劑可包括OX40L之一或多個細胞外域。OX40L之細胞外域之實例可包括OX40結合域。在一些實施例中，OX40促效劑可為包括OX40L之一或多個細胞外域但缺乏該蛋白質之其他不可溶結構域(例如跨膜域)的OX40L可溶形式。在一些實施例中，OX40促效劑為包括OX40L之一或多個能夠結合OX40L之細胞外域的可溶蛋白質。在一些實施例中，OX40促效劑可與另一蛋白質結構域連接，例如，以增加其有效性、半衰期或其他所要特徵。在一些實施例中，OX40促效劑可包括與免疫球蛋白Fc域連接之一或多個OX40L細胞外域。

【0355】在一些實施例中，OX40促效劑可為寡聚或多聚分子。舉例而言，OX40促效劑可含有一或多個允許蛋白質寡聚之結構域(例如，白胺酸拉鏈域)。在一些實施例中，OX40促效劑可包括與一或多個白胺酸拉鏈域連接之一或多個OX40L細胞外域。

【0356】在一些實施例中，OX40促效劑可為歐洲專利第EP0672141 B1號中所描述之OX40促效劑中之任一種。

【0357】在一些實施例中，OX40促效劑可為三聚OX40L融合蛋白質。舉例而言，OX40促效劑可包括一或多個與免疫球蛋白Fc域連接之OX40L細胞外域及三聚域(包括但不限於異白胺酸拉鏈域)。

【0358】在一些實施例中，OX40促效劑可為國際公開案第WO2006/121810號中所描述之OX40促效劑中之任一種，諸如OX40免疫黏著素。在一些實施例中，該OX40免疫黏著素可為三聚OX40-Fc蛋白。在一些實施例中，該OX40促效抗體為MEDI6383。

【0359】 以上所指出之此種組合療法涵蓋組合投與，由此，將該抗TIGIT抗體及該一或多種藥劑(例如PD-1軸結合拮抗劑、OX40結合促效劑、減少或抑制一或多種額外免疫共抑制受體之藥劑及/或額外治療劑)包括在相同或個別調配物中；及分別投與，由此，投與本發明之抗TIGIT抗體可在投與該一或多種藥劑(例如PD-1軸結合拮抗劑、OX40結合促效劑、減少或抑制一或多種額外免疫共抑制受體之藥劑及/或額外治療劑)之前、同時及/或之後發生。在一個實施例中，投與該抗TIGIT抗體及投與一或多種藥劑彼此在約一個月內或約一、二或三週內或約一、二、三、四、五或六天內發生。本發明之抗TIGIT抗體(例如4.1D3或其變異體，例如4.1D3.Q1E)亦可與放射療法組合使用。

【0360】 本發明之抗TIGIT抗體(及/或任何額外治療劑)可藉由任何適合之手段投與，包括非經腸、肺內及鼻內，以及需要用於局部治療時之經病變內投與。非經腸輸注包括肌肉內、靜脈內、動脈內、腹膜內或皮下投與。在一些實施例中，藉由皮下投與來投與該抗體。在一些實施例中，與藉由靜脈內注射投與之相同抗TIGIT抗體相比，藉由皮下注射投與之抗TIGIT抗體在患者中展現較小毒性反應。投配可藉由任何適合之途徑來進行，例如藉由注射，諸如靜脈內或皮下注射，部分視投與是短暫的或是長期的而定。本文中涵蓋多種投配時程，包括但不限於單次或在不同的時間點多次投與、團注投與及脈衝式輸注。

【0361】 將以符合良好醫學實務之方式來調配、投配及投與本發明之抗TIGIT抗體。此情形下之考慮因素包括所治療之特定病症、所治療之特定哺乳動物、個別患者之臨床病狀、病症之原因、藥劑之遞送部位、投與方法、投與時程及醫學從業者已知的其他因素。不必但視情況將該抗體與

一或多種當前用於預防或治療所論述之病症的藥劑一起調配。此種其他藥劑之有效量視調配物中所存在之抗體之量、病症或治療類型及以上所論述之其他因素而定。此等一般以與本文中所描述相同之劑量及投與途徑，或本文中所描述之劑量之約1%至99%，或以任何劑量且藉由憑經驗/臨床上確定適當之任何途徑加以使用。

【0362】為了預防或治療疾病，本發明之抗TIGIT抗體(例如4.1D3或其變異體，例如4.1D3.Q1E)當單獨或與一或多種其他額外藥劑(例如PD-1軸結合拮抗劑、OX40結合促效劑、減少或抑制一或多種額外免疫共抑制受體及/或額外治療劑)組合使用時之適當劑量將視所治療之疾病類型、所使用之抗體類型、疾病之嚴重程度及病程、抗體是出於預防目的或是出於治療目的投與、先前療法、患者之臨床史及對抗體之反應以及主治醫師之判斷而定。將該抗體一次性或在一系列治療中適當地投與患者。

【0363】作為一般命題，投與人類之抗TIGIT抗體之治療有效量將在約0.01至約100 mg/kg患者體重之範圍內，無論是藉由一次或是多次投與。在一些實施例中，所使用之抗體為例如每日投與約0.01至約45 mg/kg、約0.01至約40 mg/kg、約0.01至約35 mg/kg、約0.01至約30 mg/kg、約0.01至約25 mg/kg、約0.01至約20 mg/kg、約0.01至約15 mg/kg、約0.01至約10 mg/kg、約0.01至約5 mg/kg或約0.01至約1 mg/kg。在一個實施例中，在21天循環之第1天以約100 mg、約200 mg、約300 mg、約400 mg、約500 mg、約600 mg、約700 mg、約800 mg、約900 mg、約1000 mg、約1100 mg、約1200 mg、約1300 mg或約1400 mg之劑量向人類投與本文中所描述之抗TIGIT抗體。該劑量可作為單次劑量或作為多次劑量(例如2或3次劑量)投與，諸如輸注。對於在若干天或更

久時間內重複投與，視病狀而定，該治療一般將持續直至發生對疾病症狀之所要抑制。抗體之一個例示性劑量將在約0.05 mg/kg至約10 mg/kg之範圍內。因而，可向該患者投與約0.5 mg/kg、2.0 mg/kg、4.0 mg/kg或10 mg/kg之一或多個劑量(或其任何組合)。此種劑量可間歇性地投與，例如，每週或每三週(例如，使得該患者接收約二至約二十或例如約六次劑量之抗TIGIT抗體)。可投與初始較高負載劑量，繼之以一或多個較低劑量。可藉由習知技術及分析法容易地監測此療法之進展。

【0364】 在一些實施例中，該等方法可進一步包括額外療法。該額外療法可為放射療法、手術、化學療法、基因療法、DNA療法、病毒療法、RNA療法、免疫療法、骨髓移植、奈米療法、單株抗體療法或上述各項之組合。該額外療法可呈輔助或新輔助療法之形式。在一些實施例中，該額外療法為投與小分子酶抑制劑或抗轉移劑。在一些實施例中，該額外療法為投與副作用限制劑(例如，意欲減輕治療副作用之發生率及/或嚴重程度的藥劑，諸如抗噁心劑等)。在一些實施例中，該額外療法為放射療法。在一些實施例中，該額外療法為手術。在一些實施例中，該額外療法為放射療法與手術之組合。在一些實施例中，該額外療法為 γ 照射。在一些實施例中，該額外療法可為分開投與以上所描述之治療劑中的一或多種。

IX. 製品

【0365】 在本發明之另一態樣中，提供含有適用於治療、預防及/或診斷以上所描述之病症的材料的製品或套組。該製品包括容器及處於該容器上或隨其附帶之標籤或包裝插頁。適合之容器包括例如瓶、小瓶、注射器、IV溶液袋等。該等容器可由多種材料形成，諸如玻璃或塑膠。該容器

容納有單獨或與可有效治療、預防及/或診斷病狀之另一組成物組合之組成物，且可具有無菌進入口(例如，該容器可為靜脈內溶液袋或具有可由皮下注射針刺穿之瓶塞的小瓶)。該組成物中之至少一種活性劑為本發明之抗TIGIT抗體。該標籤或包裝插頁指示該組成物用於治療所選病狀。此外，該製品可包括(a)其中含有組成物之第一容器，其中該組成物包含本發明之抗體；及(b)其中含有組成物之第二容器，其中該組成物包含另一細胞毒性劑或其他治療劑。本發明之此實施例中之製品可進一步包括指示該等組成物可用於治療特定病狀之包裝插頁。替代地，或另外，該製品可進一步包括第二(或第三)容器，該容器包含醫藥學上可接受之緩衝劑，諸如抑菌注射用水(BWFI)、磷酸鹽緩衝生理鹽水、林格氏溶液及右旋糖溶液。其可進一步包括自商業及使用者之立場來看合乎需要之其他材料，包括其他緩衝劑、稀釋劑、過濾器、針及注射器。

【0366】 在一個實施例中，提供一種套組，其包括本發明之抗TIGIT抗體(例如4.1D3或其變異體，例如4.1D3.Q1E)及包裝插頁，該包裝插頁包括關於使用該抗TIGIT抗體在個體中治療癌症或延遲其進展或關於在個體中治療免疫相關疾病或延遲其進展的說明。在一相關實施例中，本發明提供一種套組，其包括本發明之抗TIGIT抗體(例如4.1D3或其變異體，例如4.1D3.Q1E)、PD-1軸結合拮抗劑(例如PD-1結合拮抗劑、PD-L1結合拮抗劑及PD-L2結合拮抗劑)及包裝插頁，該包裝插頁包括關於使用該抗TIGIT抗體在個體中治療癌症或延遲其進展或關於在個體中治療免疫相關疾病或延遲其進展的說明。在一相關實施例中，本發明提供一種套組，其包括本發明之抗TIGIT抗體(例如4.1D3或其變異體，例如4.1D3.Q1E)、OX40結合促效劑(例如OX40促效抗體、OX40L促效片段、OX40寡聚受體及OX40免疫黏著素)及包裝插頁，該包裝插頁包括關於使用該抗TIGIT

抗體在個體中治療癌症或延遲其進展或關於在個體中治療免疫相關疾病或延遲其進展的說明。在一相關實施例中，本發明提供一種套組，其包括本發明之抗TIGIT抗體(例如4.1D3或其變異體，例如4.1D3.Q1E)、PD-1軸結合拮抗劑(例如PD-1結合拮抗劑、PD-L1結合拮抗劑及PD-L2結合拮抗劑)、OX40結合促效劑(例如OX40促效抗體、OX40L促效片段、OX40寡聚受體及OX40免疫黏著素)及包裝插頁，該包裝插頁包括關於使用該抗TIGIT抗體在個體中治療癌症或延遲其進展或關於在個體中治療免疫相關疾病或延遲其進展的說明。在以上實施例中之任一者中，該個體可例如為人類。明確涵蓋本文中所描述之抗TIGIT抗體、OX40結合促效劑及PD-1軸結合拮抗劑中之任一者均可包括在該套組中。

【0367】在又另一實施例中，提供一種套組，其包括本發明之抗TIGIT抗體(例如4.1D3或其變異體，例如4.1D3.Q1E)及包裝插頁，該包裝插頁包括關於在個體中增加、增強或刺激免疫反應或功能之說明。在一相關實施例中，本發明提供一種套組，其包括本發明之抗TIGIT抗體(例如4.1D3或其變異體，例如4.1D3.Q1E)、PD-1軸結合拮抗劑(例如PD-1結合拮抗劑、PD-L1結合拮抗劑及PD-L2結合拮抗劑)及包裝插頁，該包裝插頁包括關於在個體中增加、增強或刺激免疫反應或功能之說明。在一相關實施例中，本發明提供一種套組，其包括本發明之抗TIGIT抗體(例如4.1D3或其變異體，例如4.1D3.Q1E)、OX40結合促效劑(例如OX40促效抗體、OX40L促效片段、OX40寡聚受體及OX40免疫黏著素)及包裝插頁，該包裝插頁包括關於使用該抗TIGIT抗體在個體中增加、增強或刺激免疫反應或功能之說明。在一相關實施例中，本發明提供一種套組，其包括本發明之抗TIGIT抗體(例如4.1D3或其變異體，例如4.1D3.Q1E)、PD-1軸結合拮抗劑(例如PD-1結合拮抗劑、PD-L1結合拮抗劑及PD-L2結合拮抗劑)、

OX40結合促效劑(例如OX40促效抗體、OX40L促效片段、OX40寡聚受體及OX40免疫黏著素)及包裝插頁，該包裝插頁包括關於使用該抗TIGIT抗體在個體中增加、增強或刺激免疫反應或功能之說明。在以上實施例中之任一者中，該個體可例如為人類。明確涵蓋本文中所描述之抗TIGIT抗體、OX40結合促效劑及PD-1軸結合拮抗劑中之任一者均可包括在該套組中。

實例

【0368】可參考以下實例進一步理解本發明，該等實例僅以說明方式提供且不意欲具有限制性。

實例1. 抗TIGIT抗體之產生

【0369】利用初步經皮下投配與完全弗氏佐劑(BD，Franklin Lakes，NJ)混合之50 µg人類TIGIT蛋白(Genentech, Inc.)及50 µg食蟹獼猴(cyno) TIGIT蛋白(Genentech, Inc.)，繼之以每兩週經皮下及腹膜內在多個部位投配稀釋於PBS中之25 µg人類TIGIT蛋白及25 µg cyno TIGIT蛋白對史一道二氏(Sprague Dawley)大鼠或OMT轉殖基因大鼠(Open Monoclonal Technology，Palo Alto，CA)進行共免疫。

【0370】在最後一次免疫之後三天收集多個淋巴結。使用負選擇，利用靶向大鼠非B細胞之經生物素標記之抗體(BD；eBioscience，San Diego，CA)及經鏈黴親和素塗佈之磁性珠粒(Miltenyi，San Diego，CA)來富集得自於此等大鼠之B細胞。經由電融合(Harvard Apparatus，Holliston，MA)使所得B細胞群體與P3X63-Ag8U.1小鼠骨髓瘤細胞(美國菌種保存中心，Rockville，MD)融合。將融合之細胞在37°C、7% CO₂下在培養基C (StemCell Technologies，Vancouver，BC，Canada)中培育隔夜，隨後再懸浮於含抗大鼠IgG-FITC (Sigma-Aldrich，St. Louis，

MO)之半固體培養基D (StemCell Technologies)中，且涂鋪至Omniwell 託盤(Thermo Fisher Scientific，Rochester，NY)中。在涂鋪之後七天，選擇螢光群落且使用Clonepix FL (Molecular Devices，Sunnyvale，CA)轉移至含有培養基E (StemCell Technologies)之96孔培養板(BD)中。在群落揀選之後七天，藉由ELISA針對人類TIGIT蛋白來篩檢上清液。用稀釋於0.05 M碳酸鈉緩衝液pH 9.6中之1 µg/ml蛋白質塗佈384孔板(Greiner Microlon，Greiner Bio-One，Monroe，NC)且在4℃下培育隔夜。接著在室溫下用100 µl含有0.5% BSA及0.5% Tween-20之PBS將諸孔阻斷一小時。洗滌之後，添加50 µl上清液及/或血清且在室溫下振盪30分鐘。為了偵測特定抗體，在含有0.5% BSA及0.5% Tween-20之PBS中將辣根過氧化物酶結合之抗大鼠IgG抗體(Bethyl Laboratories，Montgomery，TX)稀釋至最佳化濃度且在洗滌之後以50 µl/孔添加，並且在室溫下將諸板振盪30分鐘。用100 µl含有0.05% Tween-20之PBS將諸板洗滌三次。添加50 µl TMB受質(BioFX，Owings Mills，MD)且在室溫下將諸板培育五分鐘，繼而添加50 µl終止溶液(BioFX)，接著在630 nm下讀取。使人類TIGIT結合雜交瘤細胞株擴增並培養二至四天，接著藉由ELISA針對人類TIGIT、cyno TIGIT及小鼠TIGIT蛋白(Genentech, Inc.)進行篩檢。收集來自於人類及食蟹獼猴交叉反應性細胞株之上清液且藉由蛋白G (Protein G Sepharose 4 Fast Flow，GE Healthcare，Pittsburgh，PA)加以純化。篩選出約500個純系。根據篩選，由對OMT大鼠進行免疫鑑別出純系4.1D3、7.4A3及4.1A4，且由對史一道二氏大鼠進行免疫鑑別出純系1.6B2、1.10A5、1.7E7及1.15C8。

實例2. 抗TIGIT抗體之最佳化

A. OMT大鼠衍生抗TIGIT人類單株抗體精製

【0371】 為了防止純系4.1A4、4.1D3及7.4A3 (亦分別稱為1A4、1D3及4A3)之不需要之焦麩胺酸形成且解決純系4.1A4及7.4A3之未配對半胱胺酸殘基問題，產生以下最佳化抗 TIGIT 抗體變異體：4.1A4.C96S.Q1E、4.1A4.C96Y.Q1E、4.1D3.Q1E、7.4A3.C96S.Q1E及7.4A3.C96Y.Q1E (亦分別稱為 1A4.C96S.Q1E、1A4.C96Y.Q1E、1D3.Q1E、4A3.C96S.Q1E及4A3.C96Y.Q1E)。如以下表2中所描述，接著藉由表面電漿子共振(SRP) (BIAcore™分析)來測定此五種最佳化變異體對人類及食蟹獼猴(cyno) TIGIT之親和力且與其各別親本純系相比較。

【0372】 簡而言之，用*N*-乙基-*N'*-(3-二甲基胺基丙基)-碳化二亞胺鹽酸鹽(EDC)及*N*-羥基丁二醯亞胺(NHS)試劑根據供應商(GE Healthcare Biosciences, Piscataway, NJ)之說明書來活化S系列CM5生物感測器晶片，並且應用人類抗體俘獲套組來偶合山羊抗人類Fc IgG，以便在各流動池上達成約10,000個反應單位(RU)，繼而用1 M乙醇胺阻斷未反應之基團。

【0373】 對於動力學性質量測，俘獲各純系直至達成約250 RU，並且在25℃下將TIGIT抗原之5倍連續稀釋液(1.23 nM至300 nM)於HBS-P緩衝液(0.01 M HEPES pH 7.4、0.15 M NaCl、0.005%界面活性劑P20)中注入(流速：30 µl/min)，而且在注入之間不進行再生。記錄感測圖且在減去參考細胞信號之後藉由BIAcore™ T200評估軟體(第2.0版)加以評估。使用簡單一對一朗繆爾結合模型來計算締合速率(k_{on})及解離速率(k_{off})。平衡解離常數(K_D)計算為比率 k_{off}/k_{on} 。

表2. OMT大鼠衍生1A4、1D3及4A3抗體變異體對人類TIGIT及cyno TIGIT之BIAcore™親和力量測

xTIGIT mAb	人類TIGIT			Cyno TIGIT		
	Kon (10 ⁵ M ⁻¹ s ⁻¹)	Koff (10 ⁻⁴ s ⁻¹)	KD (nM)	Kon (10 ⁵ M ⁻¹ s ⁻¹)	Koff (10 ⁻⁴ s ⁻¹)	KD (nM)
1A4	3.42	12.2	3.57	2.66	6.43	2.42
1A4.C96 S.Q1E	12.5	367.9	29.4	13.4	169.1	12.6
1A4.C96 Y.Q1E	-	-	>100	-	-	>100
1D3	38.4	16.4	0.43	6.21	20.7	3.33
1D3.Q1E	17.2	9.7	0.56	4.78	15.4	3.22
4A3	3.02	10.4	3.44	3.34	6.99	2.09
4A3.C96 S.Q1E	2.88	8.56	2.97	2.76	5.56	2.01
4A3.C96 Y.Q1E	3.72	364.7	98.0	3.95	140.5	35.6

【0374】純系4.1A4.C96S.Q1E、7.4A3.C96S.Q1E及4.1D3.Q1E被視為與親本純系相比對人類TIGIT及cyno TIGIT兩者具有相似且可接受之結合親和力的最終分子。額外BIAcore™分析顯示，特定言之，4.1D3.Q1E純系能夠與兔TIGIT交叉反應且以低奈莫耳親和力結合兔TIGIT(表3)。

表3. 4.1D3.Q1E能夠與人類TIGIT、cyno TIGIT及兔TIGIT交叉反應

來源	純系	BIAcore動力學性質分析		
		人類TIGIT	Cyno TIGIT	兔TIGIT
		單價親和力(nM)		
OMT	4.1D3.Q1E	0.56	3.2	4.9
	7.4A3.Q1E.C96S	2.97	2.01	>500
小鼠	h1A5.L2H8	5.76	> 500	>500

B. SD大鼠衍生抗TIGIT單株抗體之人類化

【0375】如以下所描述對單株抗體1.6B2、1.10A5、1.7E7及1.15C8 (在本文中分別稱為6B2、10A5、7E7及15C8)進行人類化。殘基編號係根據Kabat等人(*Sequences of Proteins of Immunological Interest*. 第5版, 第 197 頁(發明說明書)

Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD (1991))。

【0376】對於6B2抗體人類化，將來自於大鼠6B2 (rat6B2)抗體之高變區工程改造至其最接近人類受體構架上以產生人類化6B2 (h6B2.L1H1)。特定言之，自rat6B2 VL結構域將位置24-34 (L1)、50-56 (L2)及89-97 (L3)移植至人類生殖系IGKV1-33*01中。自rat6B2 VH結構域將位置26-35 (H1)、50-65 (H2)及95-102 (H3)移植至人類生殖系IGHV2-5*08中。另外，將VL之構架II中之位置43及VH之構架III中之位置69、73、78自h6B2.L1H1中之大鼠序列保留。發現彼等殘基為充當可調節CDR/HVR結構且微調抗原配合之「游標」區的構架殘基之一部分。參見例如Foote及Winter, *J. Mol. Biol.* 224: 487-499 (1992)。此等CDR/HVR定義包括由其序列高變性(Wu, T. T. & Kabat, E. A. (1970))、其結構位置(Chothia, C. & Lesk, A. M. (1987))及其參與抗原-抗體接觸(MacCallum等人, *J. Mol. Biol.* 262: 732-745 (1996))所定義之位置。

【0377】藉由在游標區將h6B2.L1H1之各大鼠殘基工程改造回人類生殖系殘基來產生額外人類化6B2變異體，且此等變異體為h6B2.L2H1 (VL：S43A)、h6B2.L1H2 (VH：V69I)、h6B2.L1H3 (VH：A73T)、h6B2.L1H4 (VH：A78V)、h6B2.L1H5 (VH：V69I、A73T、A78V)及h6B2.L2H5 (VL：S43A、VH：V69I、A73T、A78V；完全人類化型式)。

【0378】對於10A5抗體人類化，將來自於大鼠10A5 (rat10A5)抗體之高變區工程改造至其最接近人類受體構架上以產生人類化10A5 (h10A5.L1H1)。特定言之，自rat10A5 VL結構域將位置24-34 (L1)、50-56 (L2)及89-97 (L3)移植至人類生殖系IGKV3-15*01中。自rat10A5 VH

結構域將位置26-35 (H1)、50-65 (H2)及95-102 (H3)移植至人類生殖系IGHV2-5*08中。另外，將VL之構架II中之位置43及構架III中之位置58以及VH之構架III中之位置69及78自h10A5.L1H1中之大鼠序列保留。發現彼等殘基為充當如以上所描述之「游標」區的構架殘基之一部分。

【0379】藉由在游標區將h10A5.L1H1之各大鼠殘基工程改造回人類生殖系殘基來產生額外人類化10A5變異體，且此等變異體為h10A5.L2H1 (VL：S43A)、h10A5.L3H1 (VL：V58I)、h10A5.L4H1 (VL：S43A、V58I)、h10A5.L1H2 (VH：V69I)、h10A5.L1H3 (VH：A78V)、h10A5.L1H4 (VH：V69I、A78V)及h10A5.L4H4 (VL：S43A、V58I、VH：V69I、A78V；完全人類化型式)。

【0380】對於7E7抗體人類化，將來自於大鼠7E7 (rat7E7)抗體之高變區工程改造至其最接近人類受體構架上以產生人類化7E7 (h7E7.L1H1)。特定言之，自rat7E7 VL結構域將位置24-34 (L1)、50-56 (L2)及89-97 (L3)移植至人類生殖系IGKV1-9*01中。自rat7E7 VH結構域將位置26-35 (H1)、50-65 (H2)及95-102 (H3)移植至人類生殖系IGHV1-3*01中。另外，將VL之構架III中之位置58、71及87、VH之構架II中之位置47、48以及VH之構架III中之位置67、69、71、91及93自h7E7.L1H1中之大鼠序列保留。發現彼等殘基為充當如以上所描述之「游標」區的構架殘基之一部分。

【0381】藉由在游標區將h7E7.L1H1之各大鼠殘基工程改造回人類生殖系殘基來產生額外人類化7E7變異體，且此等變異體為h7E7.L2H1 (VL：I58V)、h7E7.L3H1 (VL：Y71F)、h7E7.L4H1 (VL：F87Y)、h7E7.L5H1 (VL：I58V、Y71F、F87Y)、h7E7.L1H2 (VH：I47W)、h7E7.L1H3 (VH：I48M)、h7E7.L1H4 (VH：A67V)、h7E7.L1H5 (VH：

L69I) 、 h7E7.L1H6 (VH : A71R) 、 h7E7.L1H7 (VH : F91Y) 、 h7E7.L1H8 (VH : T93A) 、 h7E7.L1H9 (VH : I47W 、 I48M 、 A67V 、 L69I 、 A71R 、 F91Y 、 T93A)及h7E7.L5H9 (VL : I58V 、 Y71F 、 F87Y 、 VH : I47W 、 I48M 、 A67V 、 L69I 、 A71R 、 F91Y 、 T93A ; 完全人類化型式)。

【0382】對於15C8抗體人類化，將來自於大鼠15C8 (rat15C8)抗體之高變區工程改造至其最接近人類受體構架上以產生人類化15C8 (h15C8.L1H1)。特定言之，自rat15C8 VL結構域將位置24-34 (L1)、50-56 (L2)及89-97 (L3)移植至人類生殖系IGKV1-9*01中。自rat15C8 VH結構域將位置26-35 (H1)、50-65 (H2)及95-102 (H3)移植至人類生殖系IGHV1-3*01中。另外，將VL之構架III中之位置58、71及87、VH之構架II中之位置37、47及48以及VH之構架III中之位置67、69、71及91自h15C8.L1H1中之大鼠序列保留。發現彼等殘基為充當如以上所描述之「游標」區的構架殘基之一部分。

【0383】藉由在游標區將h15C8.L1H1之各大鼠殘基工程改造回人類生殖系殘基來產生額外人類化15C8變異體，且此等變異體為h15C8.L2H1 (VL : I58V)、h15C8.L3H1 (VL : Y71F)、h15C8.L4H1 (VL : F87Y)、h15C8.L5H1 (VL : I58V、Y71F、F87Y)、h15C8.L1H2 (VH : L37V)、h15C8.L1H3 (VH : I47W)、h15C8.L1H4 (VH : I48M)、h15C8.L1H5 (VH : A67V)、h15C8.L1H6 (VH : L69I)、h15C8.L1H7 (VH : T71R)、h15C8.L1H8 (VH : F91Y)、h15C8.L1H9 (VH : L37V、I47W、I48M、A67V、L69I、T71R、F91Y)及h7E7.L5H9 (VL : I58V、Y71F、F87Y、VH : L37V、I47W、I48M、A67V、L69I、T71R、F91Y ; 完全人類化型式)。

【0384】 對含有大鼠CDR及游標位置上之構架殘基的初步人類化型式h6B2、L1H1、h10A5.L1H1、h7E7、L1H1及h15C8.L1H1以及僅含有大鼠CDR之完全人類化型式h6B2.L2H5、h10A5.L4H4、h7E7.L5H9及h15C8.L5H9進行BIAcore親和力量測，與原始大鼠抗體rat6B2、rat10A5、rat7E7及大鼠15C8相比較。對於藉由單循環動力學性質進行TIGIT抗體針對人類TIGIT、食蟹獼猴TIGIT及人類丙胺酸掃描TIGIT突變體之結合親和力測定，使用利用BIAcore™-T200儀器之表面電漿子共振(SRP)量測，如以上所描述。以下表4中之BIAcore™結果指示，所有人類化變異體均展現針對人類TIGIT及cyno TIGIT之結合親和力下降(亦即， K_D 增加)約5至10倍。h6B2.L2H5及h10A5.L4H4之完全人類化型式令人驚訝地顯示與h6B2.L1H1及h10A5.L1H1之初步人類化型式類似的結合親和力，表明游標位置上之rat6B2及rat10A5構架殘基不會促成人類TIGIT及cyno TIGIT結合。因此，h6B2.L2H5及h10A5.L4H4分別代表rat6B2及rat10A5之最終人類化型式。相比之下，h7E7.L5H9及h15C8.L5H9之完全人類化型式喪失結合人類TIGIT及cyno TIGIT之能力。

