202208430

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 202208430 A

(43)公開日： 中華民國 111 (2022) 年 03 月 01 日

(21)申請案號：110116827 (22)申請日： 中華民國 110 (2021) 年 05 月 10 日

(51)Int. Cl.： *C07K16/28 (2006.01)* *A61K39/395 (2006.01)*
A61P29/00 (2006.01) *A61P37/00 (2006.01)*

(30)優先權：2020/05/08 美國 63/022,309

(71)申請人：美商電子療法股份有限公司 (美國) ELECTRA THERAPEUTICS, INC. (US)
美國

(72)發明人：潘尼克 珊迪普 PANICKER, SANDIP (US)；羅森塔爾 亞當 大衛 ROSENTHAL, ADAM DAVID (US)；羅斯 伊琳 靈休 ROSE, EILEEN LINGSHU (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：112 項 圖式數：14 共 304 頁

(54)名稱

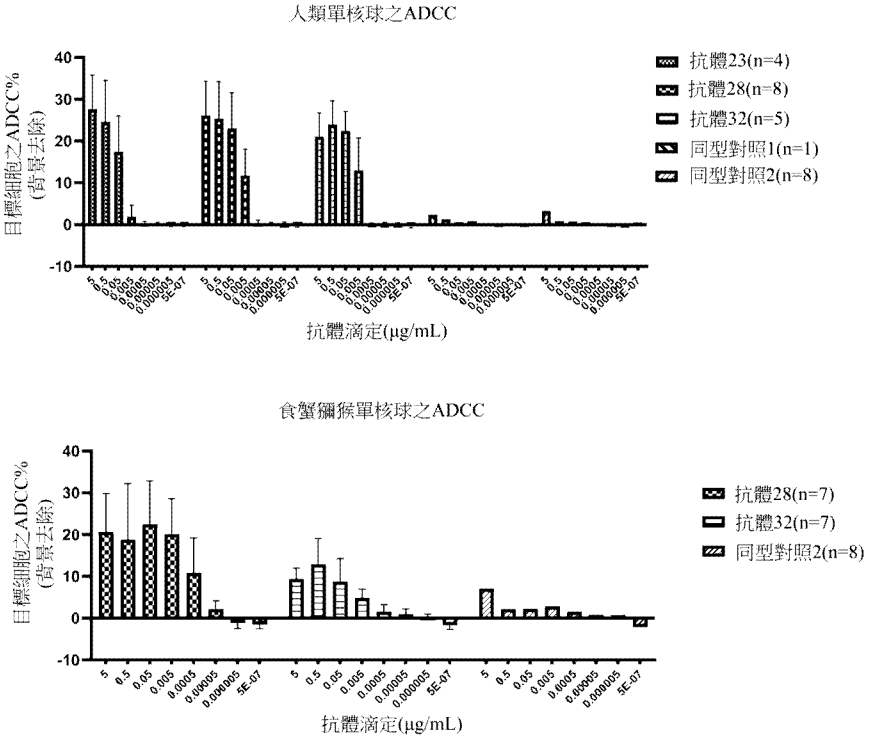
ＳＩＲＰα、ＳＩＲＰβ１及ＳＩＲＰγ抗體及其用途

(57)摘要

本文提供結合信號調節蛋白γ (signal regulatory protein gamma；SIRPγ)以及 SIRPα 及/或 SIRPβ1 之抗體，及使用此類抗體(稱為 SIRP 抗體)之方法。在一些實施例中，該等 SIRP 抗體係結合人類 SIRPγ 以及 SIRPα 及/或 SIRPβ1 之人類單株抗體。在一些實施例中，本文提供之 SIRP 抗體適用於治療與淋巴細胞、骨髓細胞或其組合過度活化及/或過度增殖相關之疾病或病況，或與 SIRPα、SIRPβ1 及/或 SIRPγ 活性相關之疾病或病況。

Provided herein are antibodies that bind signal regulatory protein gamma (SIRPγ), as well as SIRPα and/or SIRPβ1, and methods of using such antibodies (referred to as SIRP antibodies). In some embodiments, the SIRP antibodies are human monoclonal antibodies that bind human SIRPγ as well as SIRPα and/or SIRPβ1. In some embodiments, the SIRP antibodies provided herein are useful for treating a disease or condition associated with overactivation and/or hyperproliferation of lymphocytes, myeloid cells, or a combination thereof, or a disease or condition associated with SIRPα, SIRPβ1 and/or SIRPγ activity.

指定代表圖：


人類單核球之ADCC
目標細胞之ADCC%
(背景去除)
抗體23(n=4)
抗體28(n=8)
抗體32(n=5)
同型對照1(n=1)
同型對照2(n=8)
抗體滴定(μg/mL)

食蟹獼猴單核球之ADCC
目標細胞之ADCC%
(背景去除)
抗體28(n=7)
抗體32(n=7)
同型對照2(n=8)
抗體滴定(μg/mL)

【圖6B】

【發明摘要】

【中文發明名稱】

SIRPα、SIRPβ1及SIRPγ抗體及其用途

【英文發明名稱】

SIRP ALPHA, SIRP BETA 1, AND SIRP GAMMA ANTIBODIES AND USES THEREOF

【中文】

本文提供結合信號調節蛋白γ (signal regulatory protein gamma；SIRPγ)以及SIRPα及/或SIRPβ1之抗體，及使用此類抗體(稱為SIRP抗體)之方法。在一些實施例中，該等SIRP抗體係結合人類SIRPγ以及SIRPα及/或SIRPβ1之人類單株抗體。在一些實施例中，本文提供之SIRP抗體適用於治療與淋巴細胞、骨髓細胞或其組合過度活化及/或過度增殖相關之疾病或病況，或與SIRPα、SIRPβ1及/或SIRPγ活性相關之疾病或病況。

【英文】

Provided herein are antibodies that bind signal regulatory protein gamma (SIRPγ), as well as SIRPα and/or SIRPβ1, and methods of using such antibodies (referred to as SIRP antibodies). In some embodiments, the SIRP antibodies are human monoclonal antibodies that bind human SIRPγ as well as SIRPα and/or SIRPβ1. In some embodiments, the SIRP antibodies provided herein are useful for treating a disease or condition associated with overactivation and/or hyperproliferation of lymphocytes, myeloid cells, or a combination thereof, or a disease or condition associated with SIRPα, SIRPβ1 and/or SIRPγ activity.

【指定代表圖】

圖6B

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

SIRPα、SIRPβ1及SIRPγ抗體及其用途

【英文發明名稱】

SIRP ALPHA, SIRP BETA 1, AND SIRP GAMMA ANTIBODIES AND USES THEREOF

【技術領域】

【先前技術】

【0001】 信號調節蛋白(signal regulatory protein；SIRP)為具有Ig樣胞外域之細胞表面免疫受體家族。SIRP家族含有三個抑制性、激活性及非信號傳導性成員，其具有緊密相關之胞外區，但其細胞質域不同。SIRP家族成員在免疫調節中起作用。信號調節蛋白α (亦稱為SIRPα、SIRP alpha、CD172a、BIT、MFR、MYD-1、P84、PTPNS1、SHPS1)為跨膜醣蛋白及細胞表面受體之信號調節SIRP家族之一個成員。SIRPα經由位於蛋白質之細胞質域中之免疫受體酪胺酸類抑制模體(ITIM)遞送抑制信號，該蛋白質下調骨髓細胞吞噬及促炎性活性。吞噬細胞上之SIRPα與CD47相互作用，CD47亦稱為整合素相關蛋白(IAP)，一種廣泛表現之細胞表面蛋白，尤其可充當活細胞上之「自身」標記物。因此，CD47/SIRPα信號傳導充當「不要消耗我」之免疫檢查點，以對先天免疫細胞吞噬作用進行負面地控制。SIRPβ1 (亦稱為SIRPβ、SIRPB1及CD172b)經由與12 kDa之DNA聚合酶III次單元tau (DNAX)活化蛋白(DAP12，亦稱為跨膜免疫信號傳導銜接子TYROBP或TYROBP)，即一種具有免疫受體酪胺酸類活化模體(ITAM)之轉接蛋白來結合以遞送活化信

號。SIRPα及SIRPβ1表現於免疫系統之骨髓細胞以及其他細胞類型上。SIRPγ (亦稱為CD172-抗原樣家族成員B、CD172g及SIRP-β-2)係由諸如T細胞之淋巴細胞表現，且亦與CD47結合。需要與SIRPα、SIRPβ1以及SIRPγ表現細胞結合之藥劑來治療多種疾病及病況。

【發明內容】

【0002】 本揭示案提供一種含Fc之抗體，其對SIRPα及SIRPβ1中之一或多者具有特異性，且亦對SIRPγ具有特異性，其中該抗體與細胞上之SIRPα、SIRPβ1及SIRPγ中之一或多者的結合誘導該細胞耗竭。

【0003】 本揭示案提供一種抗體，其對SIRPα及SIRPβ1中之一或多者具有特異性且該抗體對SIRPγ具有特異性，其中該抗體包含重鏈可變區及輕鏈可變區，且其中該重鏈可變區包含：(i)互補決定區1 (CDR-H1)序列，其選自由SEQ ID NO: 54、56及59至65組成之群；(ii)CDR-H2序列，其選自由SEQ ID NO: 70、72及75至81組成之群；及(iii)CDR-H3序列，其選自由SEQ ID NO: 86、88至89及92至99組成之群；及/或其中該輕鏈可變區包含：(i)輕鏈CDR 1 (CDR-L1)序列，其選自由SEQ ID NO: 5、7至8及11至18組成之群；(ii)CDR-L2序列，其選自由SEQ ID NO: 23至24及27至33組成之群；及(iii)CDR-H3序列，其選自由SEQ ID NO: 36、38至39及42至49組成之群。

【0004】 在本揭示案之抗體之一些實施例中，抗體包含選自由以下組成之群的重鏈及輕鏈可變鏈CDR序列組合：(a) SEQ ID NO: 5、SEQ ID NO: 23、SEQ ID NO: 36、SEQ ID NO: 54、SEQ ID NO: 70及SEQ ID NO: 86；(b) SEQ ID NO: 7、SEQ ID NO: 24、SEQ ID NO: 38、SEQ ID NO: 54、SEQ ID NO: 72及SEQ ID NO: 88；(c) SEQ ID NO: 8、SEQ ID

NO: 24、SEQ ID NO: 39、SEQ ID NO: 56、SEQ ID NO: 72及SEQ ID NO: 89；(d) SEQ ID NO: 11、SEQ ID NO: 27、SEQ ID NO: 42、SEQ ID NO: 59、SEQ ID NO: 75及SEQ ID NO: 92；(e) SEQ ID NO: 12、SEQ ID NO: 28、SEQ ID NO: 43、SEQ ID NO: 60、SEQ ID NO: 76及SEQ ID NO: 93；(f) SEQ ID NO: 13、SEQ ID NO: 29、SEQ ID NO: 44、SEQ ID NO: 61、SEQ ID NO: 76及SEQ ID NO: 94；(g) SEQ ID NO: 13、SEQ ID NO: 30、SEQ ID NO: 45、SEQ ID NO: 62、SEQ ID NO: 77及SEQ ID NO: 95；(h) SEQ ID NO: 14、SEQ ID NO: 31、SEQ ID NO: 46、SEQ ID NO: 63、SEQ ID NO: 78及SEQ ID NO: 96；(i) SEQ ID NO: 15、SEQ ID NO: 31、SEQ ID NO: 47、SEQ ID NO: 62、SEQ ID NO: 79及SEQ ID NO: 97；(j) SEQ ID NO: 16、SEQ ID NO: 31、SEQ ID NO: 47、SEQ ID NO: 62、SEQ ID NO: 79及SEQ ID NO: 97；(k) SEQ ID NO: 17、SEQ ID NO: 32、SEQ ID NO: 48、SEQ ID NO: 64、SEQ ID NO: 80及SEQ ID NO: 98；及(l) SEQ ID NO: 18、SEQ ID NO: 33、SEQ ID NO: 49、SEQ ID NO: 65、SEQ ID NO: 81及SEQ ID NO: 99。在一些實施例中，重鏈可變區包含選自由SEQ ID NO: 104、106至107及110至118組成之群的序列。在一些實施例中，輕鏈可變區包含選自由SEQ ID NO: 123、125至126及129至137組成之群的序列。