【0385】 為了進一步闡明初步人類化抗體h7E7、L1H1及h15C8.L1H1之游標位置上對結合具有決定性意義之大鼠構架殘基，對所有構架精製變異體進行BIAcore親和力量測。對於7E7構架精製，含有VH：I47W取代之h7E7.L1H2、h7E7.L1H9及h7E7.L5H9變異體顯示人類TIGIT及cyno TIGIT結合親和力下降超過100倍，且含有VL：Y71F取代之h7E7.L3H1及h7E7.L5H1變異體顯示cyno TIGIT結合親和力下降約2至3倍。因此VH：I47及VL：Y71大鼠構架殘基均保留在最終7E7人類化型式中，稱為h7E7.L5aH9a，以保留人類TIGIT及cyno TIGIT結合。對於15C8構架精

製，含有VH：I47W取代之h15C8.L1H3、h15C8.L1H9及h15C8.L5H9變異體顯示人類TIGIT及cyno TIGIT結合親和力下降超過100倍，且含有VL：Y71F取代之h15C8.L3H1及h15C8.L5H1變異體顯示人類TIGIT及cyno TIGIT結合親和力下降約2至3倍。其他變異體h15C8.L1H2、h15C8.L1H5及h15C8.L1H7分別含有VH：L37V、A67V及T71R取代，亦顯示人類TIGIT結合親和力下降約2至3倍。因此，所有五個VH：I47、L37、A67、T71及VL：Y71大鼠構架殘基均保留在最終15C8人類化型式中，稱為h15C8.L5aH9a，以保留人類TIGIT及cyno TIGIT結合。

表4. 人類化SD大鼠衍生6B2、10A5、7E7及15C8抗體變異體對人類TIGIT及cyno TIGIT之BIAcore™親和力量測

xTIGIT mAbs	人類 TIGIT			Cyno TIGIT		
	Kon (10 ⁵ M ⁻¹ s ⁻¹)	Koff (10 ⁻⁴ s ⁻¹)	KD (nM)	Kon (10 ⁵ M ⁻¹ s ⁻¹)	Koff (10 ⁻⁴ s ⁻¹)	KD (nM)
rat6B2	9.97	0.35	0.04	6.88	2.02	0.29
h6B2.L1H1	46.7	25.3	0.54	12.3	11.8	0.96
h6B2.L2H5	46.5	22.2	0.48	12.8	12.4	0.97
rat10A5	9.05	0.84	0.09	6.78	2.81	0.41
h10A5.L1H1	45.7	23.8	0.52	14.7	12.7	0.86
h10A5.L4H4	52.1	22.7	0.44	15.2	12.9	0.85
rat7E7	5.68	0.18	0.03	3.99	0.27	0.07
h7E7.L1H1	20.6	4.76	0.23	4.18	1.52	0.36
h7E7.L2H1	20.6	5.04	0.24	4.93	1.79	0.36
h7E7.L3H1	9.2	2.18	0.24	12.8	12.2	0.95
h7E7.L4H1	29.5	7.96	0.27	6.29	2.74	0.44
h7E7.L5H1	32.1	10.4	0.32	5.75	3.24	0.56
h7E7.L1H2	-	-	>100	-	-	>100
h7E7.L1H3	28.2	10.7	0.38	9.08	3.81	0.42
h7E7.L1H4	27.9	7.49	0.27	6.01	2.43	0.40
h7E7.L1H5	32.4	12.9	0.40	8.98	3.59	0.40
h7E7.L1H6	18.5	6.48	0.35	6.41	2.84	0.44
h7E7.L1H7	27.4	8.49	0.31	6.64	2.86	0.43
h7E7.L1H8	27.8	10.1	0.36	8.45	3.31	0.39

h7E7.L1H9	-	-	>100	-	-	>100
h7E7.L5H9	-	-	>100	-	-	>100
h7E7.L5aH9a	12.8	3.63	0.28	5.91	1.82	0.31
rat15C8	5.22	0.18	0.03	3.81	0.96	0.25
h15C8.L1H1	9.22	3.57	0.39	4.93	4.64	0.94
h15C8.L2H1	7.71	5.06	0.66	5.02	5.02	1.00
h15C8.L3H1	6.31	5.33	0.84	3.36	5.88	1.75
h15C8.L4H1	9.55	6.11	0.64	4.85	5.59	1.15
h15C8.L5H1	6.74	5.62	0.83	2.81	7.52	2.68
h15C8.L1H2	10.4	10.7	1.03	3.82	8.06	2.1
h15C8.L1H3	-	-	>100	-	-	>100
h15C8.L1H4	8.41	4.98	0.59	5.32	5.58	1.05
h15C8.L1H5	7.98	5.67	0.71	4.84	5.58	1.15
h15C8.L1H6	13.8	7.56	0.55	6.63	5.56	0.84
h15C8.L1H7	6.1	5.97	0.98	2.19	2.06	0.94
h15C8.L1H8	6.2	3.81	0.61	2.91	1.19	0.41
h15C8.L1H9	-	-	>100	-	-	>100
h15C8.L5H9	-	-	>100	-	-	>100
h15C8.L5aH9a	11.2	4.21	0.38	5.96	6.13	1.03

實例3. 對抗TIGIT抗體之試管內結合及阻斷研究

A. 對抗TIGIT抗體之試管內結合表徵

【0386】 在試管內表徵OMT及SD衍生抗TIGIT抗體結合TIGIT及阻斷脊髓灰白質炎病毒受體(PVR)與TIGIT結合之能力。在單價及二價親和力之情形下如以上所描述藉由BIACORE™分析來測試與人類TIGIT及cyno TIGIT之結合，且與小鼠衍生抗TIGIT抗體(1A5)及嵌合倉鼠衍生抗TIGIT抗體(10A7)相比較(參見例如美國公開案第2009/0258013號，該案以全文引用之方式併入本文中)。表5中所描繪之BIACORE™分析結果指示，許多OMT衍生抗TIGIT純系變異體(諸如4.1D3.Q1E及7.4A3.C96S.Q1E)及SD衍生抗TIGIT純系變異體能夠結合人類TIGIT及cyno TIGIT兩者，每一者具有高且類似之親和力。此種性質對於治療性抗TIGIT抗體為理想的，因為其允許使用食蟹獼猴(食蟹獼猴(*Macaca fascicularis*))作為非臨床毒

理學物種進行易行毒性測試。4.1D3.Q1E純系與兔之額外交叉反應性可提供額外毒理學物種。

表5. 對最佳化OMT及SD衍生抗TIGIT純系之BIAcore™分析

來源	純系	BIAcore動力學性質分析			
		人類 TIGIT	Cyno TIGIT	人類 TIGIT	Cyno TIGIT
		單價親和力(nM)		二價親和力(nM)	
OMT大鼠	4.1A4.Q1.C96	4.9	2.6	0.31	0.035
	4.1A4.Q1E.C96	3.6	2.4		
	4.1A4.Q1E.C96S	29.4	12.6		
	4.1A4.Q1E.C96Y	>100	>100		
	4.1D3.Q1	0.61	3.4	≤ 0.019	0.36
	4.1D3.Q1E	0.57	3.2		
	7.4A3.Q1.C96	3.60	1.6	0.098	≤ 0.05
	7.4A3.Q1E.C96	3.45	2.09		
	7.4A3.Q1E.C96S	2.97	2.02		
	7.4A3.Q1E.C96Y	98.1	35.5		
SD大鼠	嵌合1.6B2	0.035	0.29	≤ 0.027	0.091
	h1.6B2.L1H1	0.54	0.96		
	嵌合1.10A5	0.093	0.41	≤ 0.003	0.013
	h1.10A5.L1H1	0.52	0.86		
	嵌合1.7E7	≤ 0.018	0.067	≤ 0.004	≤ 0.009
	h1.7E7.L1H1	0.33	0.51		
	嵌合1.15C8	0.034	0.25	≤ 0.007	≤ 0.013
	h1.15C8.L1H1	0.58	1.39		
小鼠	h1A5.L2H8	5.76	> 500	0.26	7.77
倉鼠	c10A7 (針對人類)	24		0.54	8.22
	c10A7 (針對鼠類)	0.24			

【0387】 進行OMT及SD衍生抗TIGIT抗體純系之額外試管內結合研究。藉由FACS分析來測試OMT及SD衍生抗TIGIT純系與CHO細胞表面上所表現之人類TIGIT及cyno TIGIT之結合。用全長人類TIGIT (CHO-hTIGIT)或食蟹獼猴TIGIT (CHO-cyTIGIT)來轉染CHO細胞。將表現TIGIT之CHO細胞與各抗TIGIT抗體一起在所指示之濃度下培育，接著經

由FITC標記之抗hIgG抗體(參見圖1A)使用標準方法加以偵測。表6及圖1B至圖1E中所示之結果印證得自於以上所描述之BIAcore™分析之結果。

【0388】亦藉由FACS分析來測試OMT及SD衍生抗TIGIT純系與人類原代T細胞之結合。如Yu等人, *Nature Immunology*. 10: 48-57, 2009中所描述，用培養板結合之抗CD3 (5 µg/ml)及可溶性抗CD28 (2 µg/ml)將人類PBMC活化2天，該文獻以全文引用之方式併入本文中。接著洗滌細胞且與各抗TIGIT抗體一起在所指示之濃度下培育，接著經由FITC標記之抗hIgG抗體加以偵測。亦用抗CD4、抗CD8及抗CD25 (*BD bioscience*)將細胞染色。藉由FACS針對由抗TIGIT純系所致之結合來評定人類CD4+ (CD25+CD4+) 及人類CD8+ (CD25+CD8+) T細胞。在LSR-II或LSR-Fortessa儀器(BD Biosciences)上獲取所有樣品且使用FlowJo軟體(Treestar)進行分析。如表6及圖2A至圖2D中所描述，該等純系對其標靶TIGIT展現大致等效之結合。

表6. 最佳化OMT及SD衍生抗TIGIT純系之CHO-TIGIT結合及人類T細胞結合之彙總

分析	10A7 (mu TIGIT) 及 1A5 (hu TIGIT)	OMT純系(hu TIGIT)	SD 純 系 (hu TIGIT)
CHO-TIGIT 結合(EC50)	10A7 0.54 nM 1A5 0.14 nM	4.1A4.C96S.Q1E 0.90 nM 4.1D3.Q1E 1.04 nM 7.4A3.C96S.Q1E 3.04 nM	1.6B2 0.52 nM 1.7E7 0.10 nM
人類T細胞結 合 (EC50)	10A7 0.63 nM 1A5 0.14 nM	4.1A4.C96S.Q1E 0.38 nM 4.1D3.Q1E 1.36 nM 7.4A3.C96S.Q1E 2.63 nM	1.6B2 0.09 nM 1.7E7 0.11 nM

B. 對抗TIGIT抗體之試管內阻斷表徵

【0389】亦測試OMT及SD衍生抗TIGIT抗體純系阻斷TIGIT-PVR及

TIGIT-CD226相互作用之能力。

【0390】為了測試該等純系阻斷TIGIT-PVR相互作用之能力，使用阻斷ELISA分析法。簡而言之，將重組人類PVR-Fc融合蛋白質、食蟹獼猴PVR-Fc融合蛋白質或小鼠PVR-Fc融合蛋白質以4 µg/ml以25µl/孔於磷酸鹽緩衝生理鹽水(PBS，pH7.0)中塗佈至384孔Maxisorp微量滴定板(NUNC，Denmark)上且在4℃下培育隔夜。接著丟棄塗佈溶液且使用含0.5%牛血清白蛋白(BSA)之PBS以80 µl/孔阻斷該板，並且在輕緩攪拌下培育1小時。使用12次連續2.5倍稀釋(40000-1.7 ng/mL)將抗TIGIT及Fab同型對照抗體之滴定曲線稀釋於分析緩衝液(PBS，0.5% BSA，0.05% Tween 20)中。向此等滴定曲線中添加等體積之人類TIGIT-AviFlag-生物素(1 µg/mL)、獼猴TIGIT-AviFlag-生物素(150 ng/mL)或小鼠TIGIT-His (1 µg/mL)且在室溫下在輕緩攪拌下培育1小時。使用ELx405自動化微量滴定板洗滌器(BioTek Instruments，Vermont)用洗滌緩衝液(PBS，0.05% Tween 20，pH 7.4)將已阻斷之板洗滌3次，並且以25 µl/孔添加抗體/配位體-生物素或配位體-His混合物且在室溫下在輕緩攪拌下培育1小時。接著用洗滌緩衝液將該板洗滌6次，且藉由添加25 µl/孔稀釋於分析緩衝液中之辣根過氧化物酶結合之鏈黴親和素(1:10000，Amersham，UK)或辣根過氧化物酶結合之小鼠抗His (1:2500，Qiagen，Germany)來偵測已結合之人類TIGIT-AviFlag-生物素、cyno TIGIT-AviFlag-生物素或小鼠TIGIT-His。在30分鐘或1小時培育之後，用洗滌緩衝液將該板洗滌6次且添加100 µl/孔3,3',5,5'-四甲基聯苯胺(TMB)受質(KPL，Inc.，Gaithersburg，MD USA)以允許顯色。藉由添加1 M磷酸來淬滅反應。在MULTISKAN ASCENT®微量滴定板讀數器(Thermo Labsystems，Helsinki，Finland)上在450 nm下讀取吸光率。由得自於ELISA板之所得

光學密度值繪製擬合曲線且使用 Genedata Screener 軟體(Genedata, Switzerland)計算IC50。如以下圖3A至圖3D中所示，此等分析顯示4.1D3.Q1E對人類TIGIT及cyno TIGIT之交叉反應性及阻斷能力，由此區分4.1D3.Q1E跟與小鼠TIGIT交叉反應而不與cyno TIGIT交叉反應之倉鼠衍生抗TIGIT抗體10A7。資料顯示4.1D3.Q1E強烈阻斷cyno TIGIT與cyno PVR之結合。資料亦顯示與10A7倉鼠衍生抗TIGIT抗體純系相比，4.1D3.Q1E為人類TIGIT與人類PVR之更強阻斷劑。

【0391】在CHO-TIGIT PVR阻斷實驗中進一步驗證此等研究，其中在抗TIGIT抗體或人類IgG1對照存在下將表現TIGIT之CHO細胞與經標記之PVR-Fc融合蛋白質一起培育(圖4A)。如表7及圖4B至圖4E中所示，與10 µg/ml OMT衍生抗TIGIT抗體(圖4B及圖4C)或SD衍生抗TIGIT抗體(圖4D及圖4E)一起培育對於huTIGIT-huPVR及cyTIGIT-cyPVR兩者而言均引起阻斷TIGIT-PVR結合，其IC50值在奈莫耳及亞奈莫耳範圍內。

【0392】為了測試該等純系阻斷TIGIT-CD226相互作用之能力，使用TR-FRET (時間解析螢光共振能量轉移)。首先，使用CHO細胞表現並標記具有非滲透性供體及受體螢光團之人類SNAP標籤化(ST) CD226。在存在或不存在OMT及SD衍生抗TIGIT抗體純系之情況下，共表現人類ST-CD226與HA標籤化TIGIT。向細胞培養物中添加所測試之各純系顯著降低TIGIT與CD226締合之能力(表7)。此等資料表明，利用所鑑別之抗TIGIT抗體進行抗TIGIT處理可限制TIGIT與CD226之相互作用，從而表明此等抗體可為良好治療劑，此基於此等抗體能夠藉由釋放對CD226活性之TIGIT介導之阻遏且防止後續CD8⁺ T細胞耗竭來活化T細胞活性。

表7. 最佳化OMT及SD衍生抗TIGIT純系之TIGIT-PVR阻斷及TIGIT-CD226阻斷之彙總

分析法	10A7 (mu TIGIT) 及 1A5 (hu TIGIT)	OMT純系(hu TIGIT)	SD 純 系 (hu TIGIT)
TIGIT-PVR 阻斷 (IC50)	10A7 0.07 nM 1A5 0.18 nM	4.1A4.C96S.Q1E 0.14 nM 4.1D3.Q1E 0.29 nM 7.4A3.C96S.Q1E 0.38 nM	1.6B2 0.08 nM 1.7E7 0.04 nM
TIGIT-CD226 FRET (IC50)	10A7 17.6 nM 1A5 13.7 nM	4.1A4.C96S.Q1E 25.2 nM 4.1D3.Q1E 45.0 nM 7.4A3.C96S.Q1E 19.3 nM	

實例4. 抗TIGIT抗體之藥物動力學表徵

【0393】 接下來，在食蟹獼猴中測試OMT及SD衍生抗TIGIT抗體純系之藥物動力學(PK)性質，與攜帶N297G去糖基化突變之小鼠衍生抗TIGIT抗體(1A5 N297G)及抗gD對照抗體相比較。在此等實驗中，在食蟹獼猴中在10 mg/kg靜脈內投藥後28天之跨度內量測抗體之血清濃度。PK研究顯示，SD衍生h1.6B2變異體展現最快清除率，約20 ml/天/kg (圖5A及圖5B)。所測試之1A5變異體亦展現較快清除率，約15 ml/天/kg (圖5A及圖5B)。與此等抗TIGIT變異體相反，所測試之OMT變異體(4.1D3.Q1E、7.4A3.C96S.Q1E及4.1A4.C96S.Q1E)展現約8至10 ml/天/kg之清除率(圖5A及圖5B)，該結果處於約4至8 ml/天/kg之史上接受食蟹獼猴範圍之上限。OMT變異體之PK輪廓與對照抗gD抗體類似，直至第10天，此時標靶介導之藥物處置(TMDD)及/或抗治療劑抗體(ATA)效應在估計值附近盤旋。

【0394】 亦在7天PK研究中將展現良好PK性質之OMT衍生抗TIGIT抗體4.1D3與人類化10A7 (h10A7.K4G3)相比較。在此實驗中，將八隻雌性食蟹獼猴分成具有四隻猴子的兩個群組，其中第一組接受h10A7.K4G3，而第二組接受4.1D3。藉由緩慢藥團靜脈內注射以10 mg/kg (劑量體積5 ml/kg；劑量濃度2 mg/ml)之劑量水準投與兩種抗TIGIT抗體。在劑量後0

小時(劑量前)、0.25小時、2小時、8小時、1天、3天及7天，使用凝膠血清分離管，根據以下收集窗來收集血液樣品(0.5 ml)：

劑量後時間點	收集窗
0至15分鐘	+/- 1分鐘
16至30分鐘	+/- 2分鐘
31至45分鐘	+/- 3分鐘
46至60分鐘	+/- 4分鐘
61分鐘至2小時	+/- 5分鐘
>2至8小時	+/-10分鐘
>8至24小時	+/- 20分鐘

。將血液維持在環境溫度且允許凝結至少20分鐘，隨後離心。在收集後1小時內對樣品進行離心(約10至15分鐘，約1500至2000×g [力]，2℃至8℃)。在離心開始後30分鐘內收集血清且轉移至0.5-mL 2D條碼旋蓋管(Thermofisher Scientific，目錄號3744或等效物)中。用動物數目、物種、劑量組、收集日期、樣品類型(亦即，PK血清)及研究編號來標記血清樣品。接著分析血清樣品之h10A7.K4G3或4.1D3濃度。如圖5C及圖5D中所示，此PK研究顯示h10A7.K4G3展現比4.1D3更快之清除率(較低AUC)且h10A7.K4G3之清除率(>9 ml/天/kg)比針對食蟹獼猴中之單株抗體選擇所推薦者更快。估計清除率基於第0天至第7天之資料且藉由Winnonlin使用NCA加以計算。

實例5. 抗TIGIT抗體之分子分析

【0395】 在分子評定(MA)分析中亦測試OMT衍生抗TIGIT抗體純系(4.1D3、7.4A3.C96S及4.1A4.C96S)及SD衍生抗TIGIT抗體純系(h1.6B2.L1H1、h1.10A5.L1H1、h1.7E7.L1H1及h1.15C8.L1H1)之穩定細胞株性質。簡而言之，在具有已知可產生自由基之小分子AAPH (2,2-

偶氮二(2-甲脒基丙烷)二鹽酸鹽的化學條件下以及在處於不同pH值下之熱條件(在pH 5.5或pH 7.4下，在40℃下測試兩週熱應力)下測試抗TIGIT抗體(1 mg/ml)之應力。如以下表8及表9中所示，據測定4.1A4.C96S不穩定，在MA研究中顯示出不可接受之主峰損失及增加之脫醯胺化。類似地，h1.7E7.L1H1及h1.15C8.L1H1顯示高初始脫醯胺化(>30%)。另一方面，發現抗TIGIT抗體4.1D3、7.4A3.C96S、h1.6B2.L1H1及h1.10A5.L1H1在MA研究中具有可接受之穩定性。

表8. OMT衍生抗TIGIT抗體純系之MA穩定性彙總

	4.1A4.C96S	4.1D3	7.4A3.C96S
AAPH 應力	CDR-H1 中之 M 為穩定的 CDR-H2 中之 W 為穩定的	CDR-H1中之W為穩定的 CDR-H2中之W為穩定的 CDR-L2中之W為穩定的	CDR-H1 中之M為穩定的 CDR-H2 中之W為穩定的
熱應力 pH 5.5 (2週) 肽圖分析 尺寸 電荷 LC/MS	CDR-H1 中之NY為穩定的 CDR-H2 中 之 N(52)T為穩定的 CDR-H2 中 之 N(54)T為穩定的 CDR-H3 中之DY為穩定的 CDR-L3 中之NS為不穩定的-脫醯胺化增加15.7%	CDR-H1中之DS為穩定的 CDR-H1中之NS為穩定的 CDR-H2 中之DY為穩定的 CDR-H3 中之DY為穩定的 CDR-L1中之NN為穩定的	CDR-H2 中之N(52)T為穩定的 CDR-H2 中之N(54)T為穩定的 CDR-H2 中之NP為穩定的 CDR-H3 中之DS為穩定的
	單體損失(0.5%)為可接受的 主峰損失(16.7%)為不可接受的 質量正如預期	單體損失(0.6%)為可接受的 主峰損失(11.1%)為可接受的 質量正如預期	單體損失(1.1%)為可接受的 主峰損失(7.3%)為可接受的 質量正如預期

熱應力 pH 7.4 (2週) 肽圖分析 尺寸 電荷 LC/MS	CDR-H1 中之 NY 無變化 CDR-H2 中 之 N(52)T 及 N(54)T 無變化 CDR-H3 中之 DY 無變化 CDR-L3 中之 NS 脫 醯胺化增加9.4%	CDR-H1中之 DS 異構化增加2.8% CDR-H1中之 NS 無變化 CDR-H2中之 DY 無變化 CDR-H3 中之 DY 異構化增加2.7% CDR-L1中之 NN 無變化	CDR-H2中之 N(52)T 無變化 CDR-H2中之 N(54)T 無變化 CDR-H2 中 之 NP 無變化 CDR-H3 中 之 DS 無變化
	單體損失 (2.7%) 主峰損失 (21.9%) 質量正如預期	單體損失 (0.9%) 主峰損失 (27.7%) 質量正如預期	單體損失 (2.3%) 主峰損失 (15.7%) 質量正如預期

表9-1. SD衍生抗TIGIT抗體純系之MA穩定性彙總

	h7E7.L1H1	h15C8.L1H1
AAPH應力	無氧化熱點	無氧化熱點
熱應力 pH 5.5 (2週) 肽圖分析 尺寸 電荷 LC/MS	CDR-H2中之 DP 為穩定的 CDR-H2中之 NG 為穩定的 CDR-L2中之 NT 為穩定的 CDR-L2中之 NL 為穩定的 CDR-L3 中 之 N(92)N(93)G 為穩定的 – 高初始脫醯胺化31.5%	CDR-H2中之 DP 為穩定的 CDR-H2中之 NG 為穩定的 CDR-H3中之 DG 為不穩定的(異構化增加14.7% (3.8%至18.5%)) CDR-L3 中 之 N(92)N(93)G 為穩定的 – 高初始脫醯胺化39.2%
	單體損失 (0.8%) 為可接受的 主峰損失 (6.2%) 為可接受的 質量正如預期	單體損失 (0.9%) 為可接受的 主峰損失 (10.3%) 為可接受的 質量正如預期
熱應力 pH 7.4 (2週) 肽圖分析 尺寸 電荷 LC/MS	CDR-H2中之 DP 無變化 CDR-H2 中 之 NG 脫醯胺化增加1.9% CDR-L2中之 NT 無變化 CDR-L2中之 NL 無變化 CDR-L3 中 之 N(92)N(93)G 脫醯胺化增加24.3%	CDR-H2中之 DP 無變化 CDR-H2中之 NG 脫醯胺化增加3.3% CDR-H3 中 之 DG 異構化增加7.0% CDR-L3中之 N(92)N(93)G 脫醯胺化增加15.5%
	單體損失 (0.5%) 主峰損失 (16.7%) 質量正如預期	單體損失 (1.5%) 主峰損失 (25.2%) 質量正如預期

表9-2. SD衍生抗TIGIT抗體純系之MA穩定性彙總

	h6B2.L1H1	h10A5.L1H1
AAPH應力	CDR-H1中之 M 為穩定的 CDR-H2中之 W(52) 及 W(53) 為穩定的 CDR-H3中之 W 為穩定的	CDR-H1中之 M 為穩定的 CDR-H2中之 W(52) 及 W(53) 為穩定的 CDR-H3中之 W 為穩定的
熱應力 pH 5.5 (2週) 肽圖分析 尺寸 電荷 LC/MS	CDR-H2中之 NG 為穩定的 CDR-H2中之 NT 為穩定的 CDR-H2中之 NP 為穩定的 CDR-L3中之 NS 為穩定的	CDR-H2中之 NG 為穩定的 CDR-H2中之 NT 為穩定的 CDR-H2中之 NP 為穩定的 CDR-L3中之 NS 為穩定的
	單體損失 (0.2%) 為可接受的 主峰損失 (2.4%) 為可接受的 質量正如預期	單體損失 (0.1%) 為可接受的 主峰損失 (6.3%) 為可接受的 質量正如預期
熱應力 pH 7.4 (2週) 肽圖分析 尺寸 電荷 LC/MS	CDR-H2中之 NG 脫醯胺化增加5.6% CDR-H2中之 NT 無變化 CDR-H2中之 NP 無變化 CDR-L3中之 NS 無變化	CDR-H2中之 NG 脫醯胺化增加4.8% CDR-H2中之 NT 無變化 CDR-H2中之 NP 無變化 CDR-L3中之 NS 無變化
	單體損失 (0.0%) 主峰損失 (9.9%) 質量正如預期	單體損失 (0.2%) 主峰損失 (14.5%) 質量正如預期

實例6. 結構及功能TIGIT抗原決定基定譜

【0396】 為了更透澈理解4.1D3抗TIGIT抗體及其最佳化變異體(例如4.1D3.Q1E)特定言之如何能夠對TIGIT具有例示性交叉反應性(例如人類TIGIT、cyno TIGIT及兔TIGIT之間的交叉反應性)、高親和力且穩定阻斷TIGIT-PVR及TIGIT-CD226相互作用/功能，同時展現藥物動力學及分子評定性質，測定4.1D3與TIGIT之複合物的晶體結構並且跟與TIGIT結合之小鼠衍生抗TIGIT抗體1A5及與TIGIT結合之倉鼠衍生抗TIGIT抗體10A7的晶體結構相比較，如以下詳細描述。亦對TIGIT界面進行丙胺酸掃描突變誘發實驗以鑑別功能抗原決定基殘基。

A. TIGIT及Fab表現、純化及結晶

【0397】 如所描述來表現並且純化人類TIGIT殘基23-128（參見例如

Stengel等人, *PNAS*. 109(14): 5399-5404, 2012)。如所描述來表現並且純化包括重鏈及輕鏈之Fab片段(參見例如Carter等人, *Nat. Biotech.* 1992)。將經純化之TIGIT與過量經純化之Fab片段混合以產生TIGIT/Fab複合物。接著在已於HEPES緩衝生理鹽水(10 mM HEPES pH 7.5及100 mM NaCl)中平衡之尺寸排阻管柱上進一步純化該複合物，以產生僅含TIGIT與Fab之1:1複合物的樣品。接著濃縮各TIGIT/Fab複合物以便結晶，且進行標準高輸出量氣相擴散結晶篩選技術。對於TIGIT/10A7複合物，將樣品濃縮至約25 mg/mL，且發現在0.1 M HEPES pH 7.5、20% PEG 4000及10% 異丙醇中結晶。對於TIGIT/1A5複合物，將樣品濃縮至約25 mg/mL，且發現在0.05 M HEPES pH 7.0、12% PEG3350及1%胰化蛋白中結晶。對於TIGIT/4.1D3複合物，將樣品濃縮至約25 mg/mL，且發現在0.1 M HEPES pH 7.5、10% PEG 6000及5% MPD中結晶。根據標準技術用甘油對晶體進行低溫保護且在液氮中快速冷凍，以便進行資料收集。

【0398】 B. 資料收集及結構解出

【0399】 根據標準方法，在100 K低溫冷卻條件下，在Advanced Light Source (Berkeley, CA)或Advanced Photon Source (Argonne, IL)上使用多種同步加速器X射線輻射收集X射線繞射資料。使用數據處理軟體XDS (Kabsch W. *Acta Cryst. D. Biol. Crystl.* 66: 125-132, 2010)來處理並簡化繞射影像。使用分子置換技術用程式PHASER來產生模型。使用人類TIGIT之結構(Stengel等人, *PNAS* 2012)及Fab抗體模型(Nakamura等人, *Cell Host Microbe* 2013)作為搜索類型。使用程式COOT對該結構進行反覆數輪模型調整且使用Phenix.refine或BUSTER程式進行精化。將模型精化至可接受之R及Rfree值以及Ramachandran統計資料(藉由

Molprobability計算)。數據處理及精化統計資料可見於表10中。

表10. 資料收集及精化統計

資料收集及精化統計			
	TIGIT 10A7	TIGIT 1A5	TIGIT 1D3
資料收集	ALS 5.0.2	APS LS-CAT 21ID-G	APS 22ID-D
空間群	P21	P1	I4
晶胞尺寸			
<i>a</i> , <i>b</i> , <i>c</i> (Å)	53.02, 76.99, 136.91	74.60, 88.78, 101.10	212.39, 212.39, 66.52
α , β , γ (°)	90, 90.6, 90	101.1, 101.5, 110.5	90, 90, 90
解析度 (Å)	136.90–1.84 (1.94–1.84) *	81.11–2.77 (2.92–2.77) *	106.19–1.91 (2.01–1.91)*
<i>R</i> _{int} 或 <i>R</i> _{σint}	0.063 (0.512)	0.062 (0.558)	0.089 (0.973)
<i>I</i> / σ <i>I</i>	12.7 (2.4)	12.1 (2.3)	12.8 (1.8)
完整性 (°)	96.4 (95.7)	97.8 (97.1)	93.8 (69.3)
冗餘度	3.8 (3.8)	2.2 (2.1)	7.4 (6.6)
精化			
解析度 (Å)	136.9–1.85	81.11–2.77	27.96–1.91
反射數	90418	58936	107910
<i>R</i> _{int} 或 <i>R</i> _{σint}	17.8 21.8%	19.9 27.1%	18.6 21.6%
均方根偏差			
鍵長 (Å)	0.010	0.010	0.010
鍵角 (°)	1.16	1.26	1.13
Ramachandran			
最適宜	97.0%	91.2%	97.4%
不允許	0.3%	1.4%	0.1%

* 括弧中之值針對最高解析度殼層。

C. 與人類TIGIT結合之4.1D3的結構

【0400】 4.1D3 Fab與TIGIT之複合物在I4空間群中結晶，其中兩個複合物處於不對稱單元中且繞射至1.91 Å。兩個個別複合物在不對稱單元中重疊顯示個別副本之間在主鏈定位方面僅存在微小變化。與人類TIGIT結合之4.1D3的結構(圖6A)顯示4.1D3在空間上干擾PVR結合(圖6B及圖6C)。介於4.1D3與TIGIT之間的埋藏表面積為約1630 Å²。4.1D3輕鏈相互作用叢集於TIGIT殘基77-82周圍，其中CDR L1 Tyr27d以及CDR L3 Tyr92、Ser93、Thr94及Phe96接觸TIGIT殘基Ile77、Pro79、Ser80及Lys82。CDR L2與TIGIT不存在任何接觸。4.1D3重鏈相互作用主要由CDR H2及H3介導且與TIGIT存在更廣泛接觸。4.1D3 CDR H1 Asn32接觸TIGIT Leu73。4.1D3 CDR H2 Tyr52、Arg52b、Phe53、Lys54、Tyr56及Asp58接觸TIGIT殘基Thr55、Gln56、Asn58、Glu60、Asp63、

Gln64、Leu65、Ile68、Asn70、Ser80及His111。4.1D3 CDR H3殘基 Tyr99、Asp100、Leu100aLeu100b及Ala100c接觸TIGIT殘基Leu65、Ala67、Ile68、Leu73、His76、Ile77、Ser78、Pro79及Lys82。4.1D3與TIGIT使用非極性相互作用與極性相互作用之組合相互作用。輕鏈殘基 CDR L3 Thr94與TIGIT Pro79及Ser80形成極性接觸。重鏈CDR H2殘基 Arg52b及Tyr56與TIGIT殘基Asn58及Glu60形成氫鍵。重鏈CDR H3殘基 Leu100a與TIGIT His76形成氫鍵。重鏈CDR H2殘基Lys54及CDR H3殘基Asp100分別與TIGIT殘基Glu60及Lys82形成鹽橋。亦參見圖6D及圖6E。

【0401】基於4.1D3/TIGIT複合物之晶體結構，確定4.1D3所接觸之TIGIT殘基(亦即，4.1D3所結合之TIGIT抗原決定基殘基)及TIGIT所接觸之4.1D3殘基(亦即，TIGIT所接觸之4.1D3抗體決定基殘基)。以下表11及表12顯示發生接觸之TIGIT殘基及4.1D3輕鏈或重鏈殘基，如使用3.7 Å (凡得瓦爾(非極性)相互作用力最高點)之接觸距離嚴格度所評定。

表11. 4.1D3輕鏈上之TIGIT抗原決定基殘基及其相應抗體決定基殘基

TIGIT		4.1D3輕鏈	
Ile	77	Tyr	27d
Pro	79	Tyr	92
		Ser	93
		Thr	94
Ser	80	Thr	94
Lys	82	Tyr	27d

表12. 4.1D3重鏈上之TIGIT抗原決定基殘基及其相應抗體決定基殘基

TIGIT		4.1D3重鏈	
Thr	55	Phe	53
Gln	56	Phe	53

Asn	58	Arg	52b
		Tyr	56
Glu	60	Lys	54
		Tyr	56
Leu	65	Leu	100b
Ile	68	Leu	100a
Leu	73	Leu	100a
His	76	Tyr	99
		Asp	100
		Leu	100a
		Leu	100b
Ser	78	Leu	100b
Pro	79	Leu	100b
Ser	80	Asp	58
Lys	82	Asp	100
His	111	Phe	53

【0402】亦對人類 TIGIT 界面進行丙胺酸掃描，其中對 Gln53、Gln56、Glu60、Leu65、Ile68、Asn70、Leu73、His76、His111、Tyr113及Thr117進行TIGIT殘基之丙胺酸突變。測試此等突變體以及野生型與4.1D3 Fab片段之結合。在此實驗中，TIGIT殘基Glu60、Leu65及Ile68之突變使4.1D3結合減少超過10倍(圖7A、圖7B及圖7E)。TIGIT殘基Gln56、Asn70、Leu73、His111及Tyr113之突變使4.1D3結合減少介於1倍與10倍之間(圖7A、圖7B及圖7E)。TIGIT Gln53、His76及Thr117之突變不影響4.1D3結合(圖7A、圖7B及圖7E)。此分析與晶體結構分析一致，其中發現最影響4.1D3結合之TIGIT殘基在該結構中與4.1D3相互作用。

D. 與人類TIGIT結合之1A5的結構

【0403】1A5 Fab與TIGIT之複合物在P1空間群中結晶，其中四個複合物處於不對稱單元中且繞射至2.77 Å。四個個別複合物在不對稱單元中重疊顯示個別副本之間在主鏈定位方面僅存在微小變化。與人類TIGIT結

合之1A5的結構(圖8)顯示1A5在空間上干擾PVR結合，但人類TIGIT上與1A5結合之抗原決定基跟與4.1D3結合之抗原決定基不一致(圖9)。介於1A5與TIGIT之間的埋藏表面積為約1715 Å²。1A5輕鏈與TIGIT之相互作用主要叢集在殘基109與119之間，有一個偏遠殘基與Glu60接觸。1A5輕鏈CDR L1具有接觸TIGIT殘基Ile109、Thr117及Thr119之單一接觸殘基Trp32。1A5 CDR L2殘基Lys50接觸TIGIT Glu60。1A5 CDR L3殘基Gly91、Gln92、Ser93及Tyr94接觸TIGIT殘基Thr112、Tyr113、Pro114、Asp115、Gly116及Thr117。對於10A7重鏈，CDR H1殘基Thr30及Asp31與TIGIT殘基Leu73接觸。10A7 CDR H2殘基Tyr52、Val53、Ser54、Tyr58及Tyr59與TIGIT殘基Gln53、Thr55、Asp72、Leu73及Tyr113接觸。10A7 CDR H3殘基Phe97、Arg98、Pro100及Trp100a與TIGIT殘基Gln56、Asn58、Glu60、Asp63、Gln64、Leu65、Ile68、Leu73、His76及His111接觸。1A5與TIGIT之間的接觸本質上主要為非極性接觸，其中兩個例外之處為介於1A5 CDR H2殘基Ser54與TIGIT殘基Asp72之間的氫鍵及介於1A5 CDR H3殘基Arg98與TIGIT殘基Glu60之間的鹽橋。

【0404】基於1A5/TIGIT複合物之晶體結構，確定1A5所接觸之TIGIT殘基(亦即，1A5所結合之TIGIT抗原決定基殘基)及TIGIT所接觸之1A5殘基(亦即，TIGIT所接觸之1A5抗體決定基殘基)。以下表13及表14顯示發生接觸之TIGIT殘基及1A5輕鏈或重鏈殘基，如使用3.7 Å (凡得瓦爾(非極性)相互作用力最高點)之接觸距離嚴格度所評定。

表13. 1A5輕鏈上之TIGIT抗原決定基殘基及其相應抗體決定基殘基

TIGIT		1A5輕鏈	
Thr	112	Tyr	94
Tyr	113	Tyr	94

Pro	114	Tyr	94
Gly	116	Gln	92
Thr	117	Trp	32
		Gly	91
		Gln	92

表14. 1A5重鏈上之TIGIT抗原決定基殘基及其相應抗體決定基殘基

TIGIT		1A5重鏈	
Gln	53	Tyr	58
Thr	55	Tyr	52
		Tyr	58
Gln	56	Phe	97
		Arg	98
		Pro	100
Asn	58	Arg	98
Glu	60	Arg	98
Leu	65	Arg	98
Asp	72	Tyr	52
		Val	53
		Ser	54
Leu	73	Thr	30
		Asp	31
Tyr	113	Tyr	58
		Tyr	59

【0405】亦對TIGIT界面進行丙胺酸掃描，其中對Gln53、Gln56、Glu60、Leu65、Ile68、Asn70、Leu73、His76、His111、Tyr113及Thr117進行TIGIT殘基之丙胺酸突變。測試此等突變體以及野生型與1A5 Fab片段之結合。在此實驗中，TIGIT殘基Gln56、Glu60、Leu65、Ile68及Tyr113之突變使1A5結合減少超過10倍(圖7A、圖7B及圖7D)。TIGIT殘基Leu73、His76、Asn70、His111及Thr117之突變使1A5結合減少介於1倍與10倍之間(圖7A、圖7B及圖7D)。僅TIGIT Gln53突變不影響1A5結合(圖7A、圖7B及圖7D)。此分析與晶體結構分析一致，其中發現最影響1A5結合之TIGIT殘基中有許多在該結構中與1A5相互作用。

E. 與人類TIGIT結合之10A7的結構

【0406】 10A7 Fab/TIGIT複合物在P21空間群中結晶，其中兩個10A7/TIGIT複合物處於不對稱單元中且繞射至1.85 Å。該兩個複合物重疊顯示對於TIGIT及10A7而言僅在主鏈定位方面存在微小差異。與人類TIGIT結合之10A7的結構(圖10A)顯示10A7在空間上干擾PVR結合(圖10B)，但人類TIGIT上與10A7結合之抗原決定基跟與4.1D3或1A5結合之抗原決定基不一致(圖9)。介於10A7與TIGIT之間的埋藏表面積為約1420 Å²。TIGIT接觸殘基叢集於Leu65與Ile77之間，有兩個偏遠10A7 CDR與TIGIT Gln56及Pro87接觸。輕鏈CDR L1具有六個胺基酸之插入且利用殘基 Tyr27d、Gly27f、Val28、Lys29及Leu32與TIGIT殘基Gln56、Leu65、Ile68、Asn70、Leu73、His76、Ser78、Ile77及Pro79接觸。CDR L2僅經由Tyr50及Ile53與TIGIT His76、Ile77及Pro79發生兩個接觸。CDR L3 Gly91、Ile92、Asn93及Asn94接觸TIGIT殘基Asp72、Leu73及His76。對於重鏈CDR，無H1殘基接觸TIGIT。對於CDR H2，Phe50及Arg52接觸Asn70、Ala71、Asp72、Leu73及Gly74。對於CDR H3，殘基Arg95、Leu97、Gly98、His99及Asn100接觸TIGIT殘基Leu73、Gly74、Trp75、His76、Ile77及Pro87。總體而言，10A7輕鏈與TIGIT之間的相互作用本質上主要為疏水性的，有一個氫鍵接觸介於CDR L2 Tyr50羥基與Ile77之骨幹羰基之間。對於10A7重鏈，發現極性接觸介於Arg52與TIGIT Ala71及Asp72之骨幹羰基之間，以及介於Arg95與Gly74及Trp75之骨幹羰基之間。

【0407】 基於10A7/TIGIT複合物之晶體結構，確定10A7所接觸之TIGIT殘基(亦即，10A7所結合之TIGIT抗原決定基殘基)及TIGIT所接觸之10A7殘基(亦即，TIGIT所接觸之10A7抗體決定基殘基)。以下表15及

表16顯示發生接觸之TIGIT殘基及10A7輕鏈或重鏈殘基，如使用3.7 Å (凡得瓦爾(非極性)相互作用力最高點)之接觸距離嚴格度所評定。

表15. 10A7輕鏈上之TIGIT抗原決定基殘基及其相應抗體決定基殘基

TIGIT		10A7輕鏈	
Asp	72	Asn	94
Leu	73	Gly	91
		Ile	92
His	76	Tyr	27d
		Leu	32
		Tyr	50
Ile	77	Tyr	50
Pro	79	Glu	30
		Tyr	50
		Ile	53

表16. 10A7重鏈上之TIGIT抗原決定基殘基及其相應抗體決定基殘基

TIGIT		10A7重鏈	
Ala	71	Arg	52
		Phe	58
Asp	72	Arg	52
Leu	73	Arg	52
		Arg	95
		Asn	100
Gly	74	Arg	52
Trp	75	Arg	95
		Leu	97
		Gly	98
		His	99
His	76	Gly	98
		Asn	100
Ile	77	Gly	98
Pro	87	Leu	97

【0408】亦對TIGIT界面進行丙胺酸掃描，其中對Gln53、Gln56、Glu60、Leu65、Ile68、Asn70、Leu73、His76、His111、Tyr113及Thr117進行TIGIT殘基之丙胺酸突變。測試此等突變體以及野生型與10A7 Fab片段之結合。在此實驗中，僅Leu73Ala及His76Ala突變影響

10A7結合超過10倍(圖7A至圖7C)。所列出之其他殘基之突變不顯著影響10A7結合(圖7A至圖7C)。此跟與TIGIT結合之10A7的晶體結構接近一致，其中發現Leu73及His76直接在10A7所結合之抗原決定基中。

【0409】 *F. 抗TIGIT抗體4.1D3、1A5及10A7在獨特抗原決定基處識別TIGIT*

【0410】 以上所描述之結構研究顯示三種抗TIGIT抗體4.1D3、1A5及10A7在獨特抗原決定基處識別TIGIT，從而可解釋其獨特的功能性質及特徵。如以下表17中所示，舉例而言，4.1D3在殘基Ser78、Ser80及Lys82處結合TIGIT，而1A5或10A7抗體均不結合該等殘基。圖11為結構渲染圖，其顯示TIGIT之殘基Ser78、Ser80及Lys82被4.1D3而不是被1A5或10A7密切接觸。

表17. 距4.1D3、1A5及10A7抗TIGIT抗體3.7 Å內之TIGIT抗原決定基殘基

4.1D3	1A5	10A7
	53	
55	55	
56	56	
58	58	
60	60	
65	65	
68		
		71
	72	72
73	73	73
		74
		75
76		76
77		77
78		
79		79
80		
82		

		87
111		
	112	
	113	
	114	
	116	
	117	

實例7. 對免疫細胞上之TIGIT、PD-1及CD226表現之表徵

【0411】 接下來，吾等使用多色流式細胞術來表徵TIGIT、PD-1及CD226在得自於多發性骨髓瘤(MM)患者骨髓樣品之CD4+及CD8+ T細胞上的表現。自取自MM患者(n=10)之冷凍骨髓中分離出細胞。所測試之MM患者中有兩位在診斷時及在緩解後再次收集樣品。使用得自於健康供體之冷凍骨髓作為對照(n=8)。在此等實驗中，用以下螢光結合之單株抗體將骨髓樣品染色：BV605 (PD-1)、Alexa Fluor 488 (FoxP3)、PE-DNAM-1 (CD226)、PE-Cy7 (CD45)、BUV737 (CD8)、PerCP-eF710 (CD4)、APC (TIGIT)、亮紫421 (NKp46)、亮紫421 (CD56)、亮紫510 (CD3)、亮紫510 (CD38)、PE-Cy7 (CD319)、PE (CD19)及LIVE/DEAD可固定近紅外死細胞染色(Life Technologies，ThermoFisher)。

【0412】 據顯示，與獲自健康患者外周血之CD4+及CD8+ T細胞相比，TIGIT、PD-1及CD226高度表現於獲自MM患者骨髓之CD4+及CD8+ T細胞上(圖12)。亦確定獲自MM患者骨髓之CD4+及CD8+ T細胞共表現TIGIT及PD-1 (圖13)。鑑於此表現模式，本發明之抗TIGIT抗體適用於作為單一療法或與額外治療劑，諸如PD-1軸結合拮抗劑(例如PD-L1結合拮抗劑，例如抗PD-L1抗體，例如MPDL3280A (阿替珠單抗))組合來治療患有免疫相關疾病或癌症(例如骨髓瘤，例如MM)之患者。

其他實施例

【0413】 儘管已出於清楚理解之目的藉由說明及實例在一定程度上詳細地描述了上述發明，但該等描述及實例不應被視為限制本發明之範疇。應理解，鑑於以上所提供之一般性描述，可實施各種其他實施例。本文中引用之所有專利及科學文獻之揭示內容明確地以全文引用的方式併入。

【符號說明】

無

【序列表】

<110> 美商建南德克公司（GENENTECH, INC.）

<120> 抗TIGIT抗體及使用方法

<150> US 62/369,299

<151> 2016-08-01

<150> US 62/233,230

<151> 2015-09-25

<160> 354

<170> PatentIn第3.5版

<210> 1

<211> 7

<212> PRT

<213> 智人

<400> 1

Ser Asn Ser Ala Ala Trp Asn
1 5

<210> 2

<211> 18

<212> PRT

<213> 智人

<400> 2

Lys Thr Tyr Tyr Arg Phe Lys Trp Tyr Ser Asp Tyr Ala Val Ser Val
1 5 10 15

Lys Gly

<210> 3

<211> 14

<212> PRT

<213> 智人

<400> 3

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

<210> 4
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 4

Lys Ser Ser Gln Thr Val Leu Tyr Ser Ser Asn Asn Lys Lys Tyr Leu
1 5 10 15

Ala

<210> 5
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 5

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser
1 5

<210> 6
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 6

Gln Gln Tyr Tyr Ser Thr Pro Phe Thr
1 5

<210> 7
<211> 23
<212> PRT
<213> 智人

<400> 7

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys
20

<210> 8
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 8

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Asn Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 9
<211> 32
<212> PRT
<213> 智人

<400> 9

Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

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

<210> 10
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 10

Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 11
<211> 30
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Xaa爲Gln或Glu

<400> 11

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser
20 25 30

<210> 12
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 12

Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu Trp Leu Gly
1 5 10

<210> 13
<211> 32
<212> PRT
<213> 智人

<400> 13

Arg Ile Thr Ile Asn Pro Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Gln
1 5 10 15

Leu Asn Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val Phe Tyr Cys Thr Arg
20 25 30

<210> 14
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 14

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 15
<211> 30
<212> PRT
<213> 智人

<400> 15

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser
20 25 30

<210> 16
<211> 30
<212> PRT
<213> 智人

<400> 16

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser
20 25 30

<210> 17
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人

<400> 17

Ser Tyr Pro Met Asn
1 5

<210> 18
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 18

Trp Ile Asn Thr Asn Thr Gly Asn Pro Thr Tyr Val Gln Gly Phe Thr
1 5 10 15

Gly

<210> 19
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<400> 19

Thr Gly Gly His Thr Tyr Asp Ser Tyr Ala Phe Asp Val
1 5 10

<210> 20
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 20

Arg Ala Ser Gln Val Ile Ser Ser Ser Leu Ala
1 5 10

<210> 21
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 21

Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser
1 5

<210> 22
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)

<223> Xaa爲Cys、Ser或Tyr

<400> 22

Gln His Leu His Gly Tyr Pro Xaa Asn
1 5

<210> 23

<211> 9

<212> PRT

<213> 智人

<400> 23

Gln His Leu His Gly Tyr Pro Ser Asn
1 5

<210> 24

<211> 30

<212> PRT

<213> 智人

<400> 24

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

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

<210> 25

<211> 14

<212> PRT

<213> 智人

<400> 25

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly His Gly Leu Glu Trp Met Gly
1 5 10

<210> 26

<211> 32

<212> PRT

<213> 智人

<400> 26

Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Asn Thr Ala Tyr Leu Gln
1 5 10 15

Ile Ser Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 27

<211> 11

<212> PRT

<213> 智人

<400> 27

Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 28

<211> 9

<212> PRT

<213> 智人

<400> 28

Gln His Leu His Gly Tyr Pro Cys Asn
1 5

<210> 29

<211> 30

<212> PRT

<213> 智人

<400> 29

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

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

<210> 30

<211> 23

<212> PRT

<213> 智人

<400> 30

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
20

<210> 31

<211> 15

<212> PRT

<213> 智人

<400> 31

Trp Tyr Gln Gln Asn Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 32

<211> 32

<212> PRT

<213> 智人

<400> 32

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Val Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 33

<211> 10

<212> PRT

<213> 智人

<400> 33

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 34

<211> 126
<212> PRT
<213> 智人

<400> 34

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30

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

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

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

Gln Phe Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val
85 90 95

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

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 35
<211> 126
<212> PRT
<213> 智人

<400> 35

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser Ser Asn

20										25										30																			
Ser	Ala	Ala	Trp	Asn	Trp	Ile	Arg	Gln	Ser	Pro	Ser	Arg	Gly	Leu	Glu																								
35										40										45																			
Trp	Leu	Gly	Lys	Thr	Tyr	Tyr	Arg	Phe	Lys	Trp	Tyr	Ser	Asp	Tyr	Ala																								
50										55										60																			
Val	Ser	Val	Lys	Gly	Arg	Ile	Thr	Ile	Asn	Pro	Asp	Thr	Ser	Lys	Asn																								
65										70										75										80									
Gln	Phe	Ser	Leu	Gln	Leu	Asn	Ser	Val	Thr	Pro	Glu	Asp	Thr	Ala	Val																								
85										90										95																			
Phe	Tyr	Cys	Thr	Arg	Glu	Ser	Thr	Thr	Tyr	Asp	Leu	Leu	Ala	Gly	Pro																								
100										105										110																			
Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser																										
115										120										125																			
<210>	36																																						
<211>	113																																						
<212>	PRT																																						
<213>	智人																																						
<400>	36																																						
Asp	Ile	Val	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Asp	Ser	Leu	Ala	Val	Ser	Leu	Gly																								
1				5				10				15																											
Glu	Arg	Ala	Thr	Ile	Asn	Cys	Lys	Ser	Ser	Gln	Thr	Val	Leu	Tyr	Ser																								
20										25										30																			
Ser	Asn	Asn	Lys	Lys	Tyr	Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln																								
35										40										45																			
Pro	Pro	Asn	Leu	Leu	Ile	Tyr	Trp	Ala	Ser	Thr	Arg	Glu	Ser	Gly	Val																								
50										55										60																			

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

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

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

Lys

<210> 37
<211> 122
<212> PRT
<213> 智人

<400> 37

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

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

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

Gly Trp Ile Asn Thr Asn Thr Gly Asn Pro Thr Tyr Val Gln Gly Phe
50 55 60

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

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

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

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

<210> 38
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 38

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

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

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

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

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

Glu Asp Phe Val Thr Tyr Tyr Cys Gln His Leu His Gly Tyr Pro Ser
85 90 95

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

<210> 39
<211> 122
<212> PRT
<213> 智人

<400> 39

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

Ser	Val	Arg	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Ser	Tyr	
			20					25						30		
Pro	Met	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	His	Gly	Leu	Glu	Trp	Met	
		35					40					45				
Gly	Trp	Ile	Asn	Thr	Asn	Thr	Gly	Asn	Pro	Thr	Tyr	Val	Gln	Gly	Phe	
	50					55					60					
Thr	Gly	Arg	Phe	Val	Phe	Ser	Leu	Asp	Thr	Ser	Val	Asn	Thr	Ala	Tyr	
65					70					75					80	
Leu	Gln	Ile	Ser	Ser	Leu	Lys	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Phe	Cys	
				85					90					95		
Ala	Arg	Thr	Gly	Gly	His	Thr	Tyr	Asp	Ser	Tyr	Ala	Phe	Asp	Val	Trp	
			100					105					110			
Gly	Gln	Gly	Thr	Met	Val	Thr	Val	Ser	Ser							
	115						120									
<210>	40															
<211>	107															
<212>	PRT															
<213>	智人															
<400>	40															
Asp	Ile	Gln	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Thr	Phe	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly	
1				5					10					15		
Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Val	Ile	Ser	Ser	Ser	
			20					25					30			
Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Asn	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	
		35					40					45				
Tyr	Ala	Ala	Ser	Thr	Leu	Gln	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	
	50					55					60					

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

Glu Asp Phe Val Thr Tyr Tyr Cys Gln His Leu His Gly Tyr Pro Cys
85 90 95

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

<210> 41
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人

<400> 41

Asn Tyr Pro Met Asn
1 5

<210> 42
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 42

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

Glu

<210> 43
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 43

Thr Ala Ile Thr Ser Val Tyr His Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 44
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 44

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

<210> 45
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 45

Gly Ala Thr Thr Leu Gln Ser
1 5

<210> 46
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> Xaa爲Cys、Ser或Tyr

<400> 46

Gln Lys Leu Asn Ser His Pro Xaa Ser
1 5

<210> 47
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 47

Gln Lys Leu Asn Ser His Pro Cys Ser
1 5

<210> 48
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 48

Gln Lys Leu Asn Ser His Pro Ser Ser
1 5

<210> 49
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 49

Gln Lys Leu Asn Ser His Pro Tyr Ser
1 5

<210> 50
<211> 30
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Xaa爲Glu或Gln