【0005】 在本揭示案之抗體之一些實施例中，重鏈可變區序列及輕鏈可變區序列係選自由以下組成之群：(a) SEQ ID NO: 104及SEQ ID NO: 123；(b) SEQ ID NO: 106及SEQ ID NO: 125；(c) SEQ ID NO: 107及SEQ ID NO: 126；(d) SEQ ID NO: 110及SEQ ID NO: 129；(e) SEQ ID NO: 111及SEQ ID NO: 130；(f) SEQ ID NO: 112及SEQ ID NO: 131；(g)

SEQ ID NO: 113及SEQ ID NO: 132；(h) SEQ ID NO: 114及SEQ ID NO: 133；(i) SEQ ID NO: 115及SEQ ID NO: 134；(j) SEQ ID NO: 116及SEQ ID NO: 135；(k) SEQ ID NO: 117及SEQ ID NO: 136；及(l) SEQ ID NO: 118及SEQ ID NO: 137。

【0006】 在本揭示案之抗體之一些實施例中，抗體之重鏈可變域包含胺基酸序列SEQ ID NO: 104或與其具有至少80%序列一致性之胺基酸序列；及/或其中抗體之輕鏈可變域包含胺基酸序列SEQ ID NO: 123或與其具有至少80%序列一致性之胺基酸序列。在一些實施例中，抗體之重鏈可變域包含胺基酸序列SEQ ID NO: 106或與其具有至少80%序列一致性之胺基酸序列；及/或其中抗體之輕鏈可變域包含胺基酸序列SEQ ID NO: 125或與其具有至少80%序列一致性之胺基酸序列。在一些實施例中，抗體之重鏈可變域包含胺基酸序列SEQ ID NO: 107或與其具有至少80%序列一致性之胺基酸序列；及/或其中抗體之輕鏈可變域包含胺基酸序列SEQ ID NO: 126或與其具有至少80%序列一致性之胺基酸序列。在一些實施例中，抗體之重鏈可變域包含胺基酸序列SEQ ID NO: 110或與其具有至少80%序列一致性之胺基酸序列；及/或其中抗體之輕鏈可變域包含胺基酸序列SEQ ID NO: 129或與其具有至少80%序列一致性之胺基酸序列。在一些實施例中，抗體之重鏈可變域包含胺基酸序列SEQ ID NO: 111或與其具有至少80%序列一致性之胺基酸序列；及/或其中抗體之輕鏈可變域包含胺基酸序列SEQ ID NO: 130或與其具有至少80%序列一致性之胺基酸序列。在一些實施例中，抗體之重鏈可變域包含胺基酸序列SEQ ID NO: 112或與其具有至少80%序列一致性之胺基酸序列；及/或其中抗體之輕鏈可變域包含胺基酸序列SEQ ID NO: 131或與其具有至少80%序列一致性之

胺基酸序列。在一些實施例中，抗體之重鏈可變域包含胺基酸序列SEQ ID NO: 113或與其具有至少80%序列一致性之胺基酸序列；及/或其中抗體之輕鏈可變域包含胺基酸序列SEQ ID NO: 132或與其具有至少80%序列一致性之胺基酸序列。在一些實施例中，抗體之重鏈可變域包含胺基酸序列SEQ ID NO: 114或與其具有至少80%序列一致性之胺基酸序列；及/或其中抗體之輕鏈可變域包含胺基酸序列SEQ ID NO: 133或與其具有至少80%序列一致性之胺基酸序列。在一些實施例中，抗體之重鏈可變域包含胺基酸序列SEQ ID NO: 115或與其具有至少80%序列一致性之胺基酸序列；及/或其中抗體之輕鏈可變域包含胺基酸序列SEQ ID NO: 134或與其具有至少80%序列一致性之胺基酸序列。在一些實施例中，抗體之重鏈可變域包含胺基酸序列SEQ ID NO: 116或與其具有至少80%序列一致性之胺基酸序列；及/或其中抗體之輕鏈可變域包含胺基酸序列SEQ ID NO: 135或與其具有至少80%序列一致性之胺基酸序列。在一些實施例中，抗體之重鏈可變域包含胺基酸序列SEQ ID NO: 117或與其具有至少80%序列一致性之胺基酸序列；及/或其中抗體之輕鏈可變域包含胺基酸序列SEQ ID NO: 136或與其具有至少80%序列一致性之胺基酸序列。在一些實施例中，抗體之重鏈可變域包含胺基酸序列SEQ ID NO: 118或與其具有至少80%序列一致性之胺基酸序列；及/或其中抗體之輕鏈可變域包含胺基酸序列SEQ ID NO: 137或與其具有至少80%序列一致性之胺基酸序列。在一些實施例中，抗體包含Fc域。

【0007】 在本揭示案之抗體之一些實施例中，抗體為含FcR之抗體，且該抗體與細胞上之SIRPα、SIRPβ1及SIRPγ中之一或多者的結合誘導該細胞耗竭。在一些實施例中，細胞耗竭涉及抗體依賴性細胞吞噬作用

(antibody dependent cellular phagocytosis，ADCP)。在一些實施例中，細胞耗竭涉及抗體依賴性細胞毒性(antibody dependent cellular cytotoxicity，ADCC)。在一些實施例中，細胞耗竭涉及SIRPγ陽性細胞之耗竭。在一些實施例中，SIRPγ細胞為淋巴細胞。在一些實施例中，淋巴細胞為T細胞或NK細胞。在一些實施例中，T細胞為細胞毒性T細胞、輔助T細胞、記憶T細胞、調節T細胞、自然殺手T細胞、黏膜相關恆定T細胞、γδT細胞或其組合。在一些實施例中，細胞耗竭涉及SIRPγ陽性細胞及SIRPα及/或SIRPβ1陽性細胞之耗乏。在一些實施例中，SIRPα及/或SIRPβ1細胞為骨髓細胞或骨髓祖細胞。在一些實施例中，SIRPα及/或SIRPβ1細胞係選自由以下組成之群：單核球、巨噬細胞、樹突狀細胞、嗜鹼性球、嗜酸性球、嗜中性球或肥大細胞。

【0008】 在本揭示案之抗體之一些實施例中，抗體為單株抗體。在一些實施例中，抗體為抗體片段。在一些實施例中，抗體為人類抗體。在一些實施例中，抗體為人源化抗體。在一些實施例中，抗體為嵌合抗體。在一些實施例中，抗體為全長抗體。

【0009】 在本揭示案之抗體之一些實施例中，Fc域係選自由人類IgG1、IgG2、IgG3及IgG4組成之群。在一些實施例中，Fc域包含SEQ ID NO: 3、SEQ ID NO: 4或SEQ ID NO: 26。在一些實施例中，Fc域包含相對於SEQ ID NO: 3、SEQ ID NO: 4或SEQ ID NO: 26之一或多個胺基酸取代。在一些實施例中，抗體之Fc域為人類IgG1且在選自由以下組成之群的位置處包含至少一個胺基酸取代：214、215、221、222、228、234、235、236、239、240、241、243、244、245、247、250、252、254、256、262、263、264、265、266、267、268、269、270、292、

296、297、298、299、300、305、313、324、325、326、327、328、329、330、332、333、334、345、356、358、396、428、430、433、434及440，其中胺基酸殘基之位置編號屬於EU編號方案。在一些實施例中，IgG1 Fc包含選自由以下組成之群的序列：(a) SEQ ID NO: 19；(b)SEQ ID NO: 20，其中X1為V或A；(c) SEQ ID NO: 21，其中X1為V或A；X2為G或A；X3為S或D；且X4為I或E；(d) SEQ ID NO: 22，其中X1為V或A；(e) SEQ ID NO: 25，其中X1為V或A；X2為M或L；且X3為N或S；及(f) SEQ ID NO: 26，其中X1為K或R；X2為D或E；且X3為L或M。在一些實施例中，IgG4 Fc包含SEQ ID NO: 34、35或37之序列，其中SEQ ID NO: 37中之X1為S或P；且SEQ ID NO: 37中之X2為L或E。

【0010】 在本揭示案之抗體之一些實施例中，抗體之結合不破壞CD47與SIRPα之間的相互作用，及/或CD47與SIRPγ之間的相互作用。在一些實施例中，抗體之結合破壞CD47與SIRPα之間的相互作用及/或CD47與SIRPγ之間的相互作用。在一些實施例中，抗體與SIRPα、SIRPβ1及SIRPγ結合。在一些實施例中，抗體與SIRPα及SIRPγ結合且對SIRβ1展現出極少結合或不結合。在一些實施例中，抗體與SIRPβ1及SIRPγ結合且對SIRPα展現出極少結合或不結合。

【0011】 在本揭示案之抗體之一些實施例中，抗體包含約100 pm、約1 nM、約5 nM、約10 nM、約50 nM、約100 nM、約500 nM或約1 μM之對SIRPα之結合親和力。在一些實施例中，抗體包含約0.5 nM、約0.1 nM、約5 nM、約10 nM、約50 nM、約100 nM、約500 nM、約1 μM、約5 μM或約10 μM之對SIRPβ1之結合親和力。在一些實施例中，抗體包含約0.0001 nM、約0.0005 nM、約0.001 nM、約0.005 nM、約0.1 nM、約

0.05 nM、約0.1 nM、約0.5 nM、約1 nM、約5 nM、約10 nM、約50 nM、約100 nM、約500 nM、約1 μM、約2 μM或約3 μM之對SIRPγ之結合親和力。

【0012】 本揭示案提供一種醫藥組合物，其包含本揭示案之抗體及視情況選用之醫藥學上可接受之載劑。

【0013】 本揭示案提供一種編碼本揭示案之抗體之核酸。在一些實施例中，核酸包含選自由SEQ ID NO: 142、144至145、148至156、161、163至164及167至175組成之群的核酸序列。在一些實施例中，重鏈可變域由核酸序列SEQ ID NO: 142或與其具有至少80%序列一致性之核酸序列編碼；及/或其中輕鏈可變域由核酸序列SEQ ID NO: 161或與其具有至少80%序列一致性之核酸序列編碼。在一些實施例中，重鏈可變域由核酸序列SEQ ID NO: 144或與其具有至少80%序列一致性之核酸序列編碼；及/或其中輕鏈可變域由核酸序列SEQ ID NO: 163或與其具有至少80%序列一致性之核酸序列編碼。在一些實施例中，重鏈可變域由核酸序列SEQ ID NO: 145或與其具有至少80%序列一致性之核酸序列編碼；及/或其中輕鏈可變域由核酸序列SEQ ID NO: 164或與其具有至少80%序列一致性之核酸序列編碼。在一些實施例中，重鏈可變域由核酸序列SEQ ID NO: 148或與其具有至少80%序列一致性之核酸序列編碼；及/或其中輕鏈可變域由核酸序列SEQ ID NO: 167或與其具有至少80%序列一致性之核酸序列編碼。在一些實施例中，重鏈可變域由核酸序列SEQ ID NO: 149或與其具有至少80%序列一致性之核酸序列編碼；及/或其中輕鏈可變域由核酸序列SEQ ID NO: 168或與其具有至少80%序列一致性之核酸序列編碼。在一些實施例中，重鏈可變域由核酸序列SEQ ID NO: 150或與其具有至少