<400> 50

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

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

<210> 51
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 51

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Met Gly
1 5 10

<210> 52
<211> 32
<212> PRT
<213> 智人

<400> 52

Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Thr Thr Ala Tyr Leu Gln
1 5 10 15

Ile Ser Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 53
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 53

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 54
<211> 30
<212> PRT
<213> 智人

<400> 54

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

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

<210> 55
<211> 30
<212> PRT
<213> 智人

<400> 55

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

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

<210> 56

<211> 23

<212> PRT

<213> 智人

<400> 56

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
20

<210> 57

<211> 15

<212> PRT

<213> 智人

<400> 57

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Arg Val Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 58

<211> 32

<212> PRT

<213> 智人

<400> 58

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Glu Ser Gly Thr Glu Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Leu Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 59
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 59

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 60
<211> 120
<212> PRT
<213> 智人

<400> 60

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

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

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

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

Thr Glu Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

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

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 61
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 61

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

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

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

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

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

Glu Asp Leu Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Lys Leu Asn Ser His Pro Cys
85 90 95

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

<210> 62
<211> 120
<212> PRT
<213> 智人

<400> 62

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

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

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

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

Thr Glu Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

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

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 63
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 63

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

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

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

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

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

65707580

Glu Asp Leu Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Lys Leu Asn Ser His Pro Ser
859095

Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100105

<210> 64
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 64

Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly
151015

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Tyr
202530

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Arg Val Leu Ile
354045

Tyr Gly Ala Thr Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
505560

Ser Glu Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65707580

Glu Asp Leu Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Lys Leu Asn Ser His Pro Tyr
859095

Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100105

<210> 65
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 65

Gln His Leu His Gly Tyr Pro Tyr Asn
1 5

<210> 66
<211> 122
<212> PRT
<213> 智人

<400> 66

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

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

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

Gly Trp Ile Asn Thr Asn Thr Gly Asn Pro Thr Tyr Val Gln Gly Phe
50 55 60

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

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

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

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

<210> 67
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 67

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

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

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

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

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

Glu Asp Phe Val Thr Tyr Tyr Cys Gln His Leu His Gly Tyr Pro Tyr
85 90 95

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

<210> 68

<211> 7

<212> PRT

<213> 溝鼠

<400> 68

Thr Tyr Gly Met Gly Val Ser
1 5

<210> 69

<211> 16

<212> PRT

<213> 溝鼠

<400> 69

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

151051

<210> 70
<211> 11
<212> PRT
<213> 溝鼠

<400> 70

Thr Gly Gly Ala Val Ile Thr Trp Phe Ala Tyr
1510

<210> 71
<211> 11
<212> PRT
<213> 溝鼠

<400> 71

Lys Ala Ser Gln Ser Val Gly Lys Asn Ile Ala
1510

<210> 72
<211> 7
<212> PRT
<213> 溝鼠

<400> 72

Tyr Ala Ser Asn Arg Tyr Thr
15

<210> 73
<211> 9
<212> PRT
<213> 溝鼠

<400> 73

Gln His Ile Tyr Asn Ser Pro Tyr Pro
15

<210> 74
<211> 30
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Xaa爲Glu或Gln

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Xaa爲Ser或Thr

<220>

<221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Xaa爲Ala或Gly

<220>

<221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> Xaa爲Ile或Leu

<220>

<221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Xaa爲Leu或Val

<220>

<221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> Xaa爲Lys或Gln

<220>

<221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> Xaa爲Ser或Thr

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Xaa爲His或Gln

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Xaa爲Ser或Thr

<220>
<221> MOD_RES
<222> (23)..(23)
<223> Xaa爲Ser或Thr

<400> 74

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

Thr Leu Xaa Leu Thr Cys Xaa Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser
20 25 30

<210> 75
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> Xaa爲Pro或Ser

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Xaa爲Glu或Gly

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> Xaa爲Ala或Gly

<400> 75

Trp Ile Arg Gln Pro Xaa Xaa Lys Xaa Leu Glu Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 76
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> Xaa爲Ile或Val

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> Xaa爲Ser或Thr

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> Xaa爲Ala或Thr

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> Xaa爲Lys或Asn

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Xaa爲Asp或Asn

<220>
<221> MOD_RES
<222> (13)..(13)
<223> Xaa爲Ala或Val

<220>
<221> MOD_RES
<222> (14)..(14)
<223> Xaa爲Phe或Val

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Xaa爲Asn或Thr

<220>
<221> MOD_RES
<222> (17)..(17)
<223> Xaa爲Met或Val

<220>
<221> MOD_RES
<222> (19)..(19)
<223> Xaa爲Asn或Ser

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> Xaa爲Met或Val

<220>
<221> MOD_RES
<222> (22)..(22)
<223> Xaa爲Pro或Thr

<220>
<221> MOD_RES
<222> (23)..(23)
<223> Xaa爲Thr或Val

<400> 76

Arg Leu Thr Xaa Xaa Lys Asp Xaa Ser Xaa Xaa Gln Xaa Xaa Leu Xaa
1 5 10 15

Xaa Thr Xaa Xaa Asp Xaa Xaa Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala His
20 25 30

<210> 77
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 77

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 78
<211> 30
<212> PRT
<213> 溝鼠

<400> 78

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

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

<210> 79
<211> 14
<212> PRT
<213> 溝鼠

<400> 79

Trp Ile Arg Gln Pro Ser Glu Lys Gly Leu Glu Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 80
<211> 32
<212> PRT
<213> 溝鼠

<400> 80

Arg Leu Thr Val Ser Lys Asp Ala Ser Asn Asp Gln Ala Phe Leu Asn
1 5 10 15

Val Thr Ser Val Asp Thr Thr Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala His
20 25 30

<210> 81
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 81

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

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser

202530

<210> 82
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 82

Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu Trp Leu Ala
1510

<210> 83
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 83

Arg Leu Thr Val Thr Lys Asp Ala Ser Lys Asn Gln Ala Val Leu Thr
151015

Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala His
202530

<210> 84
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 84

Arg Leu Thr Ile Thr Lys Asp Ala Ser Lys Asn Gln Ala Val Leu Thr
151015

Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala His

202530

<210> 85
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 85

Arg Leu Thr Val Thr Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Ala Val Leu Thr
1201015

Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala His
202530

<210> 86
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 86

Arg Leu Thr Val Thr Lys Asp Ala Ser Lys Asn Gln Val Val Leu Thr
1201015

Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala His
202530

<210> 87
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 87

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

1	5	10	15
Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala His			
	20	25	30
<210> 88			
<211> 23			
<212> PRT			
<213> 人工序列			
<220>			
<223> 合成構築體			
<220>			
<221> MOD_RES			
<222> (1)..(1)			
<223> Xaa爲Asp或Asn			
<220>			
<221> MOD_RES			
<222> (3)..(3)			
<223> Xaa爲Gln或Val			
<220>			
<221> MOD_RES			
<222> (9)..(9)			
<223> Xaa爲Lys或Ser			
<220>			
<221> MOD_RES			
<222> (11)..(11)			
<223> Xaa爲Leu或Met			
<220>			
<221> MOD_RES			
<222> (13)..(13)			
<223> Xaa爲Ala或Ile			
<220>			
<221> MOD_RES			
<222> (21)..(21)			
<223> Xaa爲Ile或Met			
<220>			
<221> MOD_RES			
<222> (22)..(22)			
<223> Xaa爲Asn或Thr			

<400> 88

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

Asp Arg Val Thr Xaa Xaa Cys
20

<210> 89
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> Xaa爲Lys或Gln

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> Xaa爲Ala或Ser

<400> 89

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Xaa Xaa Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 90
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> Xaa爲Asp或Ser

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Xaa爲Ser或Thr

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> Xaa爲Gly或Ser

<220>
<221> MOD_RES
<222> (17)..(17)
<223> Xaa爲Phe或Leu

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> Xaa爲Asn或Ser

<220>
<221> MOD_RES
<222> (21)..(21)
<223> Xaa爲Ser或Thr

<220>
<221> MOD_RES
<222> (22)..(22)
<223> Xaa爲Leu或Val

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> Xaa爲Ala或Pro

<220>
<221> MOD_RES
<222> (27)..(27)
<223> Xaa爲Ala或Ile

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> Xaa爲Phe或Thr

<220>
<221> MOD_RES
<222> (30)..(30)
<223> Xaa爲Phe或Tyr

<400> 90

Gly Val Pro Xaa Arg Phe Xaa Gly Xaa Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Xaa Thr Ile Xaa Xaa Xaa Gln Xaa Glu Asp Xaa Ala Xaa Xaa Tyr Cys
20 25 30

<210> 91

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Xaa爲Gln或Thr

<220>

<221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Xaa爲Leu或Val

<400> 91

Phe Gly Xaa Gly Thr Lys Xaa Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 92

<211> 23

<212> PRT

<213> 溝鼠

<400> 92

Asn Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Lys Ser Met Ser Ile Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Met Asn Cys
20

<210> 93
<211> 15
<212> PRT
<213> 溝鼠

<400> 93

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 94
<211> 32
<212> PRT
<213> 溝鼠

<400> 94

Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly Gly Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Asn Thr Val Gln Ala Glu Asp Ala Ala Phe Phe Tyr Cys
20 25 30

<210> 95
<211> 10
<212> PRT
<213> 溝鼠

<400> 95

Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 96
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 96

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
20

<210> 97
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 97

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 98
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 98

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 99
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 99

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 100
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 100

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 101
<211> 121
<212> PRT
<213> 溝鼠

<400> 101

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

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

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

Trp Leu Ala Ser Ile Trp Trp Asn Gly Asn Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

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

Phe Leu Asn Val Thr Ser Val Asp Thr Thr Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala His Thr Gly Gly Ala Val Ile Thr Trp Phe Ala Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 102
<211> 107
<212> PRT
<213> 溝鼠

<400> 102

Asn Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Lys Ser Met Ser Ile Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Met Asn Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Gly Lys Asn
20 25 30

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

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

Gly Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Thr Val Gln Ala
65 70 75 80

Glu Asp Ala Ala Phe Phe Tyr Cys Gln His Ile Tyr Asn Ser Pro Tyr
85 90 95

Pro Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 103
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 103

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

1 5 10 15

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

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

Trp Leu Ala Ser Ile Trp Trp Asn Gly Asn Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

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

Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala His Thr Gly Gly Ala Val Ile Thr Trp Phe Ala Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 104
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 104

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

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

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

35

40

45

Trp Leu Ala Ser Ile Trp Trp Asn Gly Asn Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

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

Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala His Thr Gly Gly Ala Val Ile Thr Trp Phe Ala Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 105
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 105

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

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

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

Trp Leu Ala Ser Ile Trp Trp Asn Gly Asn Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

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

I811892

65 70 75 80

Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr

85 90 95

Cys Ala His Thr Gly Gly Ala Val Ile Thr Trp Phe Ala Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210>	106
<211>	121
<212>	PRT
<213>	人工序列

<223> 合成構築體

<400> 106

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

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

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

Trp Leu Ala Ser Ile Trp Trp Asn Gly Asn Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

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

Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala His Thr Gly Gly Ala Val Ile Thr Trp Phe Ala Tyr Trp Gly

100105110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115120

<210> 107
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 107

Glu Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Ala Leu Val Lys Pro Thr Gln
151015

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Tyr
202530

Gly Met Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu
354045

Trp Leu Ala Ser Ile Trp Trp Asn Gly Asn Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
505560

Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Thr Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
65707580

Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
859095

Cys Ala His Thr Gly Gly Ala Val Ile Thr Trp Phe Ala Tyr Trp Gly
100105110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115120

<210> 108

<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 108

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

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

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

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

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

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ile Tyr Asn Ser Pro Tyr
85 90 95

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

<210> 109
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 109

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

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

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

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

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

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ile Tyr Asn Ser Pro Tyr
85 90 95

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

<210> 110
<211> 7
<212> PRT
<213> 溝鼠

<400> 110

Thr Tyr Gly Met Gly Val Ser
1 5

<210> 111
<211> 16
<212> PRT
<213> 溝鼠

<400> 111

Ser Ile Trp Trp Asn Gly Asn Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Arg Ser
1 5 10 15

<210> 112
<211> 11
<212> PRT

<213> 溝鼠

<400> 112

Thr Gly Gly Ala Val Ile Thr Trp Phe Ala Tyr
1 5 10

<210> 113

<211> 11

<212> PRT

<213> 溝鼠

<400> 113

Lys Ala Ser Gln Ser Val Gly Lys Asn Ile Ala
1 5 10

<210> 114

<211> 7

<212> PRT

<213> 溝鼠

<400> 114

Tyr Ala Ser Asn Arg Tyr Thr
1 5

<210> 115

<211> 9

<212> PRT

<213> 溝鼠

<400> 115

Gln His Ile Tyr Asn Ser Pro Tyr Pro
1 5

<210> 116

<211> 30

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Xaa爲Glu或Gln

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> Xaa爲Ser或Thr

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> Xaa爲Ala或Gly

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Xaa爲Ile或Leu

<220>
<221> MOD_RES
<222> (12)..(12)
<223> Xaa爲Leu或Val

<220>
<221> MOD_RES
<222> (13)..(13)
<223> Xaa爲Lys或Gln

<220>
<221> MOD_RES
<222> (15)..(15)
<223> Xaa爲Ser或Thr

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Xaa爲His或Gln

<220>
<221> MOD_RES
<222> (19)..(19)
<223> Xaa爲Ser或Thr

<220>
<221> MOD_RES
<222> (23)..(23)
<223> Xaa爲Ser或Thr

<400> 116

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

Thr Leu Xaa Leu Thr Cys Xaa Phe Ser Gly Phe Ser Leu Thr
20 25 30

<210> 117

<211> 14

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<220>

<221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Xaa爲Pro或Ser

<220>

<221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Xaa爲Glu或Gly

<220>

<221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> Xaa爲Ala或Gly

<400> 117

Trp Ile Arg Gln Pro Xaa Xaa Lys Xaa Leu Glu Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 118

<211> 32

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<220>

<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> Xaa爲Ile或Val

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> Xaa爲Ser或Thr

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> Xaa爲Lys或Asn

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Xaa爲Asp或Asn

<220>
<221> MOD_RES
<222> (13)..(13)
<223> Xaa爲Ala或Val

<220>
<221> MOD_RES
<222> (14)..(14)
<223> Xaa爲Phe或Val

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Xaa爲Asn或Thr

<220>
<221> MOD_RES
<222> (17)..(17)
<223> Xaa爲Met或Val

<220>
<221> MOD_RES
<222> (19)..(19)
<223> Xaa爲Asn或Ser

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> Xaa爲Met或Val

<220>

<221> MOD_RES
<222> (22)..(22)
<223> Xaa爲Pro或Thr

<220>
<221> MOD_RES
<222> (23)..(23)
<223> Xaa爲Thr或Val

<400> 118

Arg Leu Thr Xaa Xaa Lys Asp Thr Ser Xaa Xaa Gln Xaa Xaa Leu Xaa
1 5 10 15

Xaa Thr Xaa Xaa Asp Xaa Xaa Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala His
20 25 30

<210> 119
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 119

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 120
<211> 30
<212> PRT
<213> 溝鼠

<400> 120

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

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

<210> 121
<211> 14

<212> PRT
<213> 溝鼠

<400> 121

Trp Ile Arg Gln Pro Ser Glu Lys Gly Leu Glu Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 122
<211> 32
<212> PRT
<213> 溝鼠

<400> 122

Arg Leu Thr Val Ser Lys Asp Thr Ser Asn Asp Gln Ala Phe Leu Asn
1 5 10 15

Val Thr Ser Val Asp Thr Thr Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala His
20 25 30

<210> 123
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 123

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

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

<210> 124
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 124

Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 125

<211> 32

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 125

Arg Leu Thr Val Thr Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Ala Val Leu Thr
1 5 10 15

Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala His
20 25 30

<210> 126

<211> 32

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 126

Arg Leu Thr Ile Thr Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Ala Val Leu Thr
1 5 10 15

Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala His
20 25 30

<210> 127

<211> 32

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 127

Arg Leu Thr Val Thr Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val Val Leu Thr
1 5 10 15

Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala His
20 25 30

<210> 128

<211> 32

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 128

Arg Leu Thr Ile Thr Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val Val Leu Thr
1 5 10 15

Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala His
20 25 30

<210> 129

<211> 23

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Xaa爲Glu或Asn

<220>

<221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> Xaa爲Ala或Lys

<220>

<221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Xaa爲Ser或Thr

<220>

<221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> Xaa爲Leu或Met

<220>

<221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> Xaa爲Ile或Val

<220>

<221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> Xaa爲Ile或Pro

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Xaa爲Asp或Glu

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Xaa爲Ala或Val

<220>

<221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> Xaa爲Leu或Met

<220>

<221> MOD_RES

<222> (22)..(22)

<223> Xaa爲Asn或Ser

<400> 129

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

Xaa Arg Xaa Thr Xaa Xaa Cys
20

<210> 130

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<220>

<221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Xaa爲Pro或Thr

<220>

<221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> Xaa爲Ala或Ser

<220>

<221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> Xaa爲Gln或Arg

<400> 130

Trp Tyr Gln Gln Lys Xaa Gly Gln Xaa Pro Xaa Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 131

<211> 32

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa爲Ile或Val

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Xaa爲Ala或Asp

<220>

<221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Xaa爲Ser或Thr

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> Xaa爲Gly或Ser

<220>
<221> MOD_RES
<222> (14)..(14)
<223> Xaa爲Asp或Glu

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> Xaa爲Asn或Ser

<220>
<221> MOD_RES
<222> (22)..(22)
<223> Xaa爲Leu或Val

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> Xaa爲Ala或Ser

<220>
<221> MOD_RES
<222> (27)..(27)
<223> Xaa爲Ala或Phe

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> Xaa爲Phe或Val

<220>
<221> MOD_RES
<222> (30)..(30)
<223> Xaa爲Phe或Tyr

<400> 131

Gly Xaa Pro Xaa Arg Phe Xaa Gly Xaa Gly Ser Gly Thr Xaa Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Xaa Ser Xaa Gln Xaa Glu Asp Xaa Ala Xaa Xaa Tyr Cys
20 25 30

<210> 132
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> Xaa爲Gln或Thr

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Xaa爲Leu或Val

<400> 132

Phe Gly Xaa Gly Thr Lys Xaa Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 133
<211> 23
<212> PRT
<213> 溝鼠

<400> 133

Asn Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Lys Ser Met Ser Ile Ser Ile Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Met Asn Cys
20

<210> 134
<211> 15
<212> PRT
<213> 溝鼠

<400> 134

Trp Tyr Gln Gln Lys Thr Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 135
<211> 32
<212> PRT
<213> 溝鼠

<400> 135

Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly Gly Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Asn Ser Val Gln Ala Glu Asp Ala Ala Phe Phe Tyr Cys
20 25 30

<210> 136
<211> 10
<212> PRT
<213> 溝鼠

<400> 136

Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 137
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 137

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys
20

<210> 138
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 138

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Arg Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 139
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 139

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 140
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 140

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

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 141
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 141

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

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 142

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 142

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 143

<211> 121

<212> PRT

<213> 溝鼠

<400> 143

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

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

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

Trp Leu Ala Ser Ile Trp Trp Asn Gly Asn Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

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

Phe Leu Asn Val Thr Ser Val Asp Thr Thr Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala His Thr Gly Gly Ala Val Ile Thr Trp Phe Ala Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 144
<211> 107
<212> PRT
<213> 溝鼠

<400> 144

Asn Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Lys Ser Met Ser Ile Ser Ile Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Met Asn Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Gly Lys Asn
20 25 30

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

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

Gly Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Ser Val Gln Ala
65 70 75 80

Glu Asp Ala Ala Phe Phe Tyr Cys Gln His Ile Tyr Asn Ser Pro Tyr
85 90 95

Pro Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 145
<211> 121

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 145

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

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

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

Trp Leu Ala Ser Ile Trp Trp Asn Gly Asn Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

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

Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala His Thr Gly Gly Ala Val Ile Thr Trp Phe Ala Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 146
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 146

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

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

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

Trp Leu Ala Ser Ile Trp Trp Asn Gly Asn Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

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

Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala His Thr Gly Gly Ala Val Ile Thr Trp Phe Ala Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 147
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 147

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

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

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

Trp Leu Ala Ser Ile Trp Trp Asn Gly Asn Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

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

Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala His Thr Gly Gly Ala Val Ile Thr Trp Phe Ala Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 148
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 148

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

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

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

Trp Leu Ala Ser Ile Trp Trp Asn Gly Asn Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

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

Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala His Thr Gly Gly Ala Val Ile Thr Trp Phe Ala Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 149
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 149

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

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

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

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

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

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

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

<210> 150
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 150

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

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

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

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

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

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

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

<210> 151
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 151

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

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

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

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

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

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

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

<210> 152

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 152

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

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

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

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

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

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

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

<210> 153
<211> 5
<212> PRT
<213> 溝鼠

<400> 153

Glu Tyr Ser Ile Tyr
1 5

<210> 154
<211> 17
<212> PRT
<213> 溝鼠

<400> 154

Arg Ile Asp Pro Lys Asn Gly Arg Thr Tyr Tyr Val Asp Lys Phe Lys
1 5 10 15

Asn

<210> 155
<211> 8
<212> PRT
<213> 溝鼠

<400> 155

Ile Tyr Gly Phe Tyr Phe Asp Phe
1 5

<210> 156
<211> 11
<212> PRT
<213> 溝鼠

<400> 156

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

<210> 157
<211> 7
<212> PRT
<213> 溝鼠

<400> 157

Asn Thr Asp Asn Leu Gln Ser
1 5

<210> 158
<211> 8
<212> PRT
<213> 溝鼠

<400> 158

Tyr Gln Tyr Asn Asn Gly Phe Thr
1 5

<210> 159
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)

<223> Xaa爲Gln或Val

<220>

<221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> Xaa爲Ala或Pro

<220>

<221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> Xaa爲Leu或Val

<220>

<221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Xaa爲Lys或Gln

<220>

<221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> Xaa爲Lys或Arg

<220>

<221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa爲Leu或Val

<220>

<221> MOD_RES

<222> (25)..(25)

<223> Xaa爲Ser或Thr

<400> 159

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

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

<210> 160

<211> 14

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> Xaa爲Lys或Arg

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> Xaa爲Ala或Arg

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Xaa爲Gly或Lys

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> Xaa爲Arg或Ser

<220>
<221> MOD_RES
<222> (12)..(12)
<223> Xaa爲Ile或Trp

<220>
<221> MOD_RES
<222> (13)..(13)
<223> Xaa爲Ile或Met

<400> 160

Trp Val Xaa Gln Xaa Pro Xaa Gln Xaa Leu Glu Xaa Xaa Gly
1 5 10

<210> 161
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa爲Ala或Val

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> Xaa爲Ile或Leu

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> Xaa爲Ala或Arg

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> Xaa爲Ala或Ser

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Xaa爲Asn或Ser

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Xaa爲Glu或Gln

<220>
<221> MOD_RES
<222> (21)..(21)
<223> Xaa爲Arg或Thr

<220>
<221> MOD_RES
<222> (27)..(27)
<223> Xaa爲Thr或Val

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> Xaa爲Phe或Tyr

<220>
<221> MOD_RES
<222> (31)..(31)
<223> Xaa爲Ala或Thr

<400> 161

Arg Xaa Thr Xaa Thr Xaa Asp Thr Ser Xaa Xaa Thr Ala Tyr Met Xaa
1 5 10 15

Leu Ser Ser Leu Xaa Ser Glu Asp Thr Ala Xaa Tyr Xaa Cys Xaa Arg
20 25 30

<210> 162
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> Xaa爲Thr或Val

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> Xaa爲Leu或Met

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> Xaa爲Ala或Val

<400> 162

Trp Gly Gln Gly Xaa Xaa Val Thr Xaa Ser Ser
1 5 10

<210> 163
<211> 30
<212> PRT
<213> 溝鼠

<400> 163

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

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

<210> 164
<211> 14
<212> PRT
<213> 溝鼠

<400> 164

Trp Val Lys Gln Arg Pro Lys Gln Ser Leu Glu Ile Ile Gly
1 5 10

<210> 165
<211> 32
<212> PRT
<213> 溝鼠

<400> 165

Arg Ala Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn Thr Ala Tyr Met Gln
1 5 10 15

Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Thr Arg
20 25 30

<210> 166
<211> 11
<212> PRT
<213> 溝鼠

<400> 166

Trp Gly Gln Gly Val Met Val Thr Ala Ser Ser
1 5 10

<210> 167
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 167

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

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

<210> 168
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 168

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Ile Ile Gly
1 5 10

<210> 169
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 169

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Ile Gly
1 5 10

<210> 170
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 170

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Ile Met Gly
1 5 10

<210> 171
<211> 14

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 171

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met Gly
1 5 10

<210> 172
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 172

Arg Ala Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr Met Glu
1 5 10 15

Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Thr Arg
20 25 30

<210> 173
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 173

Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr Met Glu
1 5 10 15

Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Thr Arg
20 25 30

<210> 174
<211> 32

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 174

Arg Ala Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr Met Glu
1 5 10 15

Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Thr Arg
20 25 30

<210> 175
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 175

Arg Ala Thr Leu Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr Met Glu
1 5 10 15

Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Thr Arg
20 25 30

<210> 176
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 176

Arg Ala Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr Met Glu
1 5 10 15

Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Arg
20 25 30

<210> 177
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 177

Arg Ala Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr Met Glu
1 5 10 15

Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 178
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 178

Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr Met Glu
1 5 10 15

Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 179
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 179

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 180
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Xaa爲Asp或Asn

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> Xaa爲His或Gln

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> Xaa爲Phe或Leu

<220>
<221> MOD_RES
<222> (21)..(21)
<223> Xaa爲Ile或Leu

<220>
<221> MOD_RES
<222> (22)..(22)
<223> Xaa爲Ser或Thr

<400> 180

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

Asp Arg Val Thr Xaa Xaa Cys
20

<210> 181
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> Xaa爲Leu或Pro

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> Xaa爲Glu或Lys

<400> 181

Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Xaa	Gly	Xaa	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr
1				5					10					15

<210> 182
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa爲Ile或Val

<220>
<221> MOD_RES
<222> (14)..(14)
<223> Xaa爲Asp或Glu

<220>
<221> MOD_RES
<222> (15)..(15)
<223> Xaa爲Phe或Tyr

<220>
<221> MOD_RES
<222> (27)..(27)
<223> Xaa爲Ala或Phe

<220>
<221> MOD_RES
<222> (31)..(31)
<223> Xaa爲Phe或Tyr

<400> 182

Gly Xaa Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Xaa Xaa Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Xaa Ala Thr Tyr Xaa Cys
20 25 30

<210> 183
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> Xaa爲Gln或Ser

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Xaa爲Leu或Val

<400> 183

Phe Gly Xaa Gly Thr Lys Xaa Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 184
<211> 23
<212> PRT
<213> 溝鼠

<400> 184

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

Asp Arg Val Thr Leu Ser Cys
20

<210> 185
<211> 15
<212> PRT
<213> 溝鼠

<400> 185

Trp Tyr Gln Gln Lys Leu Gly Glu Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 186
<211> 32
<212> PRT
<213> 溝鼠

<400> 186

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

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Phe Cys
20 25 30

<210> 187
<211> 10
<212> PRT
<213> 溝鼠

<400> 187

Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 188
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 188

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
20

<210> 189

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 189

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 190

<211> 32

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 190

Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Tyr Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys
20 25 30

<210> 191

<211> 32

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 191

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Tyr Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys
20 25 30

<210> 192

<211> 32

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> Seq_193

<400> 192

Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys
20 25 30

<210> 193

<211> 32

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 193

Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Tyr Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 194

<211> 32

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 194

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 195
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 195

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Tyr Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 196
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 196

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 197
<211> 117
<212> PRT
<213> 溝鼠

<400> 197

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

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

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

Gly Arg Ile Asp Pro Lys Asn Gly Arg Thr Tyr Tyr Val Asp Lys Phe
50 55 60

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

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

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

Val Thr Ala Ser Ser
115

<210> 198

<211> 106

<212> PRT

<213> 溝鼠

<400> 198

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

Asp Arg Val Thr Leu Ser Cys Lys Gly Ser Gln Asn Val Asn Lys Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 199
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 199

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

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

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

Gly Arg Ile Asp Pro Lys Asn Gly Arg Thr Tyr Tyr Val Asp Lys Phe
50 55 60

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

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

Thr Arg Ile Tyr Gly Phe Tyr Phe Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 200
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 200

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

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

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

Gly Arg Ile Asp Pro Lys Asn Gly Arg Thr Tyr Tyr Val Asp Lys Phe
50 55 60

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

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

Thr Arg Ile Tyr Gly Phe Tyr Phe Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 201
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 201

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

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

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

Gly Arg Ile Asp Pro Lys Asn Gly Arg Thr Tyr Tyr Val Asp Lys Phe
50 55 60

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

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

Thr Arg Ile Tyr Gly Phe Tyr Phe Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 202
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 202

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

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

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

Gly Arg Ile Asp Pro Lys Asn Gly Arg Thr Tyr Tyr Val Asp Lys Phe
50 55 60

Lys Asn Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Thr Arg Ile Tyr Gly Phe Tyr Phe Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 203
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 203

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

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

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

Gly Arg Ile Asp Pro Lys Asn Gly Arg Thr Tyr Tyr Val Asp Lys Phe
50 55 60

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

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

Thr Arg Ile Tyr Gly Phe Tyr Phe Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 204
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 204

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

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

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

Gly Arg Ile Asp Pro Lys Asn Gly Arg Thr Tyr Tyr Val Asp Lys Phe
50 55 60

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

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

Thr Arg Ile Tyr Gly Phe Tyr Phe Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 205
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 205

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

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

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

Gly Arg Ile Asp Pro Lys Asn Gly Arg Thr Tyr Tyr Val Asp Lys Phe
50 55 60

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

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

Thr Arg Ile Tyr Gly Phe Tyr Phe Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 206
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 206

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

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

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

Gly Arg Ile Asp Pro Lys Asn Gly Arg Thr Tyr Tyr Val Asp Lys Phe
50 55 60

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

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

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

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 207
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 207

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

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

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

Gly Arg Ile Asp Pro Lys Asn Gly Arg Thr Tyr Tyr Val Asp Lys Phe
50 55 60

Lys Asn Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

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

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 208
<211> 106

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 208

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

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

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

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

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

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

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

<210> 209
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 209

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

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

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

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

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

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

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

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

<220>
<223> 合成構築體

<400> 210

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

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

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

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

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

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

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

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

<220>
<223> 合成構築體

<400> 211

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

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

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

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

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

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

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

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

<220>
<223> 合成構築體

<400> 212

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

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

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

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

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

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

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

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

<220>
<223> 合成構築體

<400> 213

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

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

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

Gly Arg Ile Asp Pro Lys Asn Gly Arg Thr Tyr Tyr Val Asp Lys Phe
50 55 60

Lys Asn Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

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

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 214
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 214

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

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

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

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

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

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

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

<210> 215
<211> 5
<212> PRT
<213> 溝鼠

<400> 215

Glu His Ser Ile Tyr
1 5

<210> 216
<211> 17
<212> PRT
<213> 溝鼠

<400> 216

Arg Ile Asp Pro Lys Asn Gly Arg Thr Tyr Phe Val Asp Lys Phe Lys
1 5 10 15

Asn

<210> 217
<211> 8
<212> PRT
<213> 溝鼠

<400> 217

Ile Asp Gly Phe Tyr Phe Asp Phe
1 5

<210> 218
<211> 11
<212> PRT
<213> 溝鼠

<400> 218

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

<210> 219
<211> 7
<212> PRT
<213> 溝鼠

<400> 219

Ser Thr Asp Asn Leu Gln Ser
1 5

<210> 220
<211> 8
<212> PRT
<213> 溝鼠

<400> 220

Tyr Gln Tyr Asn Asn Gly Phe Thr
1 5

<210> 221
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)

<223> Xaa爲Gln或Val

<220>

<221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> Xaa爲Ala或Pro

<220>

<221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> Xaa爲Leu或Val

<220>

<221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Xaa爲Lys或Gln

<220>

<221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> Xaa爲Lys或Arg

<220>

<221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa爲Leu或Val

<400> 221

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

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

<210> 222

<211> 14

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa爲Leu或Val

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> Xaa爲Lys或Arg

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> Xaa爲Ala或Arg

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Xaa爲Gly或Lys

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> Xaa爲Arg或Ser

<220>
<221> MOD_RES
<222> (12)..(12)
<223> Xaa爲Ile或Trp

<220>
<221> MOD_RES
<222> (13)..(13)
<223> Xaa爲Ile或Met

<400> 222

Trp Xaa Xaa Gln Xaa Pro Xaa Gln Xaa Leu Glu Xaa Xaa Gly
1 5 10

<210> 223
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa爲Ala或Val

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> Xaa爲Ile或Leu

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> Xaa爲Arg或Thr

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Xaa爲Asp或Asn

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> Xaa爲Ala或Ser

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Xaa爲Asn或Ser

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Xaa爲Glu或Gln

<220>
<221> MOD_RES
<222> (21)..(21)
<223> Xaa爲Arg或Thr

<220>
<221> MOD_RES
<222> (27)..(27)
<223> Xaa爲Ile或Val

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> Xaa爲Phe或Tyr

<400> 223

Arg Xaa Thr Xaa Thr Xaa Xaa Thr Ser Xaa Xaa Thr Ala Tyr Met Xaa
1 5 10 15

Leu Ser Ser Leu Xaa Ser Glu Asp Thr Ala Xaa Tyr Xaa Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 224
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> Xaa爲Thr或Val

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> Xaa爲Leu或Met

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> Xaa爲Ala或Val

<400> 224

Trp Gly Gln Gly Xaa Xaa Val Thr Xaa Ser Ser
1 5 10

<210> 225
<211> 30
<212> PRT
<213> 溝鼠

<400> 225

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

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

<210> 226
<211> 14
<212> PRT
<213> 溝鼠

<400> 226

Trp Leu Lys Gln Arg Pro Lys Gln Ser Leu Glu Ile Ile Gly
1 5 10

<210> 227
<211> 32
<212> PRT
<213> 溝鼠

<400> 227

Arg Ala Thr Leu Thr Thr Asn Thr Ser Ser Asn Thr Ala Tyr Met Gln
1 5 10 15

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

<210> 228
<211> 11
<212> PRT
<213> 溝鼠

<400> 228

Trp Gly Gln Gly Val Met Val Thr Ala Ser Ser
1 5 10

<210> 229
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 229

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

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

<210> 230
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 230

Trp Leu Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Ile Ile Gly
1 5 10

<210> 231
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 231

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Ile Ile Gly
1 5 10

<210> 232
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 232

Trp Leu Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Ile Gly
1 5 10

<210> 233
<211> 14

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 233

Trp Leu Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Ile Met Gly
1 5 10

<210> 234
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 234

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met Gly
1 5 10

<210> 235
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 235

Arg Ala Thr Leu Thr Thr Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr Met Glu
1 5 10 15

Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 236
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 236

Arg Val Thr Leu Thr Thr Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr Met Glu
1 5 10 15

Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 237

<211> 32

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 237

Arg Ala Thr Ile Thr Thr Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr Met Glu
1 5 10 15

Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 238

<211> 32

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 238

Arg Ala Thr Leu Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr Met Glu
1 5 10 15

Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 239

<211> 32

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 239

Arg Ala Thr Leu Thr Thr Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr Met Glu
1 5 10 15

Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 240
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 240

Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr Met Glu
1 5 10 15

Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 241
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 241

Arg Ala Thr Ile Thr Thr Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr Met Glu
1 5 10 15

Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 242
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 242

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 243
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Xaa爲Asp或Asn

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> Xaa爲His或Gln

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> Xaa爲Phe或Leu

<220>
<221> MOD_RES
<222> (21)..(21)
<223> Xaa爲Ile或Leu

<220>
<221> MOD_RES
<222> (22)..(22)
<223> Xaa爲Ser或Thr

<400> 243

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

Asp Arg Val Thr Xaa Xaa Cys
20

<210> 244

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<220>

<221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Xaa爲Leu或Pro

<220>

<221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Xaa爲Glu或Lys

<400> 244

Trp Tyr Gln Gln Lys Xaa Gly Xaa Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 245

<211> 32

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa爲Ile或Val

<220>

<221> MOD_RES
<222> (14)..(14)
<223> Xaa爲Asp或Glu

<220>
<221> MOD_RES
<222> (15)..(15)
<223> Xaa爲Phe或Tyr

<220>
<221> MOD_RES
<222> (27)..(27)
<223> Xaa爲Ala或Phe

<220>
<221> MOD_RES
<222> (31)..(31)
<223> Xaa爲Phe或Tyr

<400> 245

Gly Xaa Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Xaa Xaa Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Xaa Ala Thr Tyr Xaa Cys
20 25 30

<210> 246
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> Xaa爲Gln或Ser

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Xaa爲Leu或Val

<400> 246

Phe Gly Xaa Gly Thr Lys Xaa Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 247
<211> 23
<212> PRT
<213> 溝鼠

<400> 247

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

Asp Arg Val Thr Leu Ser Cys
20

<210> 248
<211> 15
<212> PRT
<213> 溝鼠

<400> 248

Trp Tyr Gln Gln Lys Leu Gly Glu Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 249
<211> 32
<212> PRT
<213> 溝鼠

<400> 249

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

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Phe Cys
20 25 30

<210> 250
<211> 10
<212> PRT
<213> 溝鼠

<400> 250

Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 251

<211> 23

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 251

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
20

<210> 252

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 252

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 253

<211> 32

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 253

Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Tyr Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys
20 25 30

<210> 254
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 254

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Tyr Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys
20 25 30

<210> 255
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 255

Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys
20 25 30

<210> 256
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 256

Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Tyr Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 257

<211> 32

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 257

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 258

<211> 32

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 258

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Tyr Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 259

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 259

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 260
<211> 117
<212> PRT
<213> 溝鼠

<400> 260

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

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

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

Gly Arg Ile Asp Pro Lys Asn Gly Arg Thr Tyr Phe Val Asp Lys Phe
50 55 60

Lys Asn Arg Ala Thr Leu Thr Thr Asn Thr Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

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

Val Thr Ala Ser Ser
115

<210> 261

<211> 106
<212> PRT
<213> 溝鼠

<400> 261

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

Asp Arg Val Thr Leu Ser Cys Lys Gly Ser Gln Asn Val Asn Lys Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 262
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 262

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

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

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

Gly Arg Ile Asp Pro Lys Asn Gly Arg Thr Tyr Phe Val Asp Lys Phe
50 55 60

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

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

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

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 263
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 263

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

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

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

Gly Arg Ile Asp Pro Lys Asn Gly Arg Thr Tyr Phe Val Asp Lys Phe
50 55 60

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

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

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

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 264
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 264

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

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

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

Gly Arg Ile Asp Pro Lys Asn Gly Arg Thr Tyr Phe Val Asp Lys Phe
50 55 60

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

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

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

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 265
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 265

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

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

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

Gly Arg Ile Asp Pro Lys Asn Gly Arg Thr Tyr Phe Val Asp Lys Phe
50 55 60

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

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

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

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 266
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 266

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

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

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

Gly Arg Ile Asp Pro Lys Asn Gly Arg Thr Tyr Phe Val Asp Lys Phe
50 55 60

Lys Asn Arg Val Thr Leu Thr Thr Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

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

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 267
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 267

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

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

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

Gly Arg Ile Asp Pro Lys Asn Gly Arg Thr Tyr Phe Val Asp Lys Phe
50 55 60

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

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

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

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 268

<211> 117

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 268

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

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

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

Gly Arg Ile Asp Pro Lys Asn Gly Arg Thr Tyr Phe Val Asp Lys Phe
50 55 60

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

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

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

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 269
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 269

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

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

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

Gly Arg Ile Asp Pro Lys Asn Gly Arg Thr Tyr Phe Val Asp Lys Phe
50 55 60

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

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

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

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 270
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 270

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

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

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

Gly Arg Ile Asp Pro Lys Asn Gly Arg Thr Tyr Phe Val Asp Lys Phe
50 55 60

Lys Asn Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

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

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 271
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 271

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

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

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

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

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

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

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

<210> 272
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 272

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

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

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

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

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

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

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

<210> 273
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 273

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

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

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

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

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

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

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

<210> 274
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 274

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

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

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

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

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

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

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

<210> 275
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 275

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

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

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

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

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

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

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

<210> 276
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 276

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

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

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

Gly Arg Ile Asp Pro Lys Asn Gly Arg Thr Tyr Phe Val Asp Lys Phe
50 55 60

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

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

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

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 277
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 277

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

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

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

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

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

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

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

<210> 278

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 278

Asp Ser Tyr Met Ser
1 5

<210> 279

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 279

Asp Ala Tyr Met Ser
1 5

<210> 280
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 280

Glu Ser Tyr Met Ser
1 5

<210> 281
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 281

Asp Met Tyr Pro Asp Asn Gly Asp Ser Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Arg
1 5 10 15

Glu

<210> 282
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 282

Asp Met Tyr Pro Asp Asn Ala Asp Ser Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Arg
1 5 10 15

Glu

<210> 283

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 283

Asp Met Tyr Pro Asp Asn Ala Asp Ala Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Arg
1 5 10 15

Glu

<210> 284

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 284

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

Glu

<210> 285

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 285

Asp Met Tyr Pro Asp Ser Gly Asp Ser Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Arg
1 5 10 15

Glu

<210> 286
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 286

Asp Met Tyr Pro Asp Asn Gly Ser Ser Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Arg
1 5 10 15

Glu

<210> 287
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 287

Ala Pro Arg Trp Tyr Phe Ser Val
1 5

<210> 288
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 288

Ala Pro Arg Trp Tyr Phe Ser Ala
1 5

<210> 289
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 289

Ala Pro Arg Trp Tyr Phe Ala Val
1 5

<210> 290
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 290

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

<210> 291
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 291

Tyr Thr Ser Arg Leu Arg Ser
1 5

<210> 292
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 292

Gln Gln Gly His Thr Leu Pro Pro Thr
1 5

<210> 293
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 293

Gln Gln Gly His Thr Leu Pro Ala Thr
1 5

<210> 294
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 294

Gln Gln Gly His Thr Ala Pro Pro Thr
1 5

<210> 295
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 295

Gln Gln Gly Ala Thr Leu Pro Pro Thr
1 5

<210> 296

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 296

Gln Gln Gly His Ala Leu Pro Pro Thr
1 5

<210> 297

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 297

Gln Gln Ala His Thr Leu Pro Pro Thr
1 5

<210> 298

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 298

Gln Gln Gly His Thr Leu Ala Pro Thr
1 5

<210> 299
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 299

Gln Ala Gly His Thr Leu Pro Pro Thr
1 5

<210> 300
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 300

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

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

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

Gly Asp Met Tyr Pro Asp Asn Gly Asp Ser Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Arg Glu Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

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

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 301
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 301

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

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

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

Gly Asp Met Tyr Pro Asp Asn Gly Asp Ser Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Arg Glu Arg Val Thr Ile Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

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

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 302
<211> 117

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 302

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

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

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

Gly Asp Met Tyr Pro Asp Asn Gly Asp Ser Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Arg Glu Arg Val Thr Leu Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

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

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 303
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 303

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

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

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

Gly Asp Met Tyr Pro Asp Asn Gly Asp Ser Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Arg Glu Arg Val Thr Ile Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

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

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 304
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 304

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

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

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

Gly Asp Met Tyr Pro Asp Asn Gly Asp Ser Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Arg Glu Arg Val Thr Ile Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

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

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 305
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 305

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

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

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

Gly Asp Met Tyr Pro Asp Asn Gly Asp Ser Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Arg Glu Arg Val Thr Ile Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

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

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 306
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 306

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

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

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

Gly Asp Met Tyr Pro Asp Asn Gly Asp Ser Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Arg Glu Arg Val Thr Ile Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

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

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 307
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 307

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

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

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

Gly Asp Met Tyr Pro Asp Asn Gly Asp Ser Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Arg Glu Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

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

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 308
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 308

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

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

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

Gly Asp Met Tyr Pro Asp Asn Gly Asp Ser Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Arg Glu Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

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

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 309
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 309

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

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

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

Gly Asp Met Tyr Pro Asp Asn Ala Asp Ser Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Arg Glu Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

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

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 310

<211> 117

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 310

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

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

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

Gly Asp Met Tyr Pro Asp Asn Ala Asp Ala Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Arg Glu Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

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

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 311
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 311

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

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

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

Gly Asp Met Tyr Pro Asp Asn Gly Asp Ala Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Arg Glu Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

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

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 312
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 312

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

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

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

Gly Asp Met Tyr Pro Asp Ser Gly Asp Ser Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Arg Glu Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

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

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 313
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 313

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

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

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

Gly Asp Met Tyr Pro Asp Asn Gly Ser Ser Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Arg Glu Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

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

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 314
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 314

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

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

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

Gly Asp Met Tyr Pro Asp Asn Ala Asp Ala Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Arg Glu Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

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

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 315
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 315

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

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

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

Gly Asp Met Tyr Pro Asp Asn Gly Asp Ser Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Arg Glu Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

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

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 316

<211> 117

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 316

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

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

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

Gly Asp Met Tyr Pro Asp Asn Gly Asp Ser Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Arg Glu Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

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

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 317
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 317

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

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

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

Gly Asp Met Tyr Pro Asp Asn Gly Asp Ser Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Arg Glu Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

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

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 318
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 318

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

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

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

Gly Asp Met Tyr Pro Asp Asn Gly Asp Ser Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Arg Glu Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

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

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 319
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 319

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

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

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

Gly Asp Met Tyr Pro Asp Asn Gly Asp Ser Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Arg Glu Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

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

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 320
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 320

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

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

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

Gly Asp Met Tyr Pro Asp Asn Gly Asp Ser Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Arg Glu Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

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

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 321
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 321

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

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

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

Gly Asp Met Tyr Pro Asp Asn Gly Asp Ser Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Arg Glu Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

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

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 322
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 322

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

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

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

Gly Asp Met Tyr Pro Asp Asn Gly Asp Ser Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Arg Glu Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

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

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 323
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 323

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

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

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

Gly Asp Met Tyr Pro Asp Asn Gly Asp Ser Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Arg Glu Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

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

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 324
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 324

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

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

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

Gly Asp Met Tyr Pro Asp Asn Gly Asp Ser Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Arg Glu Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

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

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 325
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 325

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

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

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

Gly Asp Met Tyr Pro Asp Asn Gly Asp Ser Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Arg Glu Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

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

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 326
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 326

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

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

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

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

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

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

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

<210> 327
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 327

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

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

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

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

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

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

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

<210> 328

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 328

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

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

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

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

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

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

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

<210> 329
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 329

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

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

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

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

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

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

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

<210> 330
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 330

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

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

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

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

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

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

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

<210> 331
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 331

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

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

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

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

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

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

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

<210> 332
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 332

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

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

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

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

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

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

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

<210> 333
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 333

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

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

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

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

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

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

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

<210> 334
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 334

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

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

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

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

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

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

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

<210> 335
<211> 107

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 335

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

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

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

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

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

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

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

<210> 336
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 336

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

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

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

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

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

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

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

<210> 337
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 337

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

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

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

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

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

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

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

<210> 338
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 338

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

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

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

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

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

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

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

<210> 339
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 339

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

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

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

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

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

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

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

<210> 340
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 340

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

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

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

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

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

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

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

<210> 341
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 341

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

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

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

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

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

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

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

<210> 342
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 342

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

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

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

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

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

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

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

<210> 343
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 343

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

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

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

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

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

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

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

<210> 344
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 344

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

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

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

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

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

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

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

<210> 345
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 345

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

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

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

Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu Arg 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 Ala His Thr Leu Pro Pro
85 90 95

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

<210> 346
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 346

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

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

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

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

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

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

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

<210> 347
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 347

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

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

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

Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu Arg 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 Ala Gly His Thr Leu Pro Pro
85 90 95

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

<210> 348
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 348

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

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

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

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

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

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

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

<210> 349

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 349

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

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

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

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

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

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

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

<210> 350
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 350

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

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

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

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

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

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

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

<210> 351
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 351

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

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

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

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

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

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

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

<210> 352
<211> 244
<212> PRT
<213> 智人

<400> 352

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

195

200

205

Gly Leu Cys Gly Glu Gln Arg Gly Glu Asp Cys Ala Glu Leu His Asp
210 215 220

Tyr Phe Asn Val Leu Ser Tyr Arg Ser Leu Gly Asn Cys Ser Phe Phe
225 230 235 240

Thr Glu Thr Gly

<210> 353
<211> 223
<212> PRT
<213> 智人

<400> 353

Met Met Thr Gly Thr Ile Glu Thr Thr Gly Asn Ile Ser Ala Glu Lys
1 5 10 15

Gly Gly Ser Ile Ile Leu Gln Cys His Leu Ser Ser Thr Thr Ala Gln
20 25 30

Val Thr Gln Val Asn Trp Glu Gln Gln Asp Gln Leu Leu Ala Ile Cys
35 40 45

Asn Ala Asp Leu Gly Trp His Ile Ser Pro Ser Phe Lys Asp Arg Val
50 55 60

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

Asp Thr Gly Glu Tyr Phe Cys Ile Tyr His Thr Tyr Pro Asp Gly Thr
85 90 95

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

His Gly Ala Arg Phe Gln Ile Pro Leu Leu Gly Ala Met Ala Ala Thr
115 120 125

Leu Val Val Ile Cys Thr Ala Val Ile Val Val Val Ala Leu Thr Arg
130 135 140

Lys Lys Lys Ala Leu Arg Ile His Ser Val Glu Gly Asp Leu Arg Arg
145 150 155 160

Lys Ser Ala Gly Gln Glu Glu Trp Ser Pro Ser Ala Pro Ser Pro Pro
165 170 175

Gly Ser Cys Val Gln Ala Glu Ala Ala Pro Ala Gly Leu Cys Gly Glu
180 185 190

Gln Arg Gly Glu Asp Cys Ala Glu Leu His Asp Tyr Phe Asn Val Leu
195 200 205

Ser Tyr Arg Ser Leu Gly Asn Cys Ser Phe Phe Thr Glu Thr Gly
210 215 220

<210> 354
<211> 249
<212> PRT
<213> 智人

<400> 354

Leu His Cys Val Gly Asp Thr Tyr Pro Ser Asn Asp Arg Cys Cys His
1 5 10 15

Glu Cys Arg Pro Gly Asn Gly Met Val Ser Arg Cys Ser Arg Ser Gln
20 25 30

Asn Thr Val Cys Arg Pro Cys Gly Pro Gly Phe Tyr Asn Asp Val Val
35 40 45

Ser Ser Lys Pro Cys Lys Pro Cys Thr Trp Cys Asn Leu Arg Ser Gly
50 55 60

Ser Glu Arg Lys Gln Leu Cys Thr Ala Thr Gln Asp Thr Val Cys Arg
65 70 75 80

Cys Arg Ala Gly Thr Gln Pro Leu Asp Ser Tyr Lys Pro Gly Val Asp
85 90 95

Cys Ala Pro Cys Pro Pro Gly His Phe Ser Pro Gly Asp Asn Gln Ala
100 105 110

Cys Lys Pro Trp Thr Asn Cys Thr Leu Ala Gly Lys His Thr Leu Gln
115 120 125

Pro Ala Ser Asn Ser Ser Asp Ala Ile Cys Glu Asp Arg Asp Pro Pro
130 135 140

Ala Thr Gln Pro Gln Glu Thr Gln Gly Pro Pro Ala Arg Pro Ile Thr
145 150 155 160

Val Gln Pro Thr Glu Ala Trp Pro Arg Thr Ser Gln Gly Pro Ser Thr
165 170 175

Arg Pro Val Glu Val Pro Gly Gly Arg Ala Val Ala Ala Ile Leu Gly
180 185 190

Leu Gly Leu Val Leu Gly Leu Leu Gly Pro Leu Ala Ile Leu Leu Ala
195 200 205

Leu Tyr Leu Leu Arg Arg Asp Gln Arg Leu Pro Pro Asp Ala His Lys
210 215 220

Pro Pro Gly Gly Gly Ser Phe Arg Thr Pro Ile Gln Glu Glu Gln Ala
225 230 235 240

Asp Ala His Ser Thr Leu Ala Lys Ile
245

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種特異性結合人類TIGIT之抗體之用途，其係用以製備在有需要之個體中治療癌症或延遲其進展之藥物，其中該抗體包含以下六個高變區(HVR)：

HVR-H1，其包含胺基酸序列SNSAAWN (SEQ ID NO: 1)；

HVR-H2，其包含胺基酸序列KTYRFRKWYSDYAVSVKG (SEQ ID NO: 2)；

HVR-H3，其包含胺基酸序列ESTTYDLLAGPFDY (SEQ ID NO: 3)；

HVR-L1，其包含胺基酸序列KSSQTVLYSSNNKKYLA (SEQ ID NO: 4)；

HVR-L2，其包含胺基酸序列WASTRES (SEQ ID NO: 5)；及

HVR-L3，其包含胺基酸序列QQYYSTPFT (SEQ ID NO: 6)。

【請求項2】

如申請專利範圍第1項之用途，其中該抗體進一步包含以下輕鏈可變區構架區(FR)：

FR-L1，其包含胺基酸序列DIVMTQSPDSLAVSLGERATINC (SEQ ID NO: 7)；

FR-L2，其包含胺基酸序列WYQQKPGQPPNLLIY (SEQ ID NO: 8)；

FR-L3，其包含胺基酸序列GVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYC (SEQ ID NO: 9)；及

FR-L4，其包含胺基酸序列FGPGTKVEIK (SEQ ID NO: 10)，及以下重鏈可變區FR：

FR-H1，其包含胺基酸序列X₁VQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVS (SEQ ID NO: 11)，其中X₁為Q或E；

FR-H2，其包含胺基酸序列WIRQSPSRGLEWLG (SEQ ID NO: 12)；

FR-H3，其包含胺基酸序列RITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVFYCTR (SEQ ID NO: 13)；及

FR-H4，其包含胺基酸序列WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 14)；或以下重鏈可變區FR：

FR-H1，其包含胺基酸序列EVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVS (SEQ ID NO: 15)；

FR-H2，其包含胺基酸序列WIRQSPSRGLEWLG (SEQ ID NO: 12)；

FR-H3，其包含胺基酸序列RITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVFYCTR (SEQ ID NO: 13)；及

FR-H4，其包含胺基酸序列WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 14)；或以下重鏈可變區FR：

FR-H1，其包含胺基酸序列QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVS (SEQ ID NO: 16)；

FR-H2，其包含胺基酸序列WIRQSPSRGLEWLG (SEQ ID NO: 12)；

FR-H3，其包含胺基酸序列
RITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVFYCTR (SEQ ID NO: 13)；及

FR-H4，其包含胺基酸序列WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 14)。

【請求項3】

如請求項1或2之用途，其中該抗體包含(a)與SEQ ID NO: 34或35之胺基酸序列具有至少95%序列一致性的重鏈可變區(VH)及(b)與SEQ ID NO: 36之胺基酸序列具有至少95%序列一致性的輕鏈可變區(VL)。

【請求項4】

如申請專利範圍第3項之用途，其中該抗體包含(a)與SEQ ID NO: 34之胺基酸序列具有至少95%序列一致性的重鏈可變區(VH)及(b)與SEQ ID NO: 36之胺基酸序列具有至少95%序列一致性的輕鏈可變區(VL)；或包含(a)與SEQ ID NO: 35之胺基酸序列具有至少95%序列一致性的重鏈可變區(VH)及(b)與SEQ ID NO: 36之胺基酸序列具有至少95%序列一致性的輕鏈可變區(VL)。

【請求項5】

一種特異性結合人類TIGIT之抗體之用途，其係用以製備在有需要之個體中治療癌症或延遲其進展之藥物，其中該抗體包含(a)包含SEQ ID NO: 34之胺基酸序列的VH及(b)包含SEQ ID NO: 36之胺基酸序列的VL。

【請求項6】

一種特異性結合人類TIGIT之抗體之用途，其係用以製備在有需要之個體中治療癌症或延遲其進展之藥物，其中該抗體包含(a)包含SEQ ID NO: 35之胺基酸序列的VH及(b)包含SEQ ID NO: 36之胺基酸序列的