80%序列一致性之核酸序列編碼；及/或其中輕鏈可變域由核酸序列SEQ ID NO: 169或與其具有至少80%序列一致性之核酸序列編碼。在一些實施例中，重鏈可變域由核酸序列SEQ ID NO: 151或與其具有至少80%序列一致性之核酸序列編碼；及/或其中輕鏈可變域由核酸序列SEQ ID NO: 170或與其具有至少80%序列一致性之核酸序列編碼。在一些實施例中，重鏈可變域由核酸序列SEQ ID NO: 152或與其具有至少80%序列一致性之核酸序列編碼；及/或其中輕鏈可變域由核酸序列SEQ ID NO: 171或與其具有至少80%序列一致性之核酸序列編碼。在一些實施例中，重鏈可變域由核酸序列SEQ ID NO: 153或與其具有至少80%序列一致性之核酸序列編碼；及/或其中輕鏈可變域由核酸序列SEQ ID NO: 172或與其具有至少80%序列一致性之核酸序列編碼。在一些實施例中，重鏈可變域由核酸序列SEQ ID NO: 154或與其具有至少80%序列一致性之核酸序列編碼；及/或其中輕鏈可變域由核酸序列SEQ ID NO: 173或與其具有至少80%序列一致性之核酸序列編碼。在一些實施例中，重鏈可變域由核酸序列SEQ ID NO: 155或與其具有至少80%序列一致性之核酸序列編碼；及/或其中輕鏈可變域由核酸序列SEQ ID NO: 174或與其具有至少80%序列一致性之核酸序列編碼。在一些實施例中，重鏈可變域由核酸序列SEQ ID NO: 156或與其具有至少80%序列一致性之核酸序列編碼；及/或其中輕鏈可變域由核酸序列SEQ ID NO: 175或與其具有至少80%序列一致性之核酸序列編碼。

【0014】 本揭示案提供包含本揭示案之核酸之載體。

【0015】 本揭示案提供誘導細胞群體耗竭之方法，該等方法包含使細胞群體與本揭示案之抗體接觸。

【0016】 在本揭示案之方法之一些實施例中，細胞群體之至少一子

集表現SIRPγ。在一些實施例中，表現SIRPγ之細胞群體包含淋巴細胞。在一些實施例中，淋巴細胞包含T細胞或NK細胞。在一些實施例中，細胞群體之至少一子集表現SIRPα及/或SIRPβ1。在一些實施例中，表現SIRPα及/或SIRPβ1之細胞群體包含骨髓細胞或骨髓祖細胞。在一些實施例中，表現SIRPα及/或SIRPβ1之細胞群體包含單核球、巨噬細胞、樹突狀細胞、嗜鹼性球、嗜酸性球、嗜中性球或肥大細胞。在一些實施例中，該方法為活體外的。在一些實施例中，該方法為活體內的。在一些實施例中，細胞群體包含組織常駐細胞。在一些實施例中，細胞群體包含循環細胞。

【0017】在本揭示案之方法之一些實施例中，細胞耗竭涉及ADCC。在一些實施例中，細胞耗竭涉及ADCP。在一些實施例中，細胞耗竭涉及ADCC及ADCP。

【0018】本揭示案提供治療有需要個體之疾病或病況的方法，其包含向個體投與治療有效量之本揭示案之抗體或醫藥組合物。

【0019】在治療本揭示案之疾病或病況之方法的一些實施例中，該疾病或病況之特徵在於淋巴細胞過度活化及/或過度增殖，且該抗體誘導淋巴細胞耗竭。在一些實施例中，淋巴細胞為T細胞。在一些實施例中，疾病或病況包含再生不良性貧血、細胞介導之實體器官移植排斥反應、HSCT (造血幹細胞移植)後移植物衰竭、淋巴細胞變異型嗜伊紅性白血球過多症、異位性皮膚炎、淋巴細胞性心肌炎、中軸型脊椎關節炎、乳糜瀉或拉斯穆森腦炎(Rasmussen's encephalitis)。

【0020】在治療本揭示案之疾病或病況之方法的一些實施例中，該疾病或病況之特徵在於骨髓細胞過度活化及/或過度增殖，且該抗體誘導

骨髓細胞耗竭。在一些實施例中，骨髓細胞包含單核球、巨噬細胞、樹突狀細胞、嗜鹼性球、嗜酸性球、嗜中性球或肥大細胞。在一些實施例中，骨髓細胞包含嗜酸性球，且該疾病或病況包含急性嗜酸性球性肺炎、慢性嗜酸性球性肺炎、嗜酸性球性食道炎、嗜酸性球性胃炎、嗜酸性球性胃腸炎、嗜酸性球性腸炎、嗜酸性球性結腸炎、淋巴細胞變異型嗜伊紅性白血球過多症、嗜酸性球性心肌病/勒夫勒心內膜炎(Loeffler endocarditis)、洛夫勒症候群(Löffler syndrome)或間歇性血管性水腫伴嗜酸性球增多/格萊希症候群(Gleich syndrome)。在一些實施例中，骨髓細胞包含肥大細胞，且疾病或病況包含皮膚肥大細胞增多症、肥大細胞增多性小腸結腸炎、全身性肥大細胞增多症、肥大細胞活化症候群、遺傳性α胰蛋白酶血症症候群、慢性蕁麻疹或重度過敏性結膜炎。在一些實施例中，骨髓細胞包含嗜中性球，且疾病或病況包含嗜中性皮膚病、牛皮癬性關節炎、全身性膿皰型牛皮癬、壞疽性膿皮病、斯威特氏症候群(Sweet's syndrome)、角層下膿皰性皮膚病、嗜中性球汗腺炎、腸相關性皮膚病-關節炎症候群(BADAS)、類風濕性嗜中性皮膚炎或貝賽特氏症(Behçet's disease)。

【0021】 在治療本揭示案之疾病或病況之方法的一些實施例中，該疾病或病況包含與淋巴細胞及骨髓細胞兩者相關之疾病或病症。在一些實施例中，疾病或病症包含組織細胞增多症。在一些實施例中，組織細胞增多症包含噬血細胞性淋巴組織細胞增多症(HLH) (包括原發性及繼發性HLH)、巨噬細胞活化症候群、蘭格漢氏細胞組織細胞增多症(Langerhans cell histiocytosis，LCH)、未定型細胞組織細胞增多症、埃德海姆-切斯特病(Erdheim-Chester disease，ECD)、混合性LCH/ECD、羅薩伊多爾夫曼病(Rosai Dorfman disease)、惡性組織細胞增多症、皮膚非LCH組織細

胞增多症、青少年黃色肉芽瘤、感染相關之HLH或惡性疾病觸發之HLH。在一些實施例中，惡性疾病觸發之HLH包括由血液科惡性疾病或實體腫瘤觸發之HLH。在一些實施例中，疾病或病症包含非孟德爾繼發性HLH (繼發性HLH或sHLH)。在一些實施例中，繼發性HLH包含感染相關之HLH。在一些實施例中，感染相關之HLH包含病毒相關之HLH、細菌相關之HLH、寄生蟲相關之HLH或真菌相關(真菌誘導)之HLH。在一些實施例中，sHLH與風濕病況相關。在一些實施例中，sHLH與腎臟移植或血液幹細胞移植相關。

【0022】 在治療本揭示案之疾病或病況之方法之一些實施例中，該疾病或病況包含sHLH或細胞激素釋放症候群(CRS)。在一些實施例中，sHLH或CRS與醫原性免疫活化、感染、T細胞療法、嵌合抗原受體T細胞(CAR-T)療法、T細胞受體T細胞療法(TCR-T)、T細胞活化雙特異性抗體療法或醫原性免疫抑制相關。

【0023】 在治療本揭示案之疾病或病況之方法之一些實施例中，該疾病或病況包含肉芽腫性疾病或病況，或以多核巨細胞之存在為特徵的疾病。在一些實施例中，疾病或病況包含類肉瘤病、克羅恩氏病(Crohn's disease)、高安氏動脈炎(Takayasu arteritis)、巨細胞動脈炎、牛皮癬性關節炎、肉芽腫病伴多血管炎/韋格納氏肉芽腫病(Wegener's Granulomatosis)、巨細胞心肌炎、慢性肉芽腫病、嗜酸性球性肉芽腫病伴多血管炎/查格-施特勞斯症候群(Churg-Strauss Syndrome)或慢性鈹疾病(鈹中毒症)。

【0024】 在治療本揭示案之疾病或病況之方法的一些實施例中，該疾病或病況包含自體免疫性病症或發炎性病症。在一些實施例中，自體免

疫性病症包含由個體之次級淋巴組織之生發中心中之抗原呈遞骨髓細胞(例如樹突狀細胞)來呈遞自身抗原。

【0025】在一些實施例中，疾病或病況包含格-巴二氏症候群(Guillain-Barre syndrome)、慢性發炎性脫髓鞘多發性神經病(chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy，CIDP)、蘭伯特-伊頓重肌無力症候群(Lambert-Eaton myasthenic syndrome，LEMS)、重症肌無力(MG)、視神經脊髓炎(NMO)、大皰性類天疱瘡、獲得性大皰性表皮鬆懈、落葉型天疱瘡、尋常型天疱瘡、抗腎絲球基底膜疾病/古巴斯捷氏症候群(Goodpasture Syndrome)、膜性腎病、僵直性脊椎炎、類風濕性關節炎、類風濕性血管炎、狼瘡腎炎、狼瘡血管炎、全身性紅斑狼瘡(SLE)、硬皮病(全身性硬化症)、貝賽特氏症、肉芽腫病伴多血管炎(韋格納氏肉芽腫病)、嗜酸性球性肉芽腫病伴多血管炎(查格-施特勞斯症候群)、顯微多血管炎(MPA)、川崎病(Kawasaki disease)、抗腎絲球基底膜疾病(古巴斯捷氏症候群)、抗磷脂症候群及災難性抗磷脂症候群、格雷夫斯眼病(Graves ophthalmopathy)、卡斯特萊曼病(Castleman disease)及抗體介導之排斥反應(antibody-mediated rejection，AMR)、修格蘭氏症候群(Sjögren's syndrome)、多發性硬化症、橋本氏甲狀腺炎(Hashimoto's thyroiditis)、原發性硬化性膽管炎、原發性膽汁性肝硬化、自體免疫性嗜中性球減少症、全身型幼年特發性關節炎、中軸型脊椎關節炎、乳糜瀉、自體免疫性肝炎或牛皮癬性關節炎。

【0026】在一些實施例中，疾病或病況包含播散性腦脊髓炎、急性呼吸窘迫症候群、艾迪森氏病(Addison's disease)、成人史迪爾氏病(Adult-Onset Still's disease)、僵直性脊椎炎、抗體介導之排斥反應

(AMR)、抗腎絲球基底膜疾病(古巴斯捷氏症候群)、抗磷脂症候群、再生不良性貧血、異位性皮膚炎、自體免疫性溶血性貧血、自體免疫性肝炎、自體免疫性淋巴增生症候群、中軸型脊椎關節炎、貝賽特氏症、大皰性類天疱瘡、卡斯特萊曼病、災難性抗磷脂症候群、乳糜瀉、實體器官移植之細胞介導之排斥反應、闕迪克-西卡氏症候群(Chediak-Higashi syndrome)、慢性發炎性脫髓鞘多發性神經病(CIDP)、慢性嗜中性球白血病、慢性蕁麻疹、冠狀動脈疾病(CAD)/外周動脈疾病(PAD)、COVID-19、皮膚肥大細胞增多症、嗜酸性球性心肌病/勒夫勒心內膜炎、獲得性大皰性表皮鬆解、伊文氏症候群(Evans syndrome)、費爾蒂氏症候群(Felty's syndrome)、廣泛性膿皰型牛皮癬、巨細胞心肌炎、HSCT (造血幹細胞移植)後移植物衰竭、移植物抗宿主疾病、格雷夫斯病(Graves' disease)、格雷夫斯眼病、格-巴二氏症候群、橋本氏甲狀腺炎、遺傳性α胰蛋白酶血症症候群、高IgE症候群、特發性間質性肺炎、特發性肺部纖維化、IgA腎病、免疫性/特發性血小板減少性紫癜、包涵體肌炎、發炎性腸道疾病、川崎病、蘭伯特-伊頓重肌無力症候群(LEMS)、線性IgA病、洛夫勒症候群、狼瘡腎炎、狼瘡血管炎、肥大細胞活化症候群、肥大細胞性小腸結腸炎、膜性腎病、顯微多血管炎(MPA)、多發性硬化症、重症肌無力、骨髓發育不良症候群、骨髓纖維化、心肌炎、視神經脊髓炎(NMO)、嗜中性皮膚病、腫瘤伴生症候群、落葉型天疱瘡、尋常型天疱瘡、原發性膽汁性膽管炎、原發性硬化性膽管炎、壞疽性膿皮病、拉斯穆森腦炎、類風濕性關節炎、類風濕性血管炎、斯密特症候群(Schmidt syndrome)、硬皮病(全身性硬化症)、重度過敏性結膜炎、肖格倫症候群(Sjogren syndrome)、蘇薩克症候群(Susac syndrome)、全身性發炎反應

症候群、全身型幼年特發性關節炎、全身性紅斑性狼瘡症、全身性肥大細胞增多症、1型糖尿病、潰瘍性結腸炎、葡萄膜炎、白斑病或X連鎖淋巴增生性疾病。

【0027】 在治療本揭示案之疾病或病況之方法的一些實施例中，疾病或病症包含血液科惡性疾病。在一些實施例中，血液科惡性疾病包含急性淋巴母細胞性白血病、急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、慢性骨髓單核球性白血病、慢性嗜中性球白血病、幼年型骨髓單核球性白血病、慢性嗜酸性球白血病、大顆粒淋巴細胞白血病、T細胞前淋巴細胞性白血病、肝脾淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤(Hodgkin's lymphoma)、T細胞淋巴母細胞性淋巴瘤或白血病、T細胞非淋巴母細胞性淋巴瘤、NK細胞淋巴瘤/白血病、骨髓贅瘤或慢性嗜中性球白血病。

【0028】 在治療本揭示案之疾病或病況之方法的一些實施例中，疾病或病症包含噬血細胞性淋巴組織細胞增多症(HLH) (包括原發性及繼發性HLH)、巨噬細胞活化症候群、蘭格漢氏細胞組織細胞增多症(LCH)、未定型細胞組織細胞增多症、埃德海姆-切斯特病(ECD)、混合性LCH/ECD、羅薩伊多爾夫曼病、惡性組織細胞增多症、皮膚非LCH組織細胞增多症、青少年黃色肉芽瘤、病毒相關之HLH、細菌相關之HLH、寄生蟲相關之HLH、真菌相關/真菌誘導之HLH、惡性疾病觸發之HLH、化療期間發生之HLH、與全身型發作幼年特發性關節炎(SoJIA)相關之HLH、與成人史迪爾氏病相關之HLH、與全身性紅斑狼瘡(SLE)相關之HLH、與血管炎相關之HLH、與自體免疫性病況相關之HLH、與腎移植相關之HLH、與血液幹細胞移植相關之HLH、與惡性疾病治療之檢查點抑制劑相關之sHLH或CRS、與T細胞療法相關之sHLH或CRS、與嵌合抗

原受體(CAR) T細胞療法相關之sHLH或CRS、與T細胞活化雙特異性單株抗體療法相關之sHLH或CRS、細胞激素釋放症候群(CRS)、全身性肥大細胞增多症、嗜酸性細胞增多症候群(包括原發性、繼發性及特發性)、高IgE症候群、X連鎖淋巴增生病、移植物抗宿主疾病、1型糖尿病、全身性紅斑性狼瘡、狼瘡腎炎、全身性發炎反應症候群、急性呼吸窘迫症候群、自體免疫性淋巴增生症候群、X連鎖高IgM症候群、腫瘤伴生症候群、蘇薩克症候群、線性IgA疾病、自體免疫性嗜中性球減少症、特發性肺部纖維化、包涵體肌炎、白斑病、艾迪森氏病、格雷夫斯病、橋本氏甲狀腺炎、斯密特症候群、急性播散性腦脊髓炎、類肉瘤病、僵直性脊椎炎、發炎性腸道疾病、潰瘍性結腸炎、克羅恩氏病、嗜酸性球性肉芽腫病伴多血管炎、壞疽性膿皮病、巨細胞動脈炎、類風濕性關節炎、全身型幼年特發性關節炎、肖格倫症候群、原發性硬化性膽管炎、原發性膽汁性膽管炎、重症肌無力、多發性硬化症、格-巴二氏症候群、急性淋巴母細胞白血病、急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、慢性骨髓單核球性白血病、幼年型骨髓單核球性白血病、慢性嗜酸性球白血病、大顆粒淋巴細胞白血病、T細胞前淋巴細胞性白血病、肝脾淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤、T細胞淋巴母細胞性淋巴瘤/白血病、T細胞非淋巴母細胞性淋巴瘤、B細胞白血病、B細胞淋巴瘤(非霍奇金氏)、NK細胞淋巴瘤或白血病、骨髓贅瘤、自體免疫性溶血性貧血、免疫性/特發性血小板減少性紫癜、伊文氏症候群、費爾蒂氏症候群、慢性發炎性脫髓鞘多發性神經病(CIDP)、蘭伯特-伊頓重肌無力症候群(LEMS)、視神經脊髓炎(NMO)、大皰性類天疱瘡、獲得性大皰性表皮鬆懈、落葉型天疱瘡、尋常型天疱瘡、膜性腎病、類風濕性血管炎、狼瘡血管炎、硬皮病(全身性硬化症)、貝賽特氏症、肉芽腫

病伴多血管炎(韋格納氏肉芽腫病)、嗜酸性球性肉芽腫病伴多血管炎(查格-施特勞斯症候群)、顯微多血管炎(MPA)、川崎病、抗腎絲球基底膜疾病(古巴斯捷氏症候群)、抗磷脂症候群、災難性抗磷脂症候群、格雷夫斯眼病、卡斯特萊曼病、抗體介導之排斥反應(AMR)、急性嗜酸性球性肺炎、慢性嗜酸性球性肺炎、嗜酸性球性食道炎、嗜酸性球性胃炎、嗜酸性球性胃腸炎、嗜酸性球性腸炎、嗜酸性球性結腸炎、葡萄膜炎、巨細胞心肌炎、皮膚肥大細胞增多症、肥大細胞性小腸結腸炎、肥大細胞活化症候群、IgA腎病、闕迪克-西卡氏症候群、嗜酸性球性心肌病/勒夫勒心內膜炎、急性腎損傷、慢性腎病、冠狀動脈疾病(CAD)/外周動脈疾病(PAD)、骨髓纖維化、IgG4相關疾病、洛夫勒症候群、慢性嗜中性球白血病、間歇性血管性水腫伴嗜酸性球增多/格萊希症候群、特發性間質性肺炎、遺傳性α胰蛋白酶血症症候群、慢性蕁麻疹、重度過敏性結膜炎、成人史迪爾氏病、再生不良性貧血、實體器官移植之細胞介導之排斥反應、HSCT(造血幹細胞移植)後移植物衰竭、淋巴細胞變異型嗜伊紅性白血球過多症、骨髓發育不良症候群、異位性皮膚炎、中軸型脊椎關節炎、乳糜瀉、甲狀腺功能亢進症、拉斯穆森腦炎、慢性鈹疾病(鈹中毒症)、高安氏動脈炎、自體免疫性肝炎、嗜中性皮膚病、牛皮癬性關節炎、2019冠狀病毒病(COVID-19)或廣泛性膿皰型牛皮癬。