VL。

【請求項7】

如申請專利範圍第1、2、5及6項中任一項之用途，其中該抗體能夠結合兔TIGIT。

【請求項8】

如申請專利範圍第1、2、5及6項中任一項之用途，其中該抗體能夠結合人類TIGIT及食蟹獼猴(cyno) TIGIT。

【請求項9】

如申請專利範圍第8項之用途，其中該抗體以約10 nM或更低之Kd結合人類TIGIT且以約10 nM或更低之Kd結合cyno TIGIT。

【請求項10】

如申請專利範圍第9項之用途，其中該抗體以約0.1 nM至約1 nM之Kd結合人類TIGIT且以約0.5 nM至約1 nM之Kd結合cyno TIGIT。

【請求項11】

如申請專利範圍第10項之用途，其中該抗體以約0.1 nM或更低之Kd結合人類TIGIT且以約0.5 nM或更低之Kd結合cyno TIGIT。

【請求項12】

如申請專利範圍第1、2、5及6項中任一項之用途，其中該抗體為拮抗抗體。

【請求項13】

如申請專利範圍第12項之用途，其中該拮抗抗體特異性結合TIGIT且抑制或阻斷TIGIT與脊髓灰白質炎病毒受體(PVR)相互作用。

【請求項14】

如申請專利範圍第13項之用途，其中該拮抗抗體抑制由TIGIT與PVR結合所介導之細胞內信號傳導。

【請求項15】

如申請專利範圍第12項之用途，其中該拮抗抗體以10 nM或更低之IC50值抑制或阻斷人類TIGIT與人類PVR之結合。

【請求項16】

如申請專利範圍第15項之用途，其中該拮抗抗體以1 nM至約10 nM之IC50值抑制或阻斷人類TIGIT與人類PVR之結合。

【請求項17】

如申請專利範圍第12項之用途，其中該拮抗抗體以50 nM或更低之IC50值抑制或阻斷cyno TIGIT與cyno PVR之結合。

【請求項18】

如申請專利範圍第17項之用途，其中該拮抗抗體以1 nM至約50 nM之IC50值抑制或阻斷cyno TIGIT與cyno PVR之結合。

【請求項19】

如申請專利範圍第18項之用途，其中該拮抗抗體以1 nM至約5 nM之IC50值抑制或阻斷cyno TIGIT與cyno PVR之結合。

【請求項20】

如申請專利範圍第1、2、5及6項中任一項之用途，其中該抗體為(i)單株抗體；或(ii)人類抗體、人類化抗體或嵌合抗體。

【請求項21】

如申請專利範圍第20項之用途，其中該抗體為人類抗體、人類化抗體或嵌合抗體，且其中該構架序列之至少一部分為人類一致構架序列。

【請求項22】

如申請專利範圍第1、2、5及6項中任一項之用途，其中該抗體為全長抗體。

【請求項23】

如申請專利範圍第1、2、5及6項中任一項之用途，其中該抗體具有約3 ml/kg/天至約10 ml/kg/天之靜脈內注射後清除率。

【請求項24】

如申請專利範圍第23項之用途，其中該抗體具有約3 ml/kg/天至約8 ml/kg/天之靜脈內注射後清除率。

【請求項25】

如申請專利範圍第1、2、5及6項中任一項之用途，其中該抗體為結合TIGIT之抗體片段。

【請求項26】

如申請專利範圍第25項之用途，其中該抗體片段選自由以下各項組成之群：Fab、Fab'、Fab'-SH、Fv、單鏈可變片段(scFv)及(Fab')₂片段。

【請求項27】

如申請專利範圍第1、2、5及6項中任一項之用途，其中該抗體為IgG類抗體。

【請求項28】

如申請專利範圍第27項之用途，其中該IgG類抗體為IgG1子類抗體。

【請求項29】

如申請專利範圍第1、2、5及6項中任一項之用途，其中該抗體展現

效應功能。

【請求項30】

一種包含如申請專利範圍第1、2、5及6項中任一項所載之抗體及細胞毒性劑之免疫結合物之用途，其係用以製備在有需要之個體中治療癌症或延遲其進展之藥物。

【請求項31】

一種包含如申請專利範圍第1、2、5及6項中任一項所載之抗體之組成物之用途，其係用以製備在有需要之個體中治療癌症或延遲其進展之藥物。

【請求項32】

如申請專利範圍第31項之用途，其進一步包含醫藥學上可接受之載劑、賦形劑或稀釋劑。

【請求項33】

如申請專利範圍第31項之用途，其中該組成物為醫藥組成物。

【請求項34】

如申請專利範圍第31項之用途，其中該組成物進一步包含PD-1軸結合拮抗劑或額外治療劑。

【請求項35】

如申請專利範圍第1、2、5及6項中任一項之用途，其中該癌症選自由以下各項組成之群：非小細胞肺癌、小細胞肺癌、腎細胞癌、結腸直腸癌、卵巢癌、乳癌、胰臟癌、胃癌、膀胱癌、食道癌、間皮瘤、黑色素瘤、頭頸癌、甲狀腺癌、肉瘤、前列腺癌、神經膠母細胞瘤、子宮頸癌、胸腺癌、白血病、淋巴瘤、骨髓瘤、蕁狀肉芽腫(mycosis fungoides)、莫

克爾氏細胞癌(Merkel cell cancer)及血液學惡性病。

【請求項36】

如申請專利範圍第35項之用途，其中該骨髓瘤為多發性骨髓瘤。

【請求項37】

如申請專利範圍第1、2、5及6項中任一項之用途，其中該藥物經調配以供向該個體投與PD-1軸結合拮抗劑。

【請求項38】

如申請專利範圍第37項之用途，其中該PD-1軸結合拮抗劑係在投與該抗體之前或之後投與。

【請求項39】

如申請專利範圍第37項之用途，其中該PD-1軸結合拮抗劑係與該抗體同時投與。

【請求項40】

如申請專利範圍第37項之用途，其中該PD-1軸結合拮抗劑係選自由以下各項組成之群：PD-1結合拮抗劑、PD-L1結合拮抗劑及PD-L2結合拮抗劑。

【請求項41】

如申請專利範圍第40項之用途，其中該PD-1軸結合拮抗劑為PD-1結合拮抗劑。

【請求項42】

如申請專利範圍第41項之用途，其中該PD-1結合拮抗劑抑制PD-1與其配位體結合搭配物之結合。

【請求項43】

如申請專利範圍第42項之用途，其中該PD-1結合拮抗劑抑制PD-1與PD-L1之結合。

【請求項44】

如申請專利範圍第42項之用途，其中該PD-1結合拮抗劑抑制PD-1與PD-L2之結合。

【請求項45】

如申請專利範圍第42項之用途，其中該PD-1結合拮抗劑抑制PD-1與PD-L1及PD-L2兩者之結合。

【請求項46】

如申請專利範圍第41項之用途，其中該PD-1結合拮抗劑為抗PD-1抗體。

【請求項47】

如申請專利範圍第42項之用途，其中該PD-1結合拮抗劑係選自由以下各項組成之群：MDX 1106 (尼魯單抗(nivolumab))、MK-3475 (噴羅珠單抗(pembrolizumab))、MEDI-0680 (AMP-514)、PDR001、REGN2810及BGB-108。

【請求項48】

如申請專利範圍第40項之用途，其中該PD-1軸結合拮抗劑為PD-L1結合拮抗劑。

【請求項49】

如申請專利範圍第48項之用途，其中該PD-L1結合拮抗劑抑制PD-L1與PD-1之結合。

【請求項50】

如申請專利範圍第48項之用途，其中該PD-L1結合拮抗劑抑制PD-L1與B7-1之結合。

【請求項51】

如申請專利範圍第48項之用途，其中該PD-L1結合拮抗劑抑制PD-L1與PD-1及B7-1兩者之結合。

【請求項52】

如申請專利範圍第48項之用途，其中該PD-L1結合拮抗劑為抗PD-L1抗體。

【請求項53】

如申請專利範圍第52項之用途，其中該抗PD-L1抗體係選自由以下各項組成之群：MPDL3280A（阿替珠單抗(atezolizumab)）、MDX-1105、MEDI4736（度伐魯單抗(durvalumab)）及MSB0010718C（阿維魯單抗(avelumab)）。

【請求項54】

如申請專利範圍第53項之用途，其中該抗體為MPDL3280A。

【請求項55】

如申請專利範圍第40項之用途，其中該PD-1軸結合拮抗劑為PD-L2結合拮抗劑。

【請求項56】

如申請專利範圍第55項之用途，其中該PD-L2結合拮抗劑為抗PD-L2抗體。

【請求項57】

如申請專利範圍第55項之用途，其中該PD-L2結合拮抗劑為免疫黏

著素。

【請求項58】

如申請專利範圍第1、2、5及6項中任一項之用途，其中該藥物係經調配以供與額外治療劑投與至該個體。

【請求項59】

如申請專利範圍第58項之用途，其中該額外治療劑為化學治療劑。

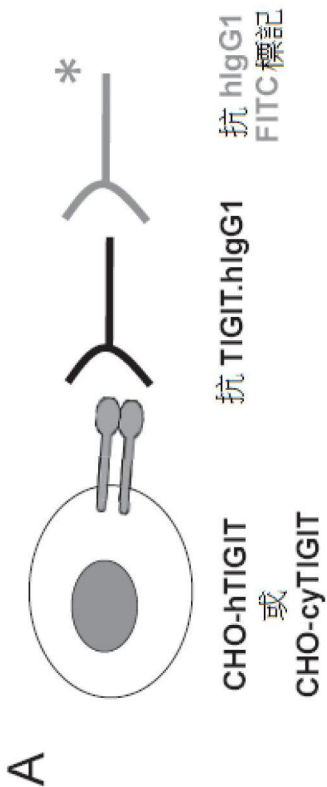
【請求項60】

如申請專利範圍第1、2、5及6項中任一項之用途，其中該藥物係經調配以供經皮下、靜脈內、肌肉內、局部、經口、透皮、經腹膜內、眶內、藉由植入、藉由吸入、經鞘內、心室內或鼻內投與。

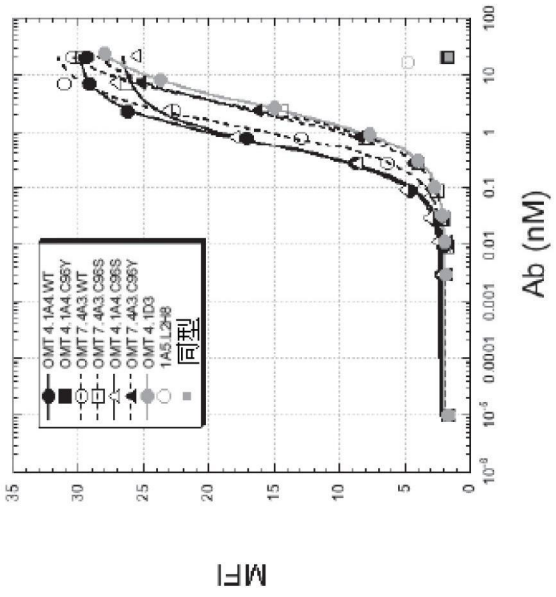
【請求項61】

如申請專利範圍第1、2、5及6項中任一項之用途，其中該個體為人類。

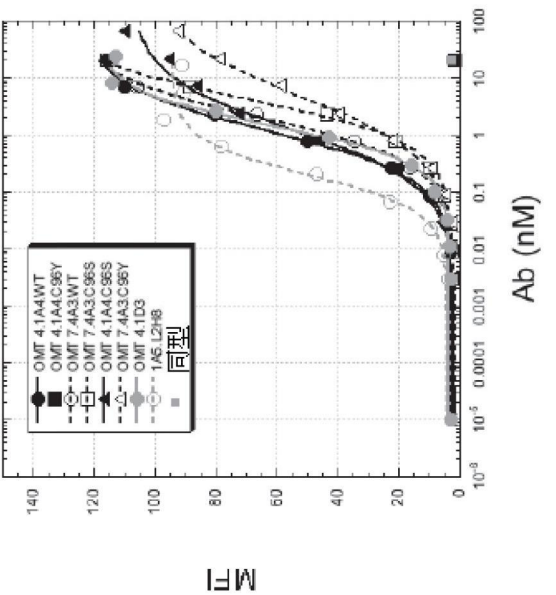
【發明圖式】



C

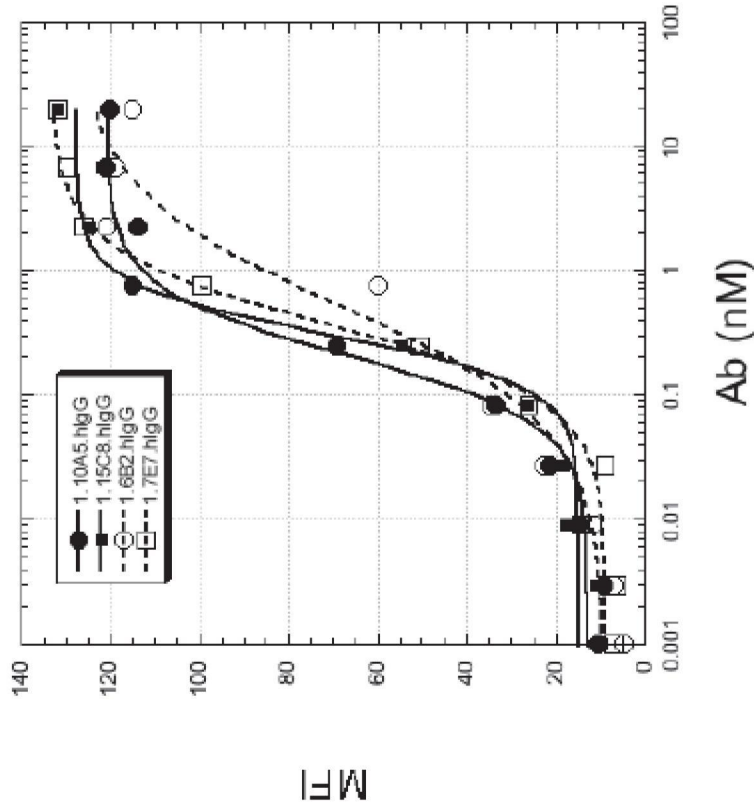


B

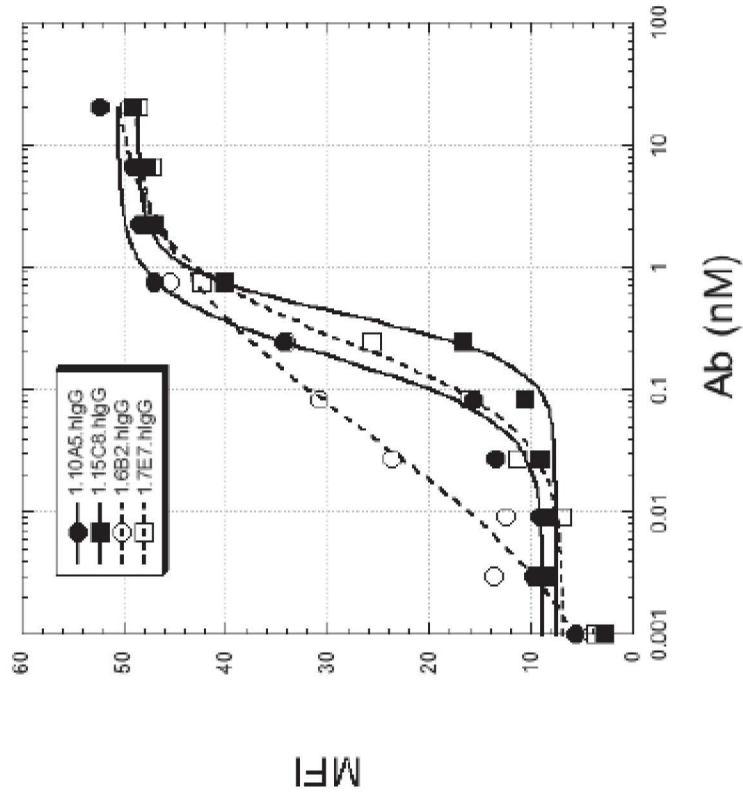


【圖1A至圖1C】

D

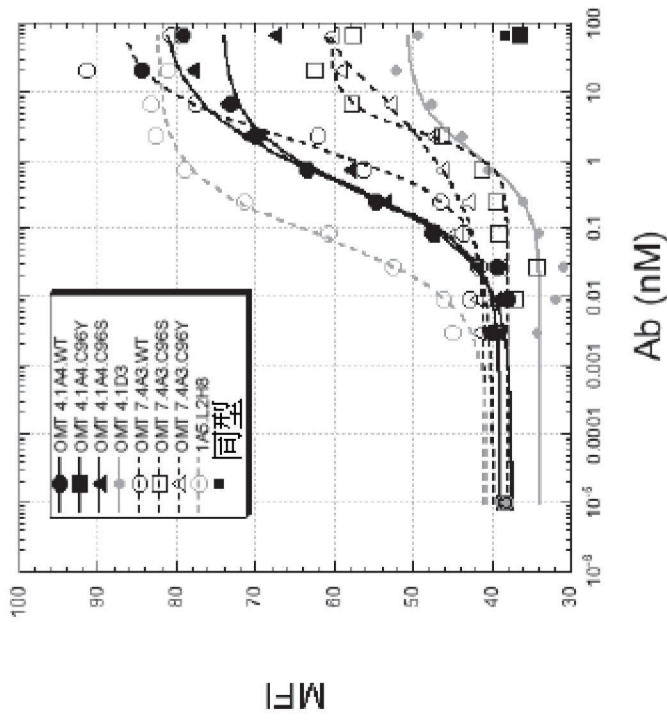


E

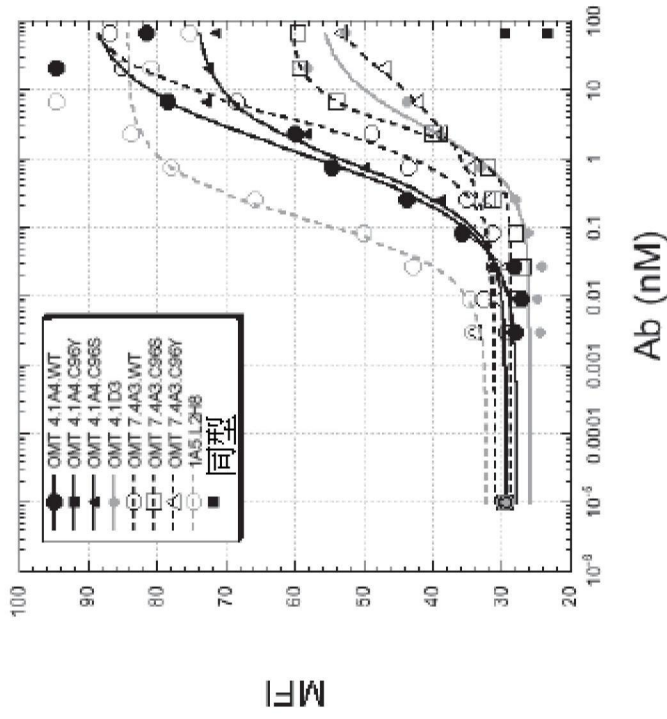


【圖1D至圖1E】

A

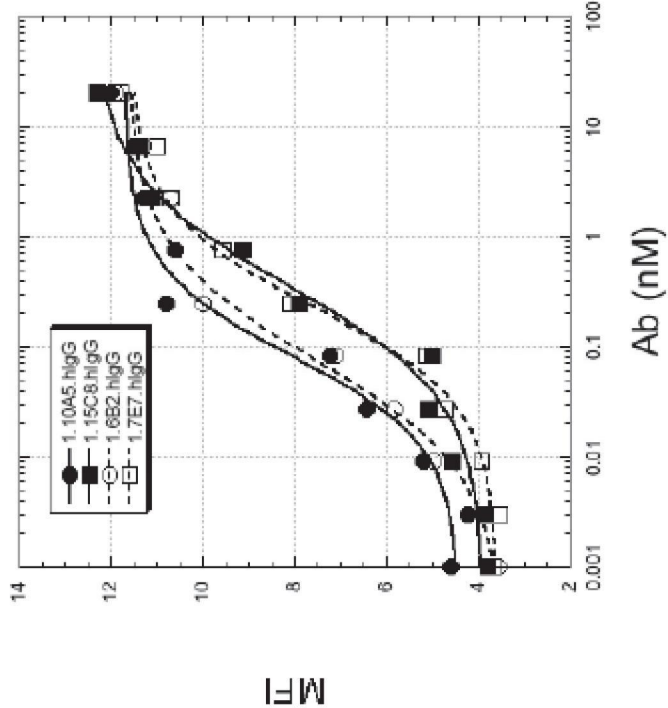


B

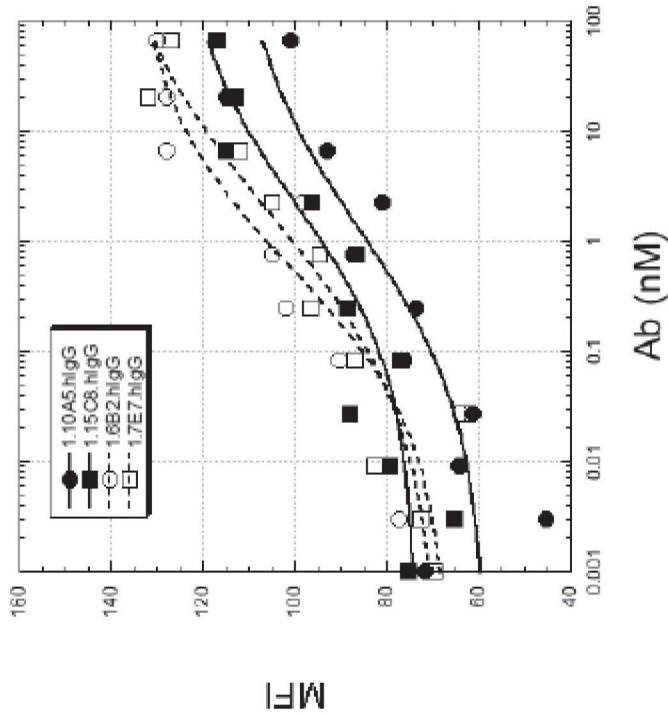


【圖2A至圖2B】

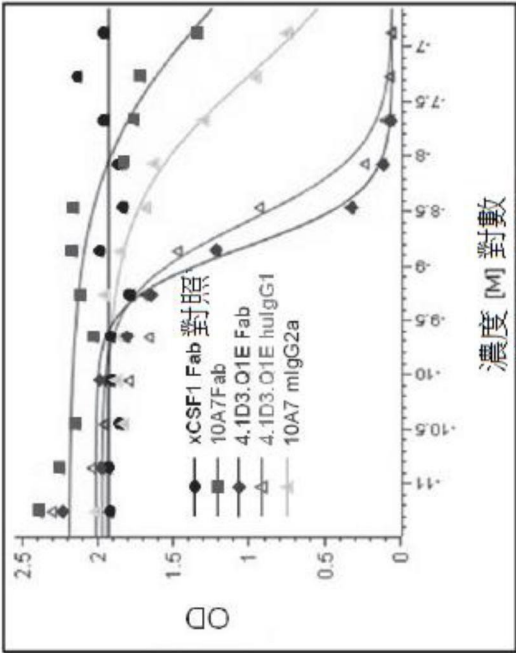
C



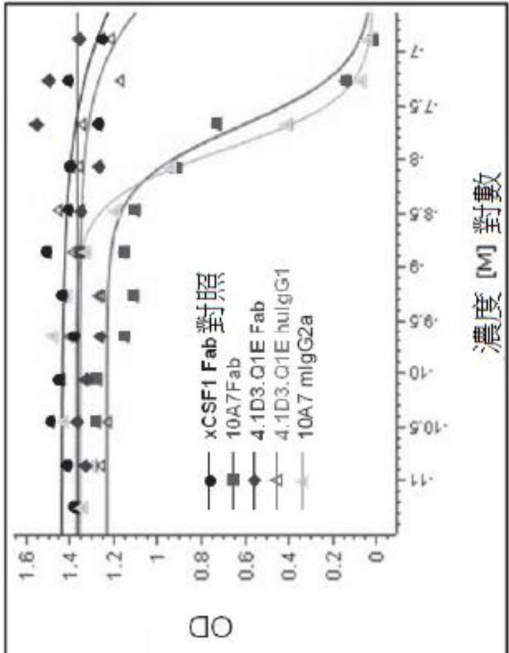
D



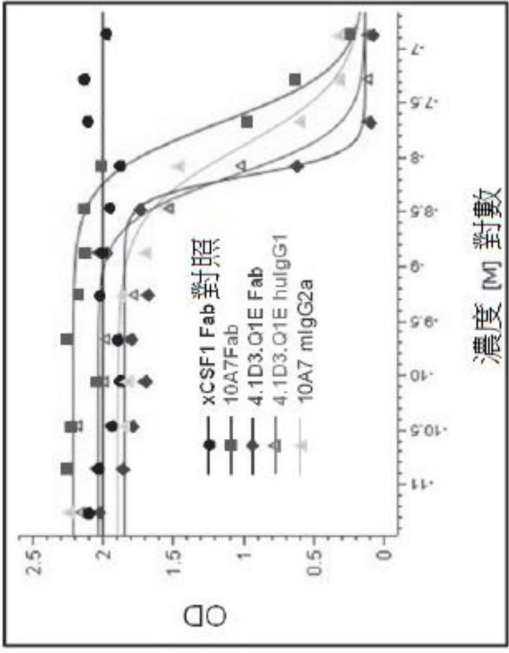
【圖2C至圖2D】



B



C

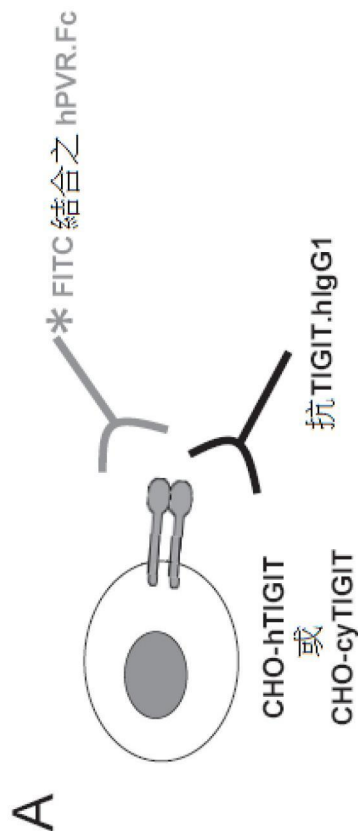


A

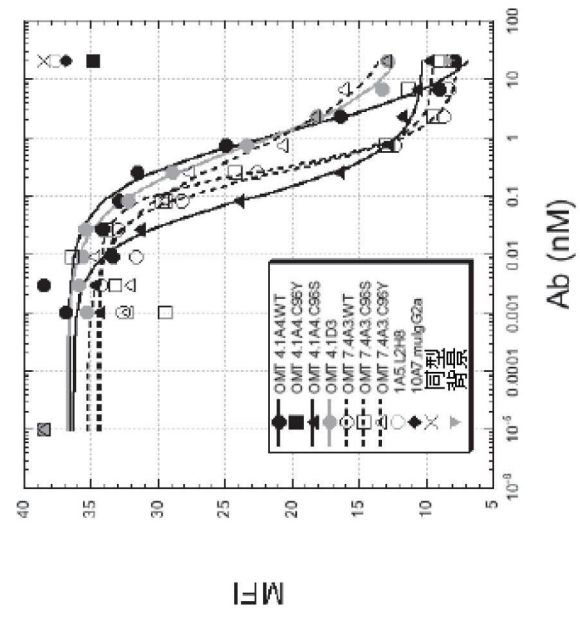
【圖3A至圖3C】

抗 TIGIT	阻斷 ELISA 人類 PVR-Fc:Bio- TIGIT-AviFlag IC50, nM	阻斷 ELISA Cyno PVR-Fc:Bio- TIGIT-AviFlag IC50, nM	阻斷 ELISA 小鼠 PVR- Fc:TIGIT-His IC50, nM
10A7Fab	21.2	>133	20.9
10A7 mlgG2a	12.9	55.7	12.6
4.1D3.Q1E Fab	6.9	1.5	>133
4.1D3.Q1E hulgG1	6.9	2.6	>133
xCSF1 Fab 對照	>133	>133	>133