【0029】 在本揭示案之治療疾病或病況之方法的一些實施例中，個體為人類。

【0030】 在治療本揭示案之疾病或病況之方法的一些實施例中，抗體或醫藥組合物係經靜脈內投與。在一些實施例中，抗體或醫藥組合物係經皮下投與。

【0031】 本揭示案提供表現SIRPγ之細胞，其中該細胞與本揭示案之抗體結合，其中該抗體與該SIRPγ結合。

【0032】 本揭示案提供包含本揭示案之抗體或醫藥組合物的套組或製品。

【0033】 本揭示案提供本揭示案之抗體或醫藥組合物之用途，其係用於治療有需要之個體之疾病或病症。

【0034】 本揭示案提供本揭示案之抗體或醫藥組合物之用途，其係用於製造用以治療有需要之個體之疾病或病症的藥劑。

【圖式簡單說明】

【0035】 **圖1A**顯示藉由酶聯免疫吸附分析(ELISA)將本揭示案之所選抗體與人類SIRPα及食蟹獼猴(cyno) SIRPα結合。

【0036】 **圖1B**顯示藉由ELISA將本揭示案之所選抗體與人類SIRPα、SIRPβ1及SIRPγ結合。

【0037】 **圖2A-2B**顯示藉由ELISA，所選抗體與人類及食蟹獼猴SIRPα之結合曲線。

【0038】 **圖2C**顯示藉由ELISA，所選抗體與人類及食蟹獼猴SIRPα(頂部列)及SIRPβ1 (底部列)之結合曲線。

【0039】 **圖2D**顯示藉由ELISA，所選抗體與人類及食蟹獼猴SIRPγ之結合曲線。

【0040】 **圖2E**顯示藉由ELISA，所選抗體與人類及食蟹獼猴SIRPα(頂部列)及SIRPβ1 (底部列)之結合曲線。

【0041】 **圖2F**顯示藉由ELISA，所選抗體與人類及食蟹獼猴SIRPγ之結合曲線。

【0042】 **圖2G**顯示藉由ELISA，抗體15與人類及食蟹獼猴SIRPα (頂部列)及SIRPβ1 (底部列)之結合曲線。

【0043】 **圖2H**顯示藉由ELISA，抗體15與人類及食蟹獼猴SIRPγ之結合曲線。

【0044】 **圖3A**顯示藉由ELISA，本揭示案之所選抗體與人類SIRPα及食蟹獼猴SIRPα之結合曲線。

【0045】 **圖3B**顯示藉由ELISA，本揭示案之所選抗體與人類SIRPβ1及人類SIRPγ之結合曲線。

【0046】 **圖3C**顯示藉由ELISA，抗體29與人類SIRPα、SIRPβ1及SIRPγ之結合曲線。

【0047】 **圖3D**顯示藉由ELISA，本揭示案之所選抗體與人類及食蟹獼猴SIRPα (頂部列)及SIRPβ1 (底部列)之結合曲線。

【0048】 **圖3E**顯示藉由ELISA，本揭示案之所選抗體與人類及食蟹獼猴SIRPγ之結合曲線。

【0049】 **圖4A**顯示藉由流式細胞量測術，本揭示案之所選抗體與人類全血中之單核球、嗜中性球、T淋巴細胞及B淋巴細胞之結合曲線。

【0050】 **圖4B**顯示藉由流式細胞量測術，本揭示案之所選抗體與食蟹獼猴(cyno)全血中之單核球、粒細胞及T淋巴細胞之結合曲線。

【0051】 **圖4C**顯示藉由流式細胞量測術，本揭示案之所選抗體與人類表現SIRPα之CHO細胞之結合曲線。

【0052】 **圖4D**顯示藉由流式細胞量測術，本揭示案之所選抗體與人類表現SIRPβ1/DAP12之CHO細胞之結合曲線。

【0053】 **圖4E**顯示藉由流式細胞量測術，本揭示案之所選抗體與人

類表現SIRPγ之CHO細胞之結合曲線。

【0054】 **圖4F**顯示藉由流式細胞測量術，本揭示案之所選抗體與人類表現SIRPα、SIRPβ1/DAP12或SIRPγ之CHO細胞之結合曲線。

【0055】 **圖5**顯示本揭示案之所選抗體對活體外THP-1細胞之抗體依賴性細胞毒性(ADCC)的作用。

【0056】 **圖6A**顯示本揭示案之所選抗體對活體外人類單核球之ADCC的作用。

【0057】 **圖6B**顯示本揭示案之所選抗體對活體外人類及食蟹獼猴(cyno)單核球之ADCC的作用。

【0058】 **圖6C**顯示本揭示案之所選抗體對活體外人類及食蟹獼猴(cyno) CD4+ T細胞之ADCC的作用。

【0059】 **圖6D**顯示本揭示案之所選抗體對活體外人類及食蟹獼猴(cyno) CD8+ T細胞之ADCC的作用。

【0060】 **圖7**顯示本揭示案之所選抗體對活體外藉由THP-1細胞而對MOLM-13細胞之抗體依賴性細胞吞噬作用(ADCP)的作用。

【0061】 **圖8**顯示本揭示案之所選抗體對活體外藉由人類單核球而對人類單核球之ADCP的作用。

【0062】 **圖9A-9B**顯示本揭示案之所選抗體對活體內單核球耗竭的作用。

【0063】 **圖10A-10B**顯示本揭示案之所選抗體對活體內嗜中性球耗竭的作用。

【0064】 **圖11A-11B**顯示本揭示案之所選抗體對活體內淋巴細胞耗竭的作用。

【0065】 **圖12A-12B**顯示本揭示案之所選抗體對活體內嗜酸性球耗竭的作用。

【0066】 **圖13A-13B**顯示本揭示案之所選抗體對活體內嗜鹼性球耗竭的作用。

【0067】 **圖14**為描繪ELISA實驗結果之圖示，其評定各種抗體與CD47競爭以與人類SIRPα結合之能力。

【實施方式】

相關申請案之交互參照

【0068】 本申請案主張2020年5月8日申請之美國臨時申請案第63/022,309號之優先權，其內容以全文引用之方式併入本文中。

【0069】 本文提供與(a) SIRPγ及(b) SIRPα及/或SIRPβ1兩者結合之抗體。亦提供製造及使用此類抗體之方法。抗體可適用於治療涉及表現SIRPγ、SIRPα及/或SIRPβ1之細胞的疾病或病況。例如，在一些實施例中，抗體可以用於治療涉及作為一部分病理之表現SIRPα細胞、SIRPβ1細胞(例如骨髓細胞)或SIRPγ細胞(例如淋巴細胞)的過度活化及/或過度增殖的疾病或病況。

【0070】 在要素以清單型式(例如以Markush組形式)呈現的情況下，應理解，亦揭示該等要素之各可能的子組，且任何一或多種要素可自該清單或組移除。

【0071】 應理解，除非在包括超過一個動作之本文所描述或揭示之任何方法中明確指示，否則動作之次序不必限制於所述之方法動作之次序，但本發明涵蓋動作之次序因此受限的例示性實施例。

【0072】 除非在特定情況下另外限制，否則在整個說明書中使用之

術語定義如下。除非上下文另外明確指示，否則如本說明書及隨附申請專利範圍中所使用，單數形式「一(a/an)」及「該(the)」包括複數個指示物。除非另外定義或陳述，否則本說明書及申請專利範圍中所用之所有技術及科學術語、首字母縮寫詞及縮寫一般具有與本發明所涉及之領域之一般熟習此項技術者通常所理解相同之含義。除非另外指示或定義，否則所有數值範圍包括界定範圍之值以及中間的所有整數值。

【0073】「個體(Individual)」、「個體(subject)」及「患者(patient)」在本文中可互換地使用且其係指需要治療或療法之任何個體。個體可為哺乳動物個體。哺乳動物個體包括例如人類、非人類靈長類動物、嚙齒動物(例如大鼠、小鼠)、兔類動物(例如兔)、有蹄動物(例如奶牛、綿羊、豬、馬、山羊及其類似有蹄動物)等。在一些實施例中，個體為人類。在一些實施例中，個體為非人類靈長類動物，例如食蟹獼猴。在一些實施例中，個體為伴侶動物(例如貓、狗)。

【0074】本說明書中所提及之所有公開案、專利及專利申請案均以引用的方式併入本文中，其引用的程度如同各個別公開案、專利或專利申請案經具體且個別地指示以引用的方式併入一般。

【0075】

I. 抗體

A. SIRP抗體

本文提供與SIRPγ結合且亦與SIRPα、SIRPβ1或與SIRPα及SIRPβ1之組合結合之抗體。因此，將與(a) SIRPγ及SIRPα、(b) SIRPγ及SIRPβ1或(c) SIRPγ、SIRPα及SIRPβ1結合之抗體設想為在本揭示案之範疇內，且在本文中共同稱為「SIRP抗體(SIRP antibody/SIRP antibodies)」或

「抗SIRP抗體」等。通篇提及，本揭示案之SIRP抗體的結合特異性係使得SIRP抗體與SIRPγ及SIRPα及/或SIRPβ1中之一或多者的結合(亦即，抗體顯示與SIRPγ以及SIRPα及/或SIRPβ1之結合)。

【0076】 熟習此項技術者應瞭解，視情形而定，具有與SIRPγ以及SIRPα及/或SIRPβ1結合能力之本揭示案之SIRP抗體將遇到可能僅表現抗體能夠結合之目標子集的結合表面(例如細胞)。例如，可與SIRPγ以及SIRPα結合之抗體可以與僅表現SIRPγ之細胞或僅表現SIRPα之細胞結合。或者，諸如細胞之結合表面可表現超過一個或所有抗體可結合之目標。在此類情況下，亦預期抗體與表面結合。例如，可與SIRPβ1及SIRPγ結合之抗體可以與表現SIRPβ1及SIRPγ兩者之細胞結合。因此，儘管本揭示案之SIRP抗體與SIRPγ以及SIRPα及/或SIRPβ1結合，但所有目標同時之結合並非活性所需。

【0077】 如本文通篇所用之術語抗體係以最廣泛意義使用且包括單株抗體、多株抗體、人類抗體、人源化抗體、非人類抗體、嵌合抗體、單價抗體及抗體片段。

【0078】 在例示性實施例中，本文所提供之SIRP抗體為單株抗體(mAb)。在例示性實施例中，本文所提供之SIRP抗體為人類抗體。在例示性實施例中，本文所提供之SIRP抗體為人源化抗體。在例示性實施例中，本文所提供之SIRP抗體為單株抗體。在例示性實施例中，本文所提供之SIRP抗體為嵌合抗體。在例示性實施例中，本文所提供之SIRP抗體為單株嵌合抗體。

【0079】 在一些實施例中，本文所提供之SIRP抗體為抗體片段，保留SIRPγ以及SIRPβ1及/或SIRPα抗原結合特異性。在一些實施例中，抗

體片段為抗原結合片段(Fab)、含有VH及VL序列之可變片段(Fv)、含有一連連接成一條鏈之VH及VL序列的單鏈可變片段(scFv)、單鏈抗體片段(scAb)或其他抗體可變區片段，諸如Fab'、F(ab')2、dsFv雙功能抗體及Fd多肽片段。

[0080] 本文亦提供SIRP抗體-藥物結合物，包含至少一個對SIRPγ以及SIRPα及/或SIRPβ1具有特異性之單的雙特異性抗體及展現出與SIRPγ以及SIRPα及/或SIRPβ1之結合的多特異性抗體。

[0081] SIRPα蛋白質之特徵為高度多形性，但似乎不影響配體結合特性。已在人類中表徵至少十二種變異體(多形體)，變異體1-13，其V1及V2為最常見的(Hatherley et al. JBC 289: 10024-10028, 2014) SIRPα亦具有至少三種同功異型物。因此，如本文所用之術語「SIRPα」包括SIRPα之所有變異體及同功異型物。

[0082] 人類SIRPα (hSIRPα)同功異型物1變異體1 (V1)之胺基酸序列提供於SEQ ID NO: 1中且在本文中稱為hSIRPα V1。

```
1   MEPAGPAPGR LGPLLCLLLA ASCAWSGVAG EEELQVIQPD KSVLVAAGET ATLRCTATSL
61  IPVGPIQWFR GAGPGRELIY NQKEGHFPRV TTVSDLTKRN NMDFSIRIGN ITPADAGTYY
121 CVKFRKGSPD DVEFKSGAGT ELSVRAKPSA PVVSGPAARA TPQHTVSFTC ESHGFSPRDI
181 TLKWFKNGNE LSDFQTNVDP VGESVSYSIH STAKVVLTRE DVHSQVICEV AHVTLQGDPL
241 RGTANLSETI RVPPTLEVTQ QPVRAENQVN VTCQVRKFYP QRLQLTWLEN GNVSRTETAS
301 TVTENKDGTY NWMSWLLVNV SAERDDVKLT CQVEHDGQPA VSKSHDLKVS AHPKEQGSNT
361 AAENTGSNER NIYIVVGVVC TLLVALLMAA LYLVRIRQKK AQGSTSSTRL HEPEKNAREI
421 TQDTNDITYA DLNLPKGKKP APQAAEPNNH TEYASIQTSP QPASEDTLTY ADLDMVHLNR
481 TPKQPAPKPE PSFSEYASVQ VPRK (SEQ ID NO: 1)
```

[0083] hSIRPα同功異型物1變異體2 (V2)之胺基酸序列提供於SEQ ID NO: 2中且在本文中稱為hSIRPα V2。

```
  1  MEPAGPAPGR LGPLLCLLLA ASCAWSGVAG EEELQVIQPD KSVSVAAGES AILHCTVTSL
 61  IPVGPIQWFR GAGPARELIY NQKEGHFPRV TTVSESTKRE NMDFSISISN ITPADAGTYY
121  CVKFRKGSPD TEFKSGAGTE LSVRAKPSAP VVSGPAARAT PQHTVSFTCE SHGFSPRDIT
181  LKWFKNGNEL SDFQTNVDPV GESVSYSIHS TAKVVLTRED VHSQVICEVA HVTLQGDPLR
241  GTANLSETIR VPPTLEVTQQ PVRAENQVNV TCQVRKFYPQ RLQLTWLENG NVSRTETAST
301  VTENKDGTYN WMSWLLVNVS AHRDDVKLTC QVEHDGQPAV SKSHDLKVSA HPKEQGSNTA
361  AENTGSNERN IYIVVGVVCT LLVALLMAAL YYVRIRQKKA QGSTSSTRLH EPEKNAREIT
421  QVQSLLTDND IYGALNLPKG KKPAPQAAEP NNHTEYASIQ TSPQPASEDT LLYADLDMVH
481  LNRTPKQPAP KPEPSFSEYA SVQVPRK (SEQ ID NO: 2)
```

[0084] hSIRPα同功異型物2之胺基酸序列在本文中提供為SEQ ID NO: 6。

```
  1  MEPAGPAPGR LGPLLCLLLA ASCAWSGVAG EEELQVIQPD KSVLVAAGET ATLRCTATSL
 61  IPVGPIQWFR GAGPGREILY NQKEGHFPRV TTVSDLTKRN NMDFSIRIGN ITPADAGTYY
121  CVKFRKGSPD DVEFKSGAGT ELSVRAKPSA PVVSGPAARA TPQHTVSFTC ESHGFSPRDI
181  TLKWFKNGNE LSDFQTNVDP VGESVSYSIH STAKVVLTRE DVHSQVICEV AHVTLQGDPL
241  RGTANLSETI RVPPTLEVTQ QPVRAENQVN VTCQVRKFYP QRLQLTWLLN GNVSRTETAS
301  TVTENKDGTY NWMSWLLVNV SAHRDDVKLT CQVEHDGQPA VSKSHDLKVS AHPKEQGSNT
361  AAENTGSNER NIYIVVGVVC TLLVALLMAA LYYVRIRQKK AQGSTSSTRL HEPEKNAREI
421  TQVQSLLTND IYGALNLPKG KKPAPQAAEP NNHTEYASIQ TSPQPASEDT LLYADLDMV
481  HLNRTPKQPA PKPEPSFSEY ASVQVPRK (SEQ ID NO: 6)
```

[0085] 人類SIRPα同功異型物4之胺基酸序列提供於SEQ ID NO: 40中。

```
  1  MEPAGPAPGR LGPLLCLLLA ASCAWSGVAG EEELQVIQPD KSVLVAAGET ATLRCTATSL
 61  IPVGPIQWFR GAGPGREILY NQKEGHFPRV TTVSDLTKRN NMDFSIRIGN ITPADAGTYY
121  CVKFRKGSPD VEFKSGAGTE LSVRAKPSAP VVSGPAARAT PQHTVSFTCE SHGFSPRDIT
181  LKWFKNGNEL SDFQTNVDPV GESVSYSIHS TAKVVLTRED VHSQVICEVA HVTLQGDPLR
241  GTANLSETIR VPPTLEVTQQ PVRAENQVNV TCQVRKFYPQ RLQLTWLLNG NVSRTETAST
301  VTENKDGTYN WMSWLLVNVS AHRDDVKLTC QVEHDGQPAV SKSHDLKVSA HPKEQGSNTA
361  AENTGSNERN IYIVVGVVCT LLVALLMAAL YYVRIRQKKA QGSTSSTRLH EPEKNAREIT
421  QDTNDLTYAD LNLPKGKKPA PQAAEPNNHT EYASIQTSPQ PASEDTLLYA DLDMVHLNRT
481  PKQPAPKPEP SFSEYASVQV PRK (SEQ ID NO: 40)
```

[0086] 在一些實施例中，SIRP抗體亦與單一物種之SIRPα之一或多種變異體或同功異型物結合。在一些實施例中，SIRP抗體亦與超過一種物種之SIRPα之一或多種變異體或同功異型物結合。在一些實施例中，SIRP抗體亦與人類SIRPα之一或多種變異體或同功異型物結合。在一些實

施例中，SIRP抗體亦與非人類靈長類動物SIRPα (例如食蟹獼猴SIRPα)之一或多種變異體或同功異型物結合。

【0087】 在一些實施例中，SIRP抗體亦與特定物種中發現之複數個SIRPα變異體結合，例如SIRP抗體與SIRPα人類變異體1-13中之超過一者結合。在一些實施例中，SIRP抗體亦與hSIRPα V1結合。在一些實施例中，SIRP抗體亦與hSIRPα V2結合。在一些實施例中，SIRP抗體亦與hSIRPα V1及V2結合。在一些實施例中，SIRP抗體亦與SIRPα之胞外域，例如hSIRPα V1 (例如V1之Met1-Arg370、V1之Gly27-Arg370或V1之Glu31-Arg370)或例如hSIRPα V2 (Met1-Arg369)結合。

【0088】 在一些實施例中，本揭示案之SIRP抗體結合複數個SIRPα同功異型物。例如，本揭示案之SIRP抗體可與兩種或更多種以上SIRPα同功異型物或所有SIRPα同功異型物結合。在一些實施例中，SIRP抗體與SIRPα之同功異型物1、2及4結合。

【0089】 在一些實施例中，SIRP抗體亦與hSIRPα V1特異性結合。在一些實施例中，SIRP抗體亦與hSIRPα V2特異性結合。在一些實施例中，SIRP抗體亦與hSIRPα V1及hSIRPα V2特異性地結合。在一些實施例中，SIRP抗體亦與SIRPα之一或多種變異體特異性結合，但顯示出與SIRPβ1極少或不結合。

【0090】 人類SIRPβ1 (hSIRPβ1)具有至少3種同功異型物。hSIRPβ1同功異型物1之胺基酸序列提供於SEQ ID NO: 9中。

```
  1 MPVPASWPID PSPGLDMTLL LGRDLGVAGG DGLQVLQPGK SVSVAAGESA TLRCAMTSLL
 61 PVGPIMWFRG AGAGRGLIYN QKQGDFPRVT TVSDLTKRNN MDFSIRISNI TPADAGTYYC
121 VKFRKGSPDD VEFKSGAGTE LSVRAKPSAP VVSGPAVRAT PEHTVSFTCE SHGFSPRDIT
181 LKWFKNGNEL SDFQTNVDPA GESVSYSIHS TARVVLSRED VHSQVICEIA HITLQGDPLR
241 GTANLSDAIR VFPTLEVTQQ PMRAENQANV TCQVSNFYPR GLQLTWLENG NVSRTETASV
301 TENKDGTYN WMSWLLVNIS AHRDDVVLTC QVEHDGQPAV SKSYALGISA EQKEEGSDIT
361 DKAALAPTAP LLVALLLGPK LLLVVGVSAI YICWKQKA (SEQ ID NO: 9)
```

[0091] 在一些實施例中，SIRP抗體亦與單一物種之SIRPβ1之一或多種變異體或同功異型物結合。在一些實施例中，SIRP抗體亦與超過一種物種之SIRPβ1之一或多種變異體或同功異型物結合。在一些實施例中，SIRP抗體亦與人類SIRPβ1之一或多種變異體或同功異型物結合。在一些實施例中，SIRP抗體亦與非人類靈長類動物SIRPβ1 (例如食蟹獼猴SIRPβ)之一或多種變異體或同功異型物結合。

[0092] 在一些實施例中，SIRP抗體亦與特定物種中發現之複數個SIRPβ1變異體結合，例如SIRP抗體與SIRPβ1人類同功異構物1-3中之超過一者結合。在一些實施例中，SIRP抗體亦與SIRPβ1之胞外域(例如SEQ ID NO: 9之胺基酸1-371)結合。在一些實施例中，除了與SIRPγ及SIRPβ1結合之外，SIRP抗體亦與SIRPα之一或多種變異體或同功異構物特異性結合。

[0093] 人類SIRPγ具有至少4種同功異型物。hSIRPγ同功異型物1之胺基酸提供為SEQ ID NO: 10。

```
  1 MPVPASWPID PGPGLGMTLL LGDLKVAGGK KTQMLQPGKL LLVTVGKTAT LICTVTSLLP
 61 VGPVLWFRGV GPGRGLIYNQ KKGDFPRVTT VSDLTKRNNM DFSIRISSIT PADVGTYYCV
121 KFRKGSPDNV EFKSGPGTEM ALGAKPSAPV VLGPAARTTP KHTVSFTCKS HGFSPRDITL
181 KWFKNGNELS DFQTNVDPVG QSVAYSIRST ARVVLSPWDV RSQVICEVAH VTLQGDPLRG
241 TANLSEAIRV PPTLEVTQQP MRVGNQVNVT CQVRKFYPQS LQLTWSENGN VCQRETASTI
301 TENKDGTYNW TSWLLVNISD QRDDVVLTCQ VKHDGQLAVS KRLAIEVTVL QKDQSSDATP
361 GPASSLTALL LLAVLLGPLY VPWKQKT (SEQ ID NO: 10)
```

[0094] 在一些實施例中，SIRP抗體與單一物種之SIRPγ之一或多

種變異體或同功異型物結合。在一些實施例中，SIRP抗體與超過一種物種之SIRPγ之一或多種變異體或同功異型物結合。在一些實施例中，SIRP抗體與人類SIRPγ之一或多種變異體或同功異型物結合。在一些實施例中，SIRP抗體與非人類靈長類動物SIRPγ (例如食蟹獼猴SIRPγ)之一或多種變異體或同功異型物結合。

【0095】 在一些實施例中，SIRP抗體與特定物種中發現之複數個SIRPγ變異體或同功異構物結合，例如SIRP抗體與SIRPγ人類同功異構物1-3中之超過一者結合。在一些實施例中，SIRP抗體亦與SIRPγ之胞外域(例如SEQ ID NO: 10之胺基酸1-360)結合。

【0096】 熟習此項技術者應認識到展現出與目標抗原之極少或不結合的抗體可描述為具有低親和力且對目標抗原具有高平衡解離常數(KD)，例如約10 μM或更大、約100 μM或更大、約1 mM或更大、或約10 mM或更大之KD。例如，與SIRPγ及SIRPα結合之SIRP抗體可以低親和力與SIRPβ1結合。對SIRPβ1具有低親和力之本揭示案之SIRP抗體可以約10 μM或更大、約100 μM或更大、約1 mM或更大、或約10 mM或更大之KD與SIRPβ1結合，但保留對SIRPγ及SIRPα之較高結合親和力。作為另一實例，與SIRPγ及SIRPβ1結合之SIRP抗體可以低親和力與SIRPα結合。

【0097】 在一些實施例中，本文提供SIRP抗體，該抗體包含約0.05 nM、約0.1 nM、約0. 5 nM、約1 nM、約5 nM、約10 nM、約50 nM、約100 nM、約500 nM或約1 μM之對SIRPα之結合親和力(KD)。

【0098】 在一些實施例中，本文提供SIRP抗體，該抗體包含在約0.05 nM與1 μM之間、在約0.5 nM與1 μM之間、在約1 nM與1 μM之間、在約5 nM與1 μM之間、在約0.05 nM與500 nM之間、在約0.5 nM與500

nM之間、在約1 nM與500 nM之間、在約5 nM與500 nM之間、在約0.05 nM與50 nM之間、在約0.5 nM與50 nM之間、在約1 nM與50 nM之間或在約5 nM與50 nM之間的對SIRPα之結合親和力(KD)。

【0099】 在一些實施例中，本文提供SIRP抗體，該抗體包含約0.05 nM、約0.1 nM、約0.5 nM、約1 nM、約5 nM、約10 nM、約50 nM、約100 nM、約500 nM、約1 μM、約2 μM、約3 μM、約5 μM或約10 μM之對SIRPβ1之結合親和力(KD)。

【0100】 在一些實施例中，本文提供SIRP抗體，該抗體包含在約0.05 nM與10 μM之間、在約0.5 nM與10 μM之間、在約1 nM與10 μM之間、在約5 nM與10 μM之間、在約10 nM與10 μM之間、在約50 nM與10 μM之間、在約100 nM與10 μM之間、在約0.05 nM與1 μM之間、在約0.5 nM與1 μM之間、在約1 nM與1 μM之間、在約5 nM與1 μM之間、在約10 nM與1 μM之間、在約50 nM與1 μM之間、在約0.05 nM與500 nM之間、在約0.5 nM與500 nM之間、在約1 nM與500 nM之間、在約5 nM與500 nM之間、在約10 nM與500 nM之間、在約0.001 nM與50 nM之間、在約0.005 nM與50 nM之間、在約0.05 nM與50 nM之間、在約0.5 nM與50 nM之間、在約1 nM與50 nM之間或在約5 nM與50 nM之間的對SIRPβ1之結合親和力(KD)。