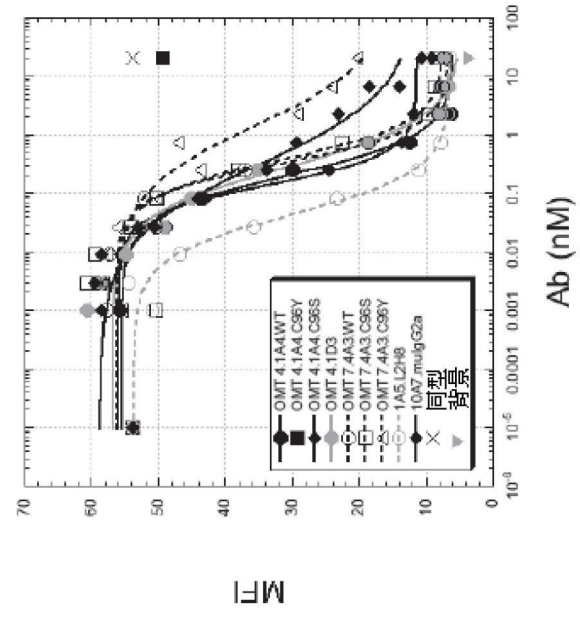
【圖3D】



C

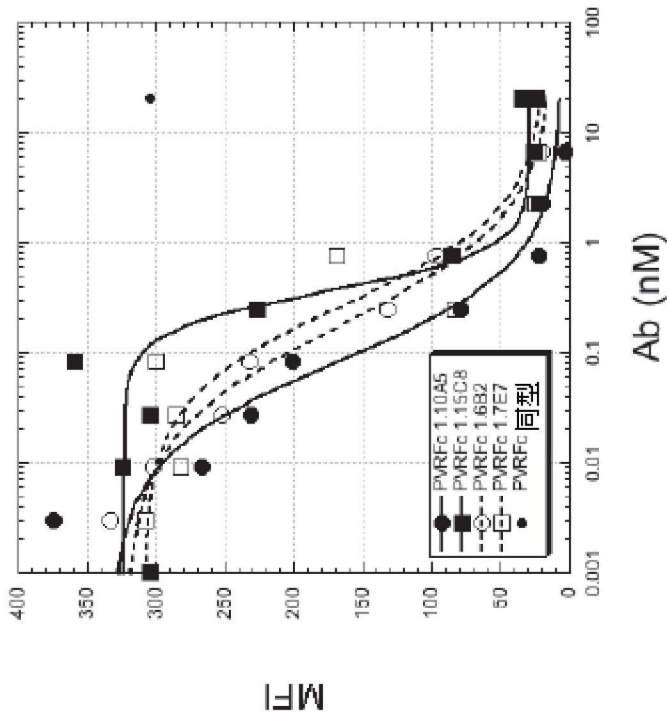


B

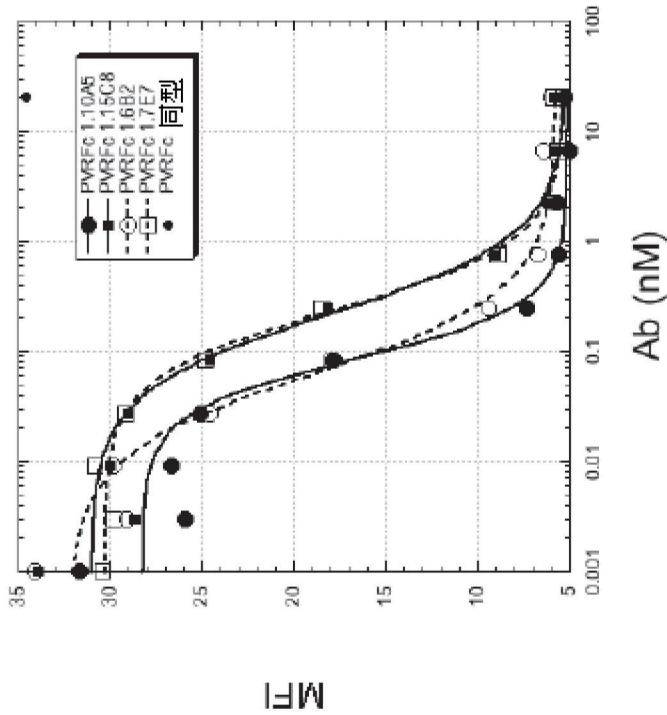


【圖4A至圖4C】

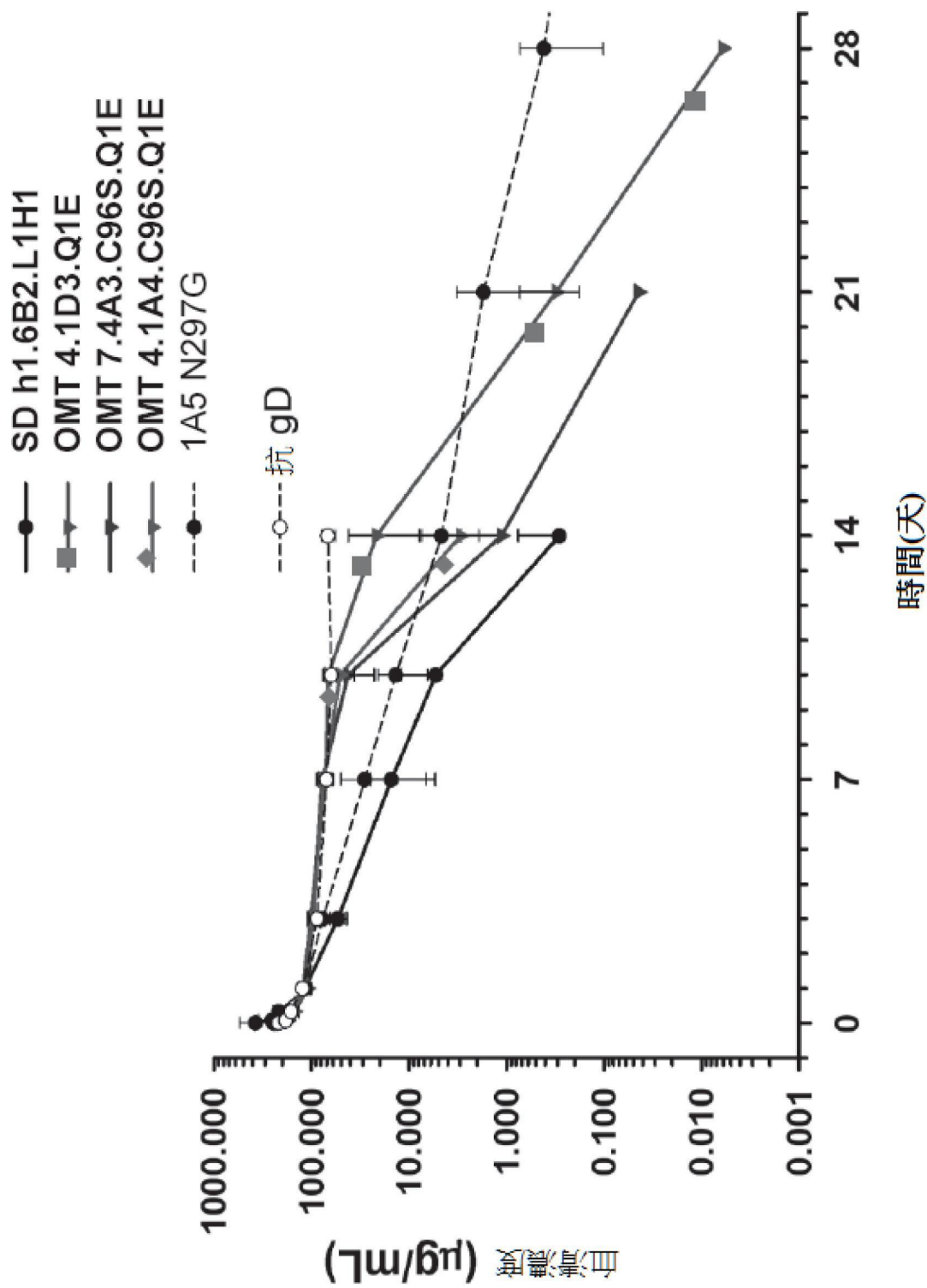
D



E



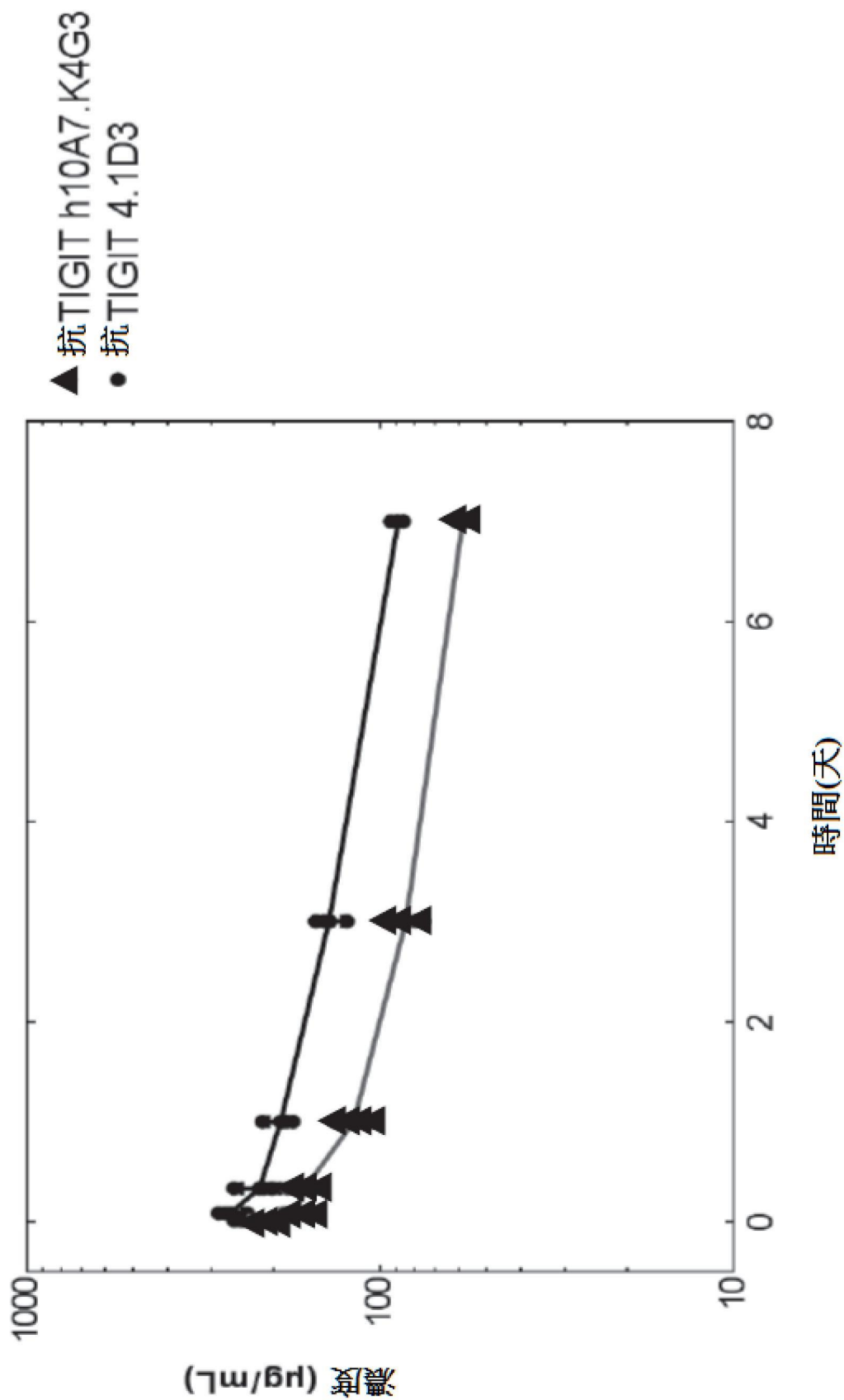
【圖4D至圖4E】



【圖5A】

抗 TIGIT 變異體	AUC _{INF} (天・μg/mL)	CL (mL/天/kg)	C _{max} (ug/mL)
抗 gD	3480 ± 1450	3.19 ± 1.18	216 ± 26.7
1A5 N297G	735 ± 166	14.1 ± 2.85	376 ± 168
SD h1.6B2.L1H1	512 ± 88.7	19.9 ± 3.75	246 ± 22.1
OMT 4.1D3.Q1E	1200 ± 88.5	8.39 ± 0.64	214 ± 11.1
OMT 7.4A3.C96S.Q1E	973 ± 128	10.4 ± 1.44	218 ± 18.5
OMT 4.1A4.C96S.Q1E	1016 ± 123	9.93 ± 1.21	206 ± 22.9

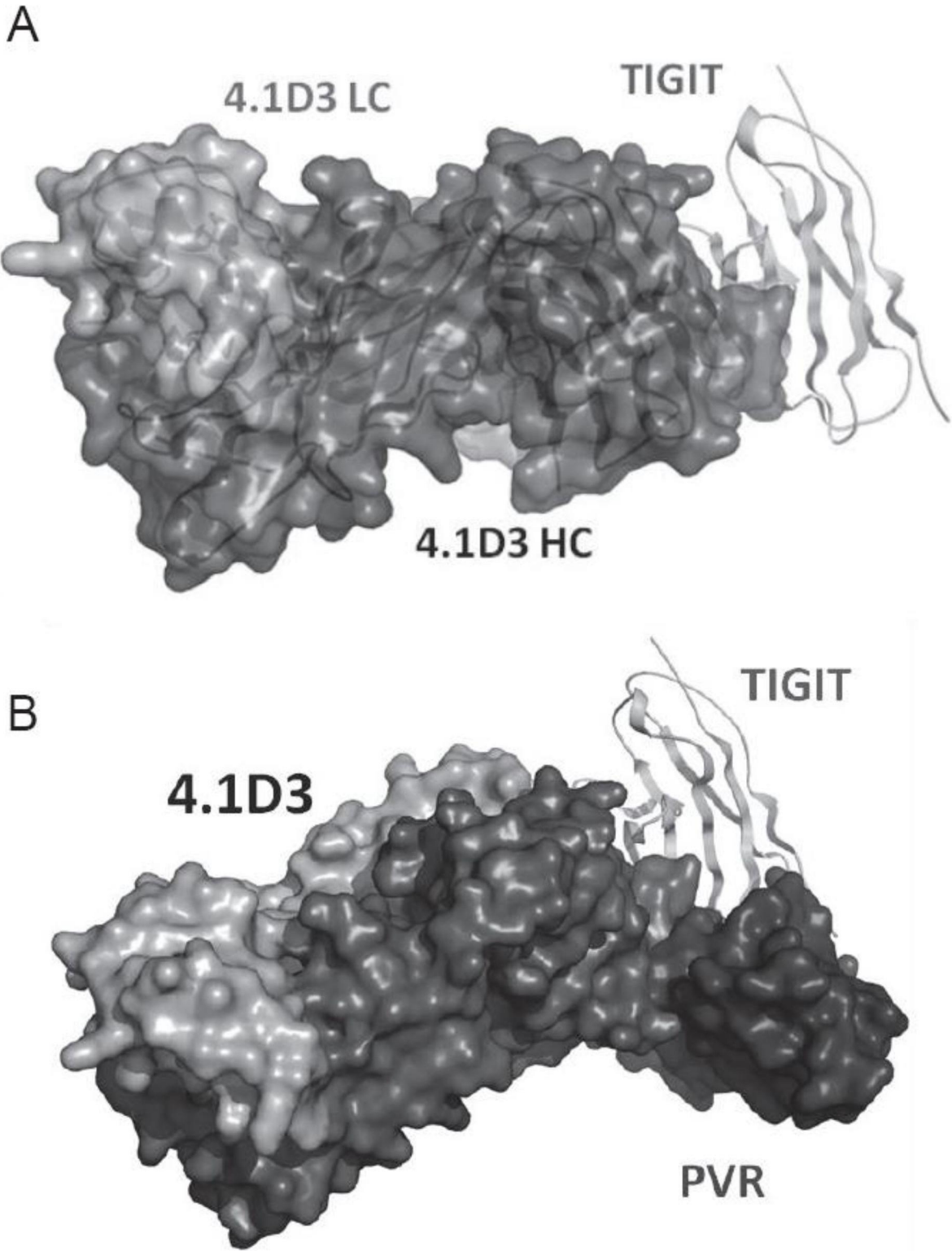
【圖5B】



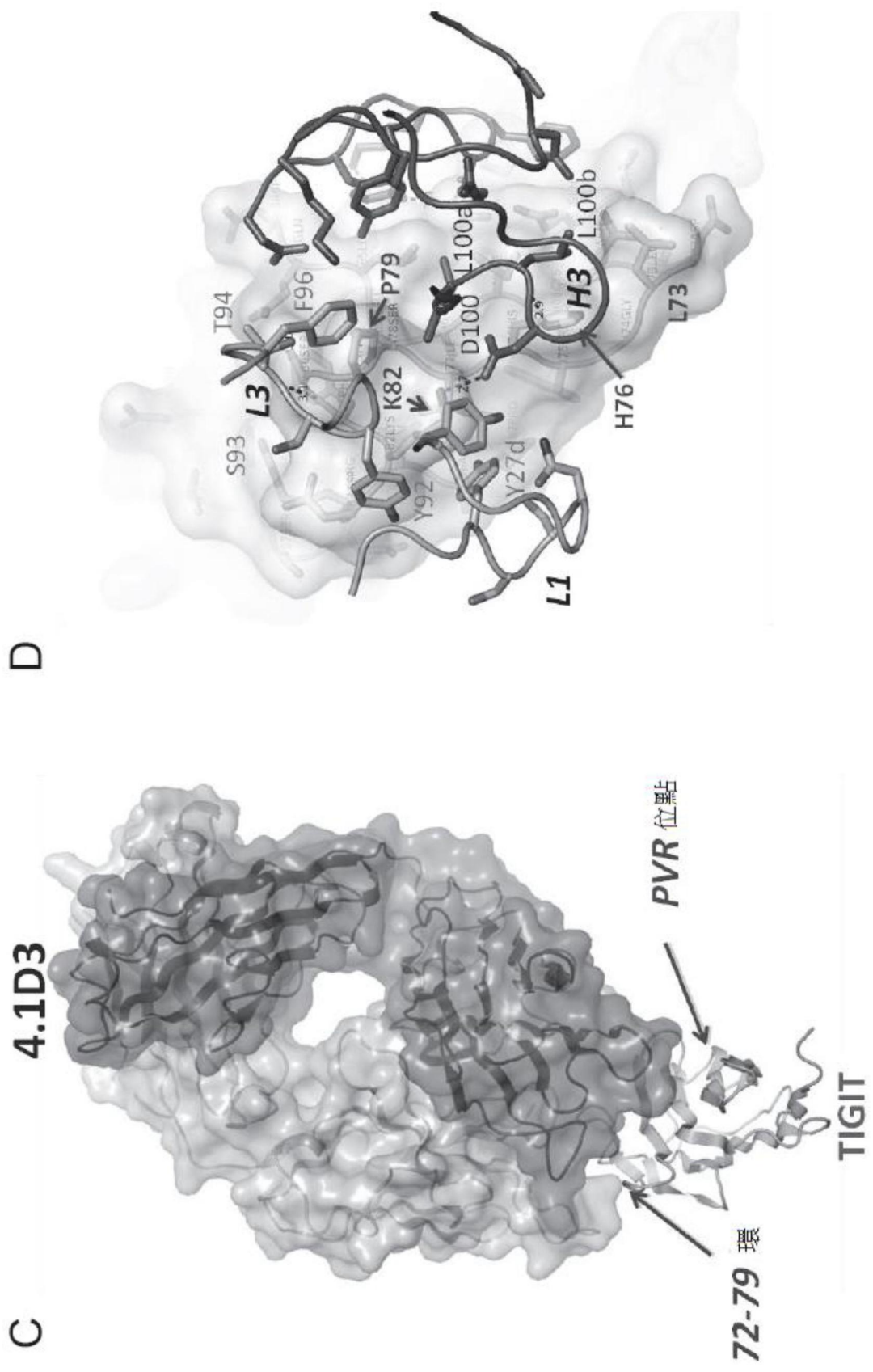
【圖5C】

AUC _{D0-7} (天 *ug/mL)	
平均值 (SD)	
抗 TIGIT h10A7.K4G3	641 (SD, 34)
抗 TIGIT 4.1D3	1,006 (SD, 49)

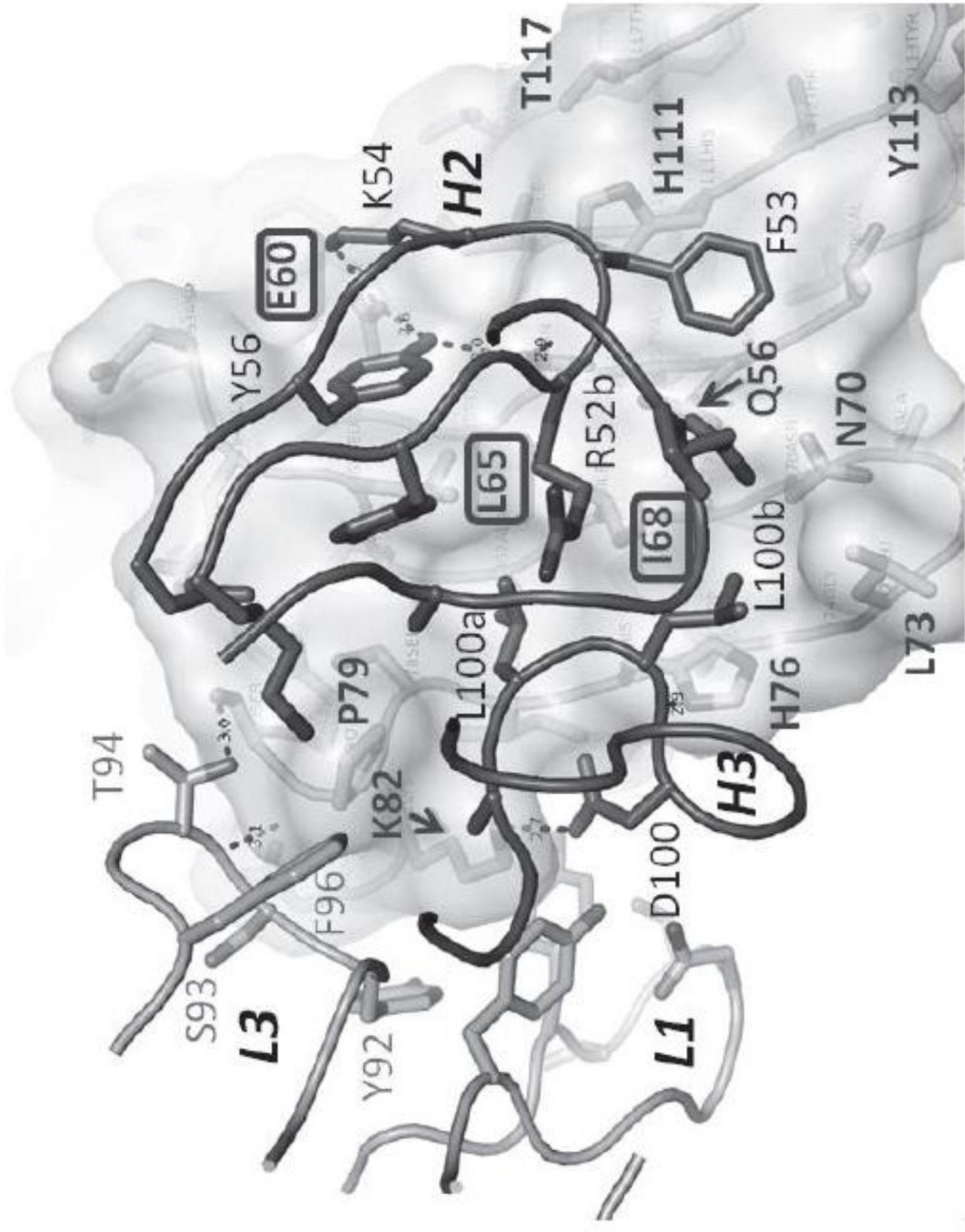
【圖5D】



【圖6A至圖6B】



【圖6C至圖6D】



【圖6E】

A

hTIGIT 突變體	結合親和力 KD(nM)[N=2]						
	嵌合 10A7	h1A5.L2H8	4.1D3	7.4A3.C96S	4.1A4.C96S	h6B2.L2H5	h7E7.L5aH9a
WT	44.7 ± 20.1	4.4 ± 0.9	0.5 ± 0.03	1.8 ± 1.1	30.8 ± 0.9	0.7 ± 0.1	0.4 ± 0.1
Q53A	32.0 ± 5.7	5.1 ± 1.7	0.8 ± 0.3	> 100	> 500	0.9 ± 0.1	0.8 ± 0.1
Q56A	29.5 ± 5.0	> 500	2.7 ± 0.9	23.7 ± 11.4	1.4 ± 0.1	1.3 ± 0.1	2.1 ± 0.3
E60A	40.3 ± 8.6	> 500	6.1 ± 0.4	4.8 ± 1.5	7.8 ± 0.1	2.4 ± 0.3	0.7 ± 0.1
I65A	10.6 ± 2.3	50.6 ± 4.0	8.8 ± 1.1	3.9 ± 1.6	42.8 ± 2.9	3.0 ± 0.8	1.0 ± 0.4
I68A	17.1 ± 3.5	> 500	10.5 ± 0.2	4.9 ± 1.8	28.6 ± 2.6	11.5 ± 1.1	0.9 ± 0.3
N70A	24.3 ± 5.7	13.2 ± 3.5	1.7 ± 0.8	10.7 ± 8.7	> 500	2.8 ± 0.1	1.6 ± 0.6
L73A	> 500	41.0 ± 8.3	1.3 ± 0.8	6.4 ± 4.9	82.9 ± 8.9	> 100	44.9 ± 5.9
H76A	> 500	22.3 ± 5.4	0.7 ± 0.3	4.2 ± 1.9	44.5 ± 10.0	> 100	1.0 ± 0.1
H111A	33.3 ± 4.5	12.6 ± 3.7	1.9 ± 1.4	151.2 ± 75.3	85.0 ± 7.6	1.3 ± 0.1	1.8 ± 0.6
Y113A	55.5 ± 16.4	> 500	2.8 ± 1.5	> 100	> 500	2.5 ± 0.6	3.0 ± 1.1
T117A	36.4 ± 6.4	22.7 ± 1.1	0.7 ± 0.4	3.3 ± 1.6	37.9 ± 4.3	1.1 ± 0.1	0.8 ± 0.1