【0101】 在一些實施例中，本文提供SIRP抗體，該抗體包含約0.0001 nM、約0.0005 nM、約0.001 nM、約0.005 nM、約0.1 nM、約0.05 nM、約0.1 nM、約0.5 nM、約1 nM、約5 nM、約10 nM、約50 nM、約100 nM、約500 nM、約1 μM、約2 μM或約3 μM之對SIRPγ之結合親和力(KD)。

【0102】在一些實施例中，本文提供SIRP抗體，該抗體包含在約0.0001 nM與5 μM之間、在約0.0005 nM與5 μM之間、在約0.05 nM與5 μM之間、在約0.5 nM與5 μM之間、在約1 nM與5 μM之間、在約5 nM與5 μM之間、0.0001 nM與2 μM之間、在約0.0005 nM與2 μM之間、在約0.05 nM與2 μM之間、在約0.5 nM與2 μM之間、在約1 nM與2 μM之間、在約5 nM與2 μM、0.0001 nM與1 μM、在約0.0005 nM與1 μM之間、在約0.05 nM與1 μM之間、在約0.5 nM與1 μM之間、在約1 nM與1 μM之間、在約5 nM與1 μM之間、在約0.0001 nM與500 nM之間、在約0.0005 nM與500 nM之間、在約0.05 nM與500 nM之間、在約0.5 nM與500 nM之間、在約1 nM與500 nM之間、在約5 nM與500 nM之間、在約0.0001 nM與50 nM之間、在約0.0005 nM與50 nM之間、在約0.05 nM與50 nM之間、在約0.5 nM與50 nM之間、在約1 nM與50 nM之間或在約5 nM與50 nM之間的對SIRPγ之結合親和力(KD)。

【0103】在一些實施例中，本揭示案之SIRP抗體與CD47競爭與細胞或其他表面上之SIRPα或SIRPγ結合。在一些實施例中，本揭示案之SIRP抗體與CD47部分競爭與細胞或其他表面上之SIRPα或SIRPγ結合。在其他實施例中，本揭示案之SIRP抗體不與CD47競爭與表面(例如細胞)上之SIRPα或SIRPγ結合。不與SIRPα之CD47結合競爭的本揭示案之例示性抗體包括抗體1及13，參考表11。部分抑制CD47與SIRPα結合之本揭示案之例示性抗體包括抗體3及7，參考表11。

【0104】在一些實施例中，SIRP抗體之恆定區(可互換地稱為Fc域、Fc序列或僅稱為Fc)為人類Fc域。在一些實施例中，SIRP抗體之Fc域為人類IgG1、人類IgG2、人類IgG3或人類IgG4。在一些實施例中，SIRP

抗體之Fc域為小鼠之Fc域。在一些實施例中，SIRP抗體之Fc域為小鼠IgG1或小鼠IgG2a。在一些實施例中，SIRP抗體之Fc域為大鼠之Fc域。在一些實施例中，SIRP抗體之Fc域為大鼠IgG1或大鼠IgG2b。在一些實施例中，SIRP抗體之Fc域為大鼠IgG2b。在實施例中，SIRP抗體之Fc域為非人類靈長類動物之Fc域，例如其為食蟹獼猴Fc域。

[0105] 在一些實施例中，本文所提供之SIRP抗體為全長抗體。在一些實施例中，全長SIRP抗體之全長抗體的恆定區(可互換地稱為Fc域、Fc序列或簡稱為Fc)為人類Fc域。在一些實施例中，全長SIRP抗體之Fc域為人類IgG1、人類IgG2、人類IgG3或人類IgG4。在一些實施例中，全長SIRP抗體之Fc域為小鼠之Fc域。在一些實施例中，全長SIRP抗體之Fc域為小鼠IgG1或小鼠IgG2a。在一些實施例中，全長SIRP抗體之Fc域為大鼠之Fc域。在一些實施例中，全長SIRP抗體之Fc域為大鼠IgG1或大鼠IgG2b。在實施例中，全長SIRP抗體之Fc域為非人類靈長類動物之Fc域，例如其為食蟹獼猴Fc域。

[0106] 在一些實施例中，SIRP抗體含有Fc域，且SIRP抗體之Fc域為人類IgG1 Fc。例示性但非限制性人類IgG1 Fc域序列提供為SEQ ID NO: 3至4、19至22、25至26、41、50至53、55、57至58、66至69、71及73至74。

```
1   ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS
61  GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKKVEP KSCDKTHTCP PCPAPELLGG
121 PSVFLFPPKP KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN
181 STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSRDE
```

241 NTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW
301 QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 3)

1 ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS
61 GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKKAEP KSCDKTHTCP PCPAPELLGG
121 PSVFLFPPKP KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN
181 STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSRDE
241 LTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW
301 QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 19)

1 ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS
61 GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKKVEP KSCDKTHTCP PCPAPELLAG
121 PDVFLFPPKP KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN
181 STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSRDE
241 LTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW
301 QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 41)

1 ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS
61 GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKKVEP KSCDKTHTCP PCPAPELLGG
121 PDVFLFPPKP KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN
181 STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSRDE
241 LTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW
301 QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 50)

1 ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS
61 GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKKVEP KSCDKTHTCP PCPAPELLGG
121 PSVFLFPPKP KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN
181 STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSRDE
241 LTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW
301 QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 51)

1 ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS
61 GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKKVEP KSCDKTHTCP PCPAPELLGG
121 PSVFLFPPKP KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN
181 STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSRDE
241 LTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW
301 QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 52)

1 ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS
61 GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKKAEP KSCDKTHTCP PCPAPELLGG
121 PSVFLFPPKP KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN
181 STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSRDE
241 LTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW
301 QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 53)

1 ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS
61 GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKKVEP KSCDKTHTCP PCPAPELLGG
121 PSVFLFPPKP KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN
181 STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSRDE
241 LTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW
301 QQGNVFSCSV LHEALHNHYT QKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 55)

1 ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS
61 GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKKVEP KSCDKTHTCP PCPAPELLGG
121 PSVFLFPPKP KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN
181 STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSRDE
241 LTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW
301 QQGNVFSCSV MHEALISHYT QKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 57)

1 ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS
61 GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKKAEP KSCDKTHTCP PCPAPELLGG
121 PSVFLFPPKP KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN
181 STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSRDE
241 LTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW
301 QQGNVFSCSV LHEALHNHYT QKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 58)

1 ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS
61 GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKKAEP KSCDKTHTCP PCPAPELLGG
121 PSVFLFPPKP KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN
181 STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSRDE
241 LTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW
301 QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 66)

1 ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS
61 GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKRVEP KSCDKTHTCP PCPAPELLGG
121 PSVFLFPPKP KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN
181 STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSRDE
241 LTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW
301 QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 67)

1 ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS
61 GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKRVEP KSCDKTHTCP PCPAPELLGG
121 PSVFLFPPKP KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN
181 STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSRDE
241 LTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW
301 QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 68)

1 ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS
61 GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKKVEP KSCDKTHTCP PCPAPELLGG
121 PSVFLFPPKP KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN
181 STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSRDE
241 LTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW
301 QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 69)

1 ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS
61 GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKRVEP KSCDKTHTCP PCPAPELLGG
121 PSVFLFPPKP KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN
181 STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSRDE
241 MTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW
301 QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 71)

1 ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS

61 GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKKAEP KSCDKTHTCP PCPAPELLGG
121 PSVFLFPPKP KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN
181 STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSRDE
241 LTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW
301 QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 73)

1 ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS
61 GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKKAEP KSCDKTHTCP PCPAPELLGG
121 PSVFLFPPKP KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN
181 STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSRDE
241 LTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW
301 QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 74)

[0107] 在一些實施例中，人類IgG1 Fc域序列為SEQ ID NO: 20，其中X_1為V或A。

1 ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS
61 GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKKX1EP KSCDKTHTCP PCPAPELLAG
121 PDVFLFPPKP KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN
181 STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSRDE
241 LTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW
301 QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 20)

[0108] 在一些實施例中，人類IgG1 Fc域序列為SEQ ID NO: 21，其中X_1為V或A；X_2為G或A；X_3為S或D；且X_4為I或E。

1 ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS
61 GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKKX1EP KSCDKTHTCP PCPAPELLX2G
121 PX3VFLFPPKP KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN
181 STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPX4EKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSRDE
241 LTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW
301 QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 21)

[0109] 在一些實施例中，人類IgG1 Fc域序列為SEQ ID NO: 22，其中X_1為V或A。

1 ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS
61 GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKKX1EP KSCDKTHTCP PCPAPELLGG
121 PSVFLFPPKP KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN
181 STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSRDE
241 LTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW
301 QQGNVFSCSV MHEALHSHYT QKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 22)

[0110] 在一典實施例中，人類IgG1 Fc域序列為SEQ ID NO: 25，其中X_1為V或A；X_2為M或L；且X_3為N或S。

1 ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS
61 GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKKX1EP KSCDKTHTCP PCPAPELLGG
121 PSVFLFPPKP KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN
181 STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSRDE
241 LTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW
301 QQGNVFSCSV X2HEALHX3HYT QKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 25)

[0111] 在一典實施例中，人類IgG1 Fc域序列為SEQ ID NO: 26，其中X_1為K或R；X_2為D或E；且X_3為L或M。

1 ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS
61 GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKX1VEP KSCDKTHTCP PCPAPELLGG
121 PSVFLFPPKP KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN
181 STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSRX2E
241 X3TKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW
301 QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 26)

[0112] 在一典實施例中，SIRP抗體含有Fc域，且SIRP抗體之Fc域為人類IgG4 Fc。例示性人類IgG4重鏈Fc域序列提供為SEQ ID NO: 34至35、37、82至85及87。

ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKT
YTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPSCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTK
NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS
LSLSLGK (SEQ ID NO: 34)

ASTKGPSVFPLAPCSRSTSKSTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKT

YTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPSCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYV

DGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTK

NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS

LSLSLGK (SEQ ID NO: 35)

ASTKGPSVFPLAPCSRSTSKSTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKT

YTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPSCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYV

DGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTK

NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS

LSLSLGK (SEQ ID NO: 82)

ASTKGPSVFPLAPCSRSTSKSTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKT

YTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPSCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYV

DGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTK

NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS

LSLSLGK (SEQ ID NO: 83)

ASTKGPSVFPLAPCSRSTSKSTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKT

YTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPSCPAPEALGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYV

DGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTK

NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS

LSLSLGK (SEQ ID NO: 84)

ASTKGPSVFPLAPCSRSTSKSTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKT

YTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPSCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYV

DGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTK

NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS

LSLSLGK (SEQID NO: 85)

ASTKGPSVFPLAPCSRSTSKSTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKT

YTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPSCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYV

DGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTK

NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS

LSLSLGK (SEQ ID NO: 87)

[0113] 在一些具體例中，人類IgG4 Fc域序列為SEQ ID NO: 37，其中X_1為S或P；且X_2為L或E。

ASTKGPSVFPLAPCSRSTSKSTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKT

YTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPX_1CPAPEFX_2GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYV

DGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT

KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQK

SLSLSLGK (SEQ ID NO: 37)

[0114] 在一些實施例中，本文所提供之SIRP抗體為核合抗體，且

包含來自一種物種之可變區及來自另一種物種之恆定區，例如包含人類可變區及大鼠恆定區。在一些實施例中，大鼠恆定區為大鼠IgG1或大鼠IgG2b。在一些實施例中，大鼠恆定區為IgG2b。在一些實施例中，抗體包含人類可變區及小鼠恆定區。在一些實施例中，小鼠恆定區為小鼠IgG2a。在一些實施例中，抗體包含人類可變區及人類恆定區。在例示性實施例中，人類恆定區為人類IgG1或人類IgG4。