B

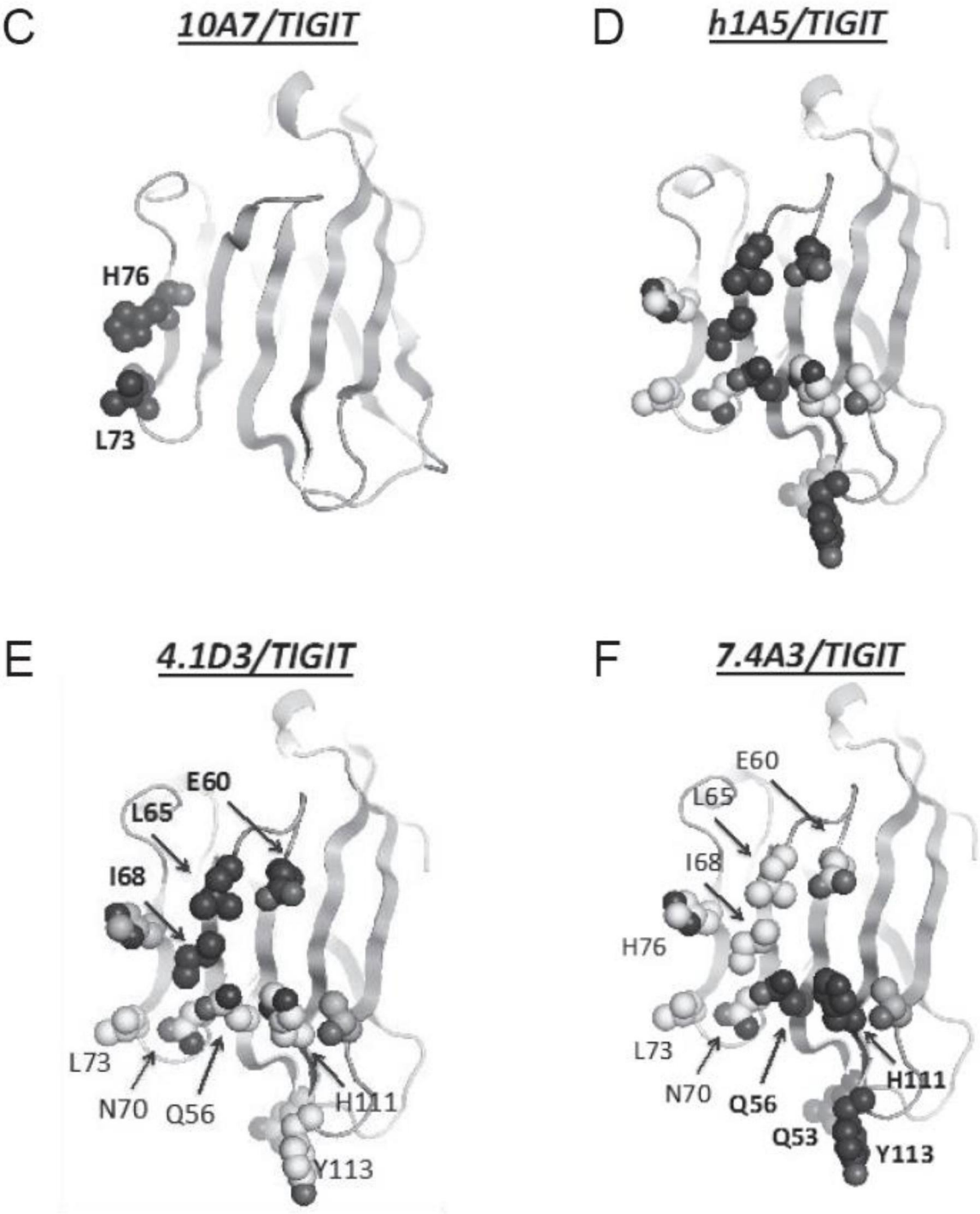
hTIGIT 突變體	相對於野生型之結合親和力下降 [N=2]						
	嵌合 10A7	h1A5.L2H8	4.1D3	7.4A3.C96S	4.1A4.C96S	h6B2.L2H5	h7E7.L5aH9a
WT	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
Q53A	0.7	1.2	1.6	> 56	> 16.2	1.3	2.0
Q56A	0.7	> 114	5.4	13.2	0.1	1.9	5.3
E60A	0.9	> 114	12.2	2.7	0.3	3.4	1.8
L65A	0.2	11.5	17.6	2.2	1.4	4.3	2.5
I68A	0.4	> 114	21.0	2.7	0.9	16.4	2.3
N70A	0.5	3.0	3.4	5.9	> 16.2	4.0	4.0
L73A	> 11	9.3	2.6	3.8	2.7	> 142.9	112.2
H76A	> 11	5.1	1.4	2.3	1.4	> 142.9	2.5
H111A	0.7	2.9	3.8	84.0	2.8	1.9	4.5
Y113A	1.2	> 114	5.6	> 56	> 16.2	3.6	7.5
T117A	0.8	5.2	1.4	1.8	1.2	1.6	2.0

說明：

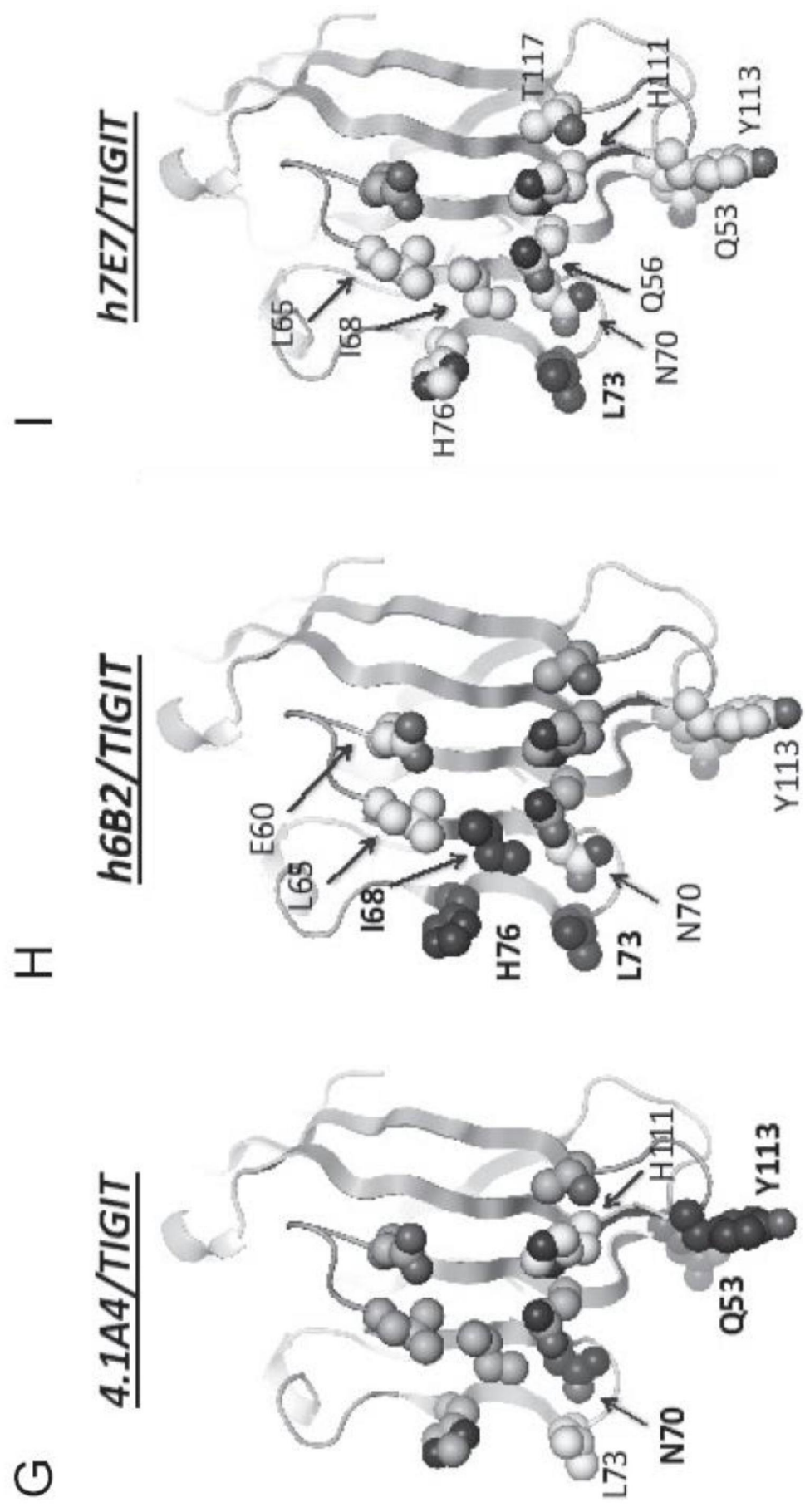
>10 倍下降

1-10 倍下降

【圖7A至圖7B】

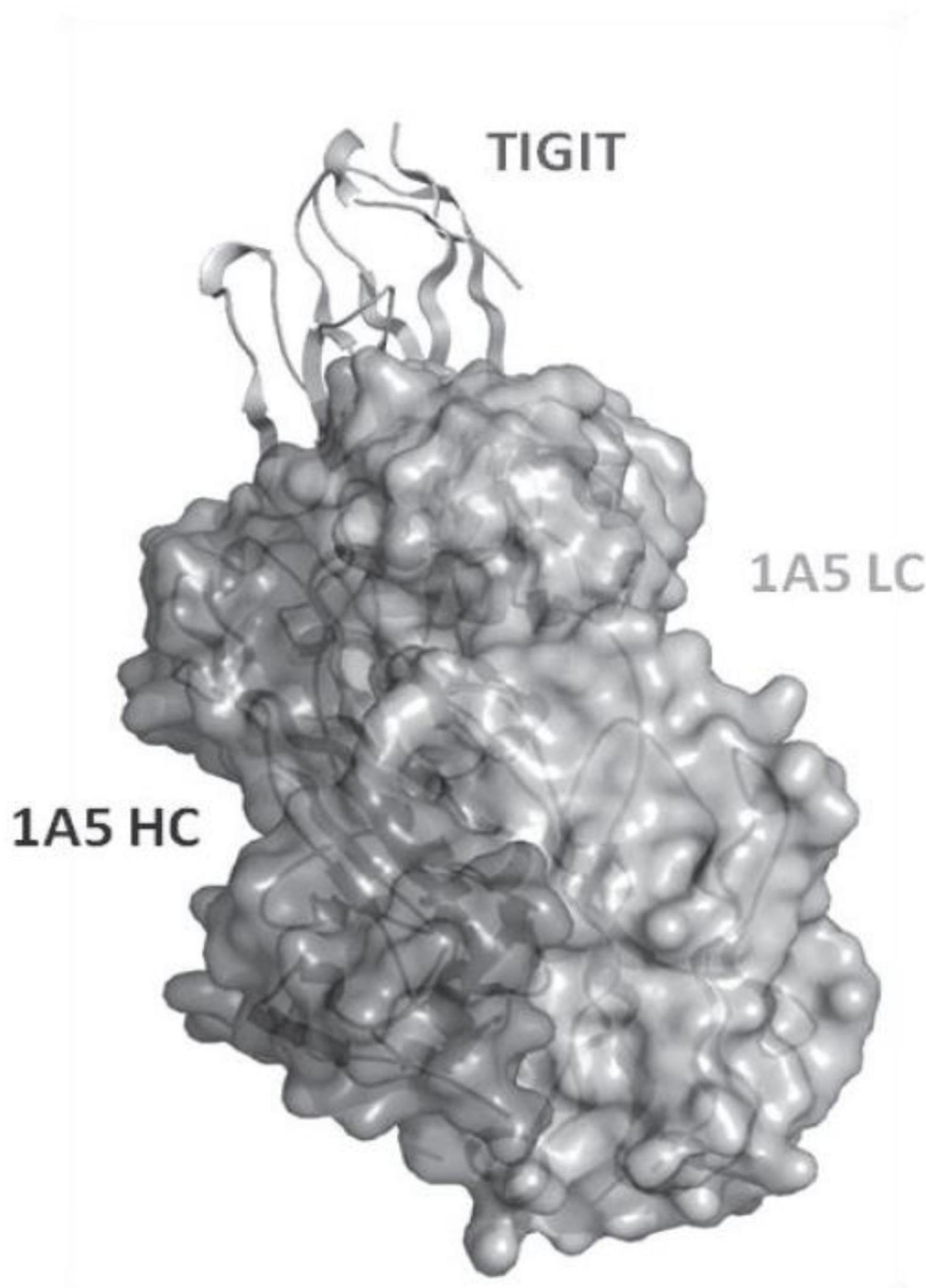


【圖7C至圖7F】

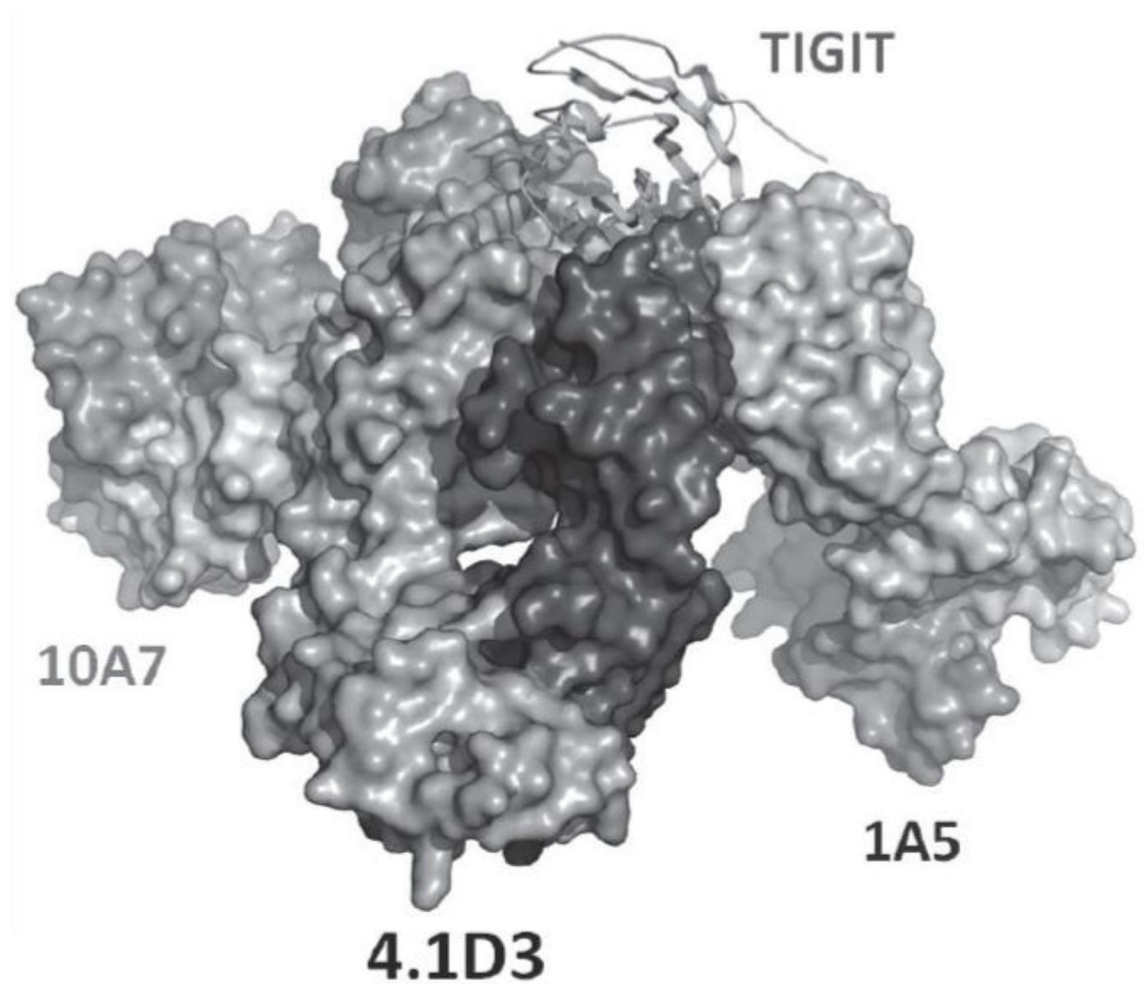


【圖7G至圖7I】

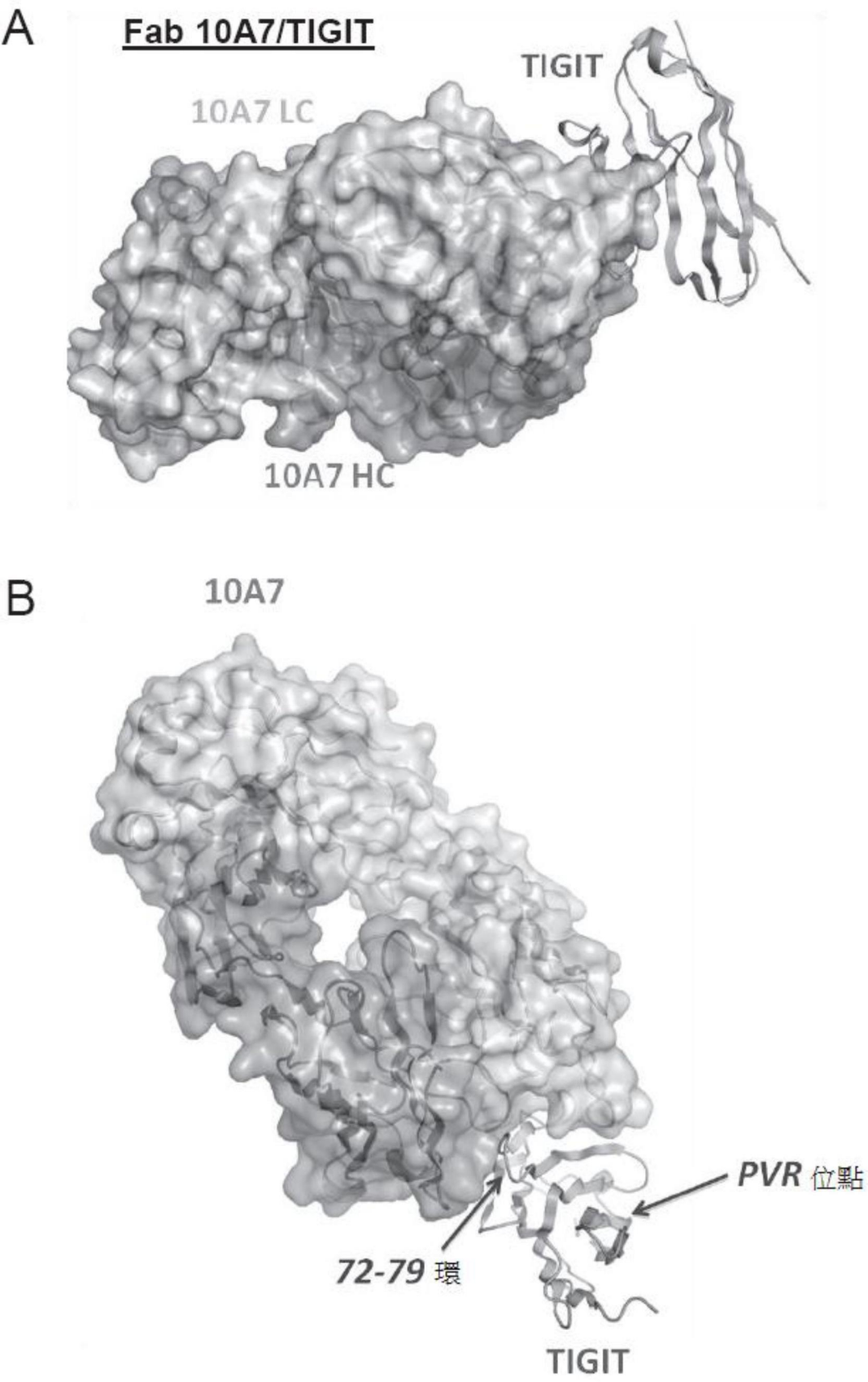
Fab 1A5/TIGIT



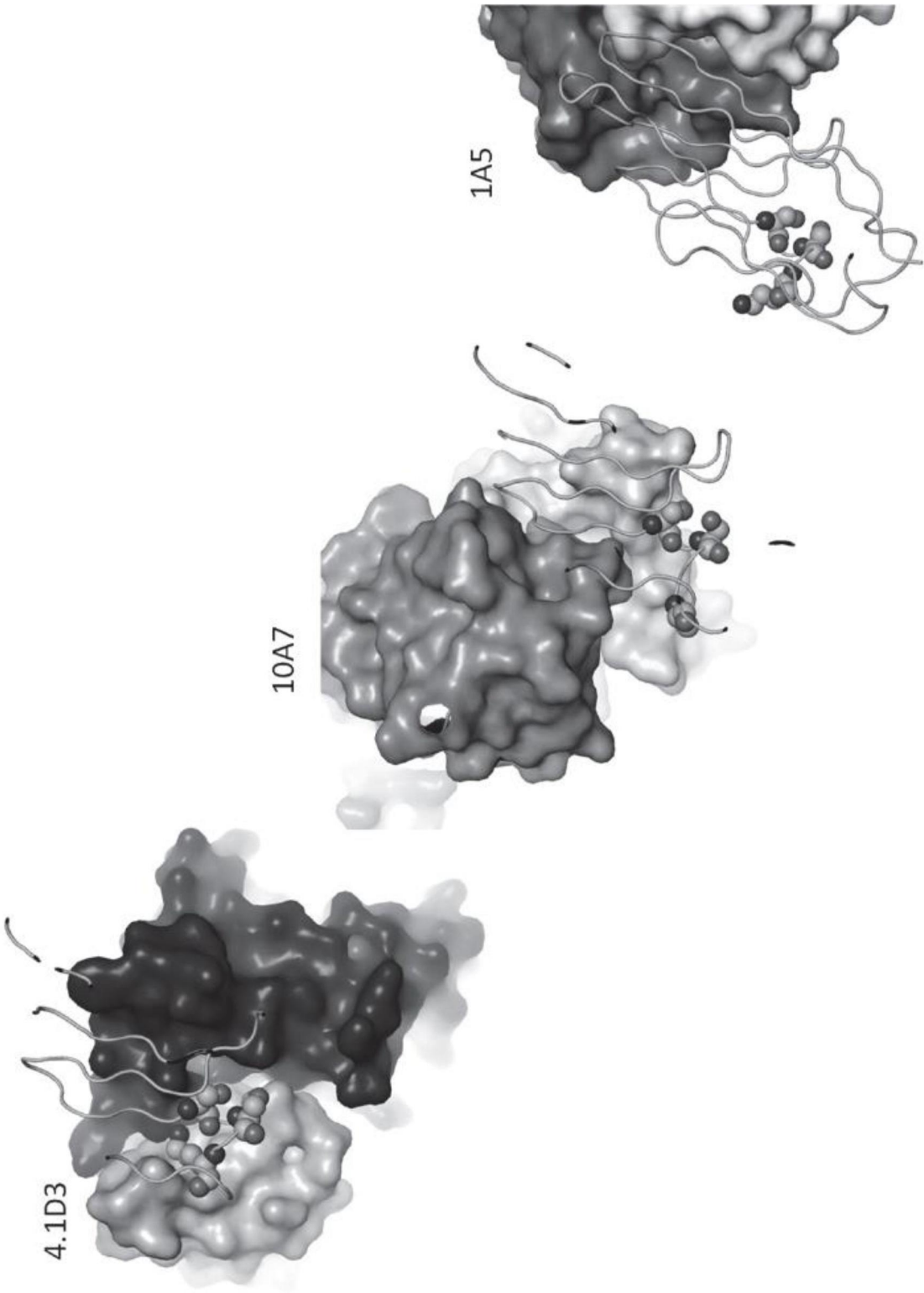
【圖8】



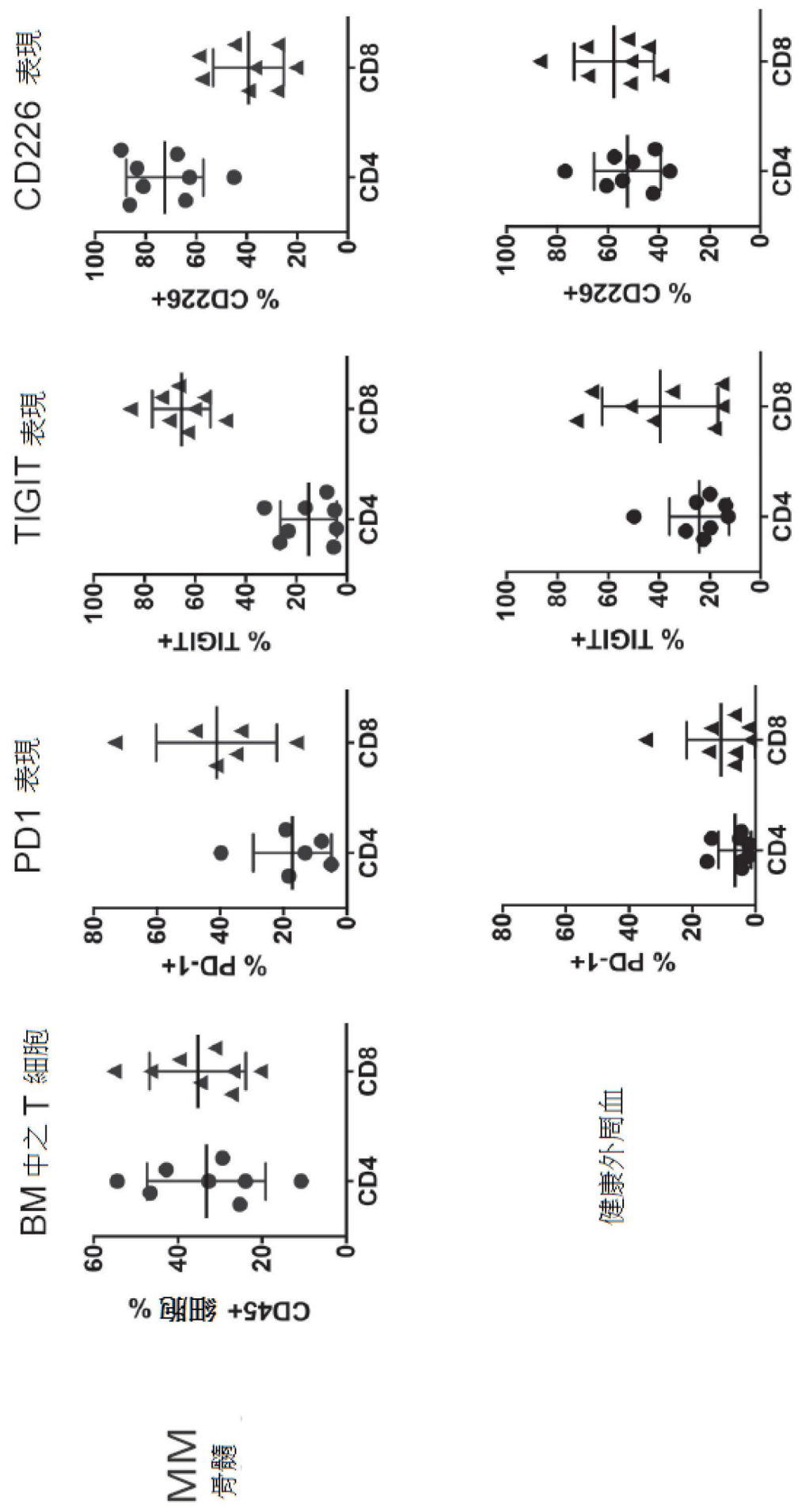
【圖9】



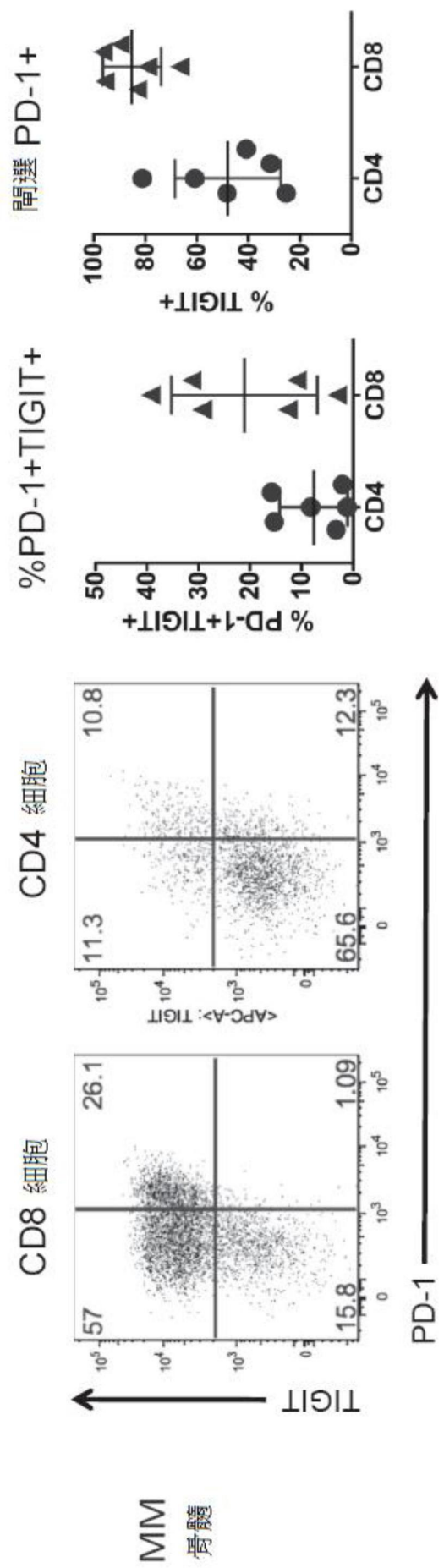
【圖10A至圖10B】



【圖11】



【圖12】



【圖13】