【0115】EU編號方案為基於分配給典型抗體序列之殘基編號的許多可用抗體編號方案中之一者。因此，熟習此項技術者應瞭解，使用EU編號方案提及特定殘基可恰好為或可恰好不為本發明之SIRP抗體中之一者中的殘基。舉例而言，若本揭示案之SIRP抗體在Fc中包含V215A取代，其中胺基酸殘基之位置編號屬於EU編號方案，則殘基可能不為該特定SIRP抗體中之實際殘基215。其可為實際殘基編號213、或214、或215、或216或其他。因此，熟習此項技術者將理解如何使用EU編號方案將該等殘基對應於本揭示案之SIRP抗體中之實際殘基。抗體之EU編號系統為此項技術中已知的，且描述於例如imgt.org/IMGTScientificChart/Numbering/Hu_IGHGnber.html。

【0116】在一些實施例中，SIRP抗體之Fc域為IgG1 Fc域(例如SEQ ID NO: 3至4、19至22或25至26)或IgG4人類Fc域(例如SEQ ID NO: 34、35或37)且在選自由以下組成之群的位置處包含至少一個胺基酸取代：214、215、221、222、228、234、235、236、239、240、241、243、244、245、247、250、252、254、256、262、263、264、265、266、267、268、269、270、292、296、297、298、299、300、305、313、324、325、326、327、328、329、330、332、333、334、345、356、358、396、428、430、433、434及440，其中胺基酸殘基之位置編號屬

於EU編號方案。

【0117】在一些實施例中，SIRP抗體之Fc域包含SEQ ID NO: 3至4、19至22或25至26，視情況具有一或多個Fc胺基酸取代，例如在選自由以下組成之群的位置處包含至少一個胺基酸取代：214、215、221、222、228、234、235、236、239、240、241、243、244、245、247、250、252、254、256、262、263、264、265、266、267、268、269、270、292、296、297、298、299、300、305、313、324、325、326、327、328、329、330、332、333、334、345、356、358、396、428、430、433、434及440，其中胺基酸殘基之位置編號屬於EU編號方案。例示性取代包括K214R、V215A、G236A、S239D、I332E、D356E、L358M、M428L、N434S中之一或多者，其中胺基酸殘基之位置編號屬於EU編號方案。

【0118】在一些實施例中，SIRP抗體之Fc域為人類IgG1 (例如SEQ ID NO: 3至4、19至22或25至26)，且引入取代以增加效應子功能，該等取代選自由以下組成之群：V215A、G236A、S239D、I332E、G236A/S239D、G236A/I332E、S239D/I332E、G236A/S239D/I332E、K326W/E333S、S267E/H268F/S324T、 及E345R/E430G/S440Y、F243L/R292P/Y300L/V305I/P396L、S239D/I332E、S298A/E333A/K334A、L234Y/L235Q/G236W/S239M/H268D/D270E/S298A及D270E/K326D/A330M/K334E，其中胺基酸殘基之位置編號屬於EU編號方案。

【0119】在一些實施例中，SIRP抗體之Fc域為人類IgG1 (例如SEQ ID NO: 3至4、19至22或25至26)，且引入取代以降低效應子功能，該等取代包括N297A、N297Q、N297G、L235E、L234A、L235A、K214R、

D356E及L358M中之一或多者，其中胺基酸殘基之位置編號屬於EU編號方案。

【0120】 在一些實施例中，SIRP抗體之Fc域為人類IgG4 (例如SEQ ID NO: 34、35或37)，且引入取代以降低效應子功能，該等取代包括L235E及F234A/L235A中之一或多者，其中胺基酸殘基之位置編號屬於EU編號方案。

【0121】 在一些實施例中，SIRP抗體之Fc域為人類IgG2，且引入取代以降低效應子功能，該等取代包括H268Q/V309L/A330S/P331S及V234A/G237A/P238S/H268A/V309L/A330S/P331S，其中胺基酸殘基之位置編號屬於EU編號方案。

【0122】 在一些實施例中，SIRP抗體之Fc域為IgG4人類Fc域(例如SEQ ID NO: 34、35或37)，且抗體易於進行Fab-臂交換之動態處理。因此，在一些實施例中，IgG4 Fc域包含S228P取代，造成此處理減少，其中胺基酸殘基之位置編號屬於EU編號方案。

【0123】 在一些實施例中，SIRP抗體之Fc域為人類IgG4 (例如SEQ ID NO: 34、35或37)，且引入以下取代中之一或多者：L235A、L235E、S228P、L235E/S228P、S228P/F234A、S228P/F234A/L235A，其中胺基酸殘基之位置編號屬於EU編號方案。

【0124】 在其他實施例中，SIRP抗體之Fc域經改變以增加其血清半衰期。此類改變包括人類IgG1、IgG2、IgG3或IgG4之取代，諸如M428L、N343S、T250Q/M428L、M252Y/S254T/T256E、M428L/N434S、S267E/L328F、N325S/L328F及H433K/N434F，其中胺基酸殘基之位置編號屬於EU編號方案。

【0125】

i. SIRP抗體介導之細胞耗竭

含有本文所提供之Fc域的SIRP抗體能夠靶向各種細胞類型且誘導彼等細胞之耗竭。展現細胞耗竭之本揭示案之抗體的例示性非限制性清單包括如表11中所提供之抗體23、25及28至31。

【0126】 在一些實施例中，含有本文所提供之Fc域的SIRP抗體能夠耗竭表現SIRPγ之細胞。在一些實施例中，本文所提供之SIRP抗體能夠誘導淋巴細胞之耗竭。在一些實施例中，本文所提供之SIRP抗體能夠誘導表現SIRPα之細胞及/或表現SIRPβ1之細胞(諸如骨髓細胞及骨髓祖細胞)之耗竭，且包括(但不限於)單核球、巨噬細胞、樹突狀細胞、肥大細胞、嗜酸性球、嗜鹼性球及嗜中性球。在一些實施例中，例如其中SIRP抗體與SIRPγ及SIRPα結合，SIRP抗體能夠誘導表現SIRPα以及SIRPγ之細胞之耗竭。在一些實施例中，例如其中SIRP抗體與SIRPβ1結合，SIRP抗體能夠誘導表現SIRPβ1以及SIRPγ之細胞之耗竭。在一些實施例中，例如在SIRP抗體與SIRPγ、SIRPα及SIRPβ1結合的情況下，SIRP抗體能夠誘導表現SIRPα及SIRPβ1之細胞以及表現SIRPγ之細胞之耗竭。

【0127】 不受任何理論約束，設想SIRP抗原結合域允許抗體之抗原結合片段(Fab)與表現SIRP之細胞結合，且抗體之Fc部分誘導耗竭。因此，在一些實施例中，細胞耗竭涉及抗體依賴性細胞毒性(ADCC)。在一些實施例中，細胞耗竭涉及抗體依賴性細胞吞噬作用(ADCP)。在一些實施例中，細胞耗竭涉及ADCC及ADCP。本揭示案之含Fc之SIRP抗體包括全長抗體，或連接至Fc域之抗體片段，例如VH-VL-Fc單鏈抗體。

【0128】

ii. 例示性SIRP抗體-互補決定區(CDR)序列

本文提供本揭示案之例示性SIRP抗體的序列。構成SIRP抗原結合域之例示性CDR-L1、L2、L3、H1、H2及H3序列呈現於下表1-表6中。如下文所提及，輕鏈可變(VL)域CDR1區稱為CDR-L1；VL CDR2區稱為CDR-L2；VL CDR3區稱為CDR-L3；重鏈可變(VH)域CDR1區稱為CDR-H1；VH CDR2區稱為CDR-H2；及VH CDR3區稱為CDR-H3。表7及8提供本揭示案之SIRPα抗體之輕鏈及重鏈之例示性CDR三聯體。表9提供本揭示案之抗體之例示性CDR組合。

表1：例示性SIRP抗體CDR-L1序列

CDR-L1	**SEQ ID NO:**
QSLLHGNGFNY	5
QGISGY	7
QDFSNY	8
NIGSKS	11
KLGDKY	12
KLGDRY	13
QDISSW	14
QSVSSN	15
QSVSRN	16
QTVLNSSNNKNY	17
QDINRY	18

表2：例示性SIRP抗體CDR-L2序列

CDR-L2	**SEQ ID NO:**
LGS	23
AAS	24
DDS	27
HDD	28
QDD	29
QDT	30
GAS	31
WAS	32
RAN	33

表3：例示性SIRP抗體CDR-L3序列

CDR-L3	SEQ ID NO:
MQGLQTPRT	36
QQFTSDLIT	38
QQYDNLPYT	39
QVWDSSSDHYV	42
QTWDSSTVV	43
QAWDSSTAV	44
QACDSSTAV	45
QEANSFPYT	46
QQYNNWPYT	47
QQYYNTPPWT	48
LQYDEFPFT	49

表4：例示性SIRP抗體CDR-H1序列

CDR-H1	SEQ ID NO:
GGSISSSNW	54
DYSISSGYY	56
GFTFSKFG	59
GGSFSGYY	60
GGSFSTYY	61
GFTFSSYA	62
GFTFSSYW	63
GFIFSNYG	64
GYTFRNFG	65

表5：例示性SIRP抗體CDR-H2序列

CDR-H2	SEQ ID NO:
IYHSGST	70
IYHSGNT	72
ISYDGNNK	75
INHSGST	76
ISGSGGDT	77
IHNDGSRT	78
ISGSGSST	79
ISYDGRNE	80
IDTNTGEP	81

表6：例示性SIRP抗體CDR-H3序列

CDR-H3	SEQ ID NO:
ARRGIWFGVGP	86
AREGIEGYYFYYGMDV	88
ARDKCSTTTCSFDY	89
WAAAGAFYI	92
SRVDSGSYPYYYDGLDV	93
ASSHYGSGSFPDSYGMDV	94
AKDGGSYYPPFDY	95
TRDPPPYDILTGYPFDY	96
AAYSGSYYYYGMDV	97
AKGSGSYYFDY	98
ARSRGNYFAMEY	99

表7：例示性SIRP抗體輕鏈CDR三聯體

CDR-L1	SEQ ID NO:	CDR-L2	SEQ ID NO:	CDR-L3	SEQ ID NO:
QSLLHGNGFNY	5	LGS	23	MQGLQTPRT	36
QGISGY	7	AAS	24	QQFTSDLIT	38
QDFSNY	8	AAS	24	QQYDNLPYT	39
NIGSKS	11	DDS	27	QVWDSSSDHYV	42
KLGDKY	12	HDD	28	QTWDSSTVV	43
KLGDRY	13	QDD	29	QAWDSSTAV	44
KLGDRY	13	QDT	30	QACDSSTAV	45
QDISSW	14	GAS	31	QEANSFPYT	46
QSVSSN	15	GAS	31	QQYNNWPYT	47
QSVSRN	16	GAS	31	QQYNNWPYT	47
QTVLNSSNNKNY	17	WAS	32	QQYYNTPPWT	48
QDINRY	18	RAN	33	LQYDEFPFT	49

表8：例示性SIRP抗體重鏈CDR三聯體

CDR-H1	SEQ ID NO:	CDR-H2	SEQ ID NO:	CDR-H3	SEQ ID NO:
GGSISSSNW	54	IYHSGST	70	ARRGIWFGVGP	86
GGSISSSNW	54	IYHSGNT	72	AREGIEGYYFYYGMDV	88
DYSISSGYY	56	IYHSGNT	72	ARDKCSTTTCSFDY	89
GFTFSKFG	59	ISYDGNNK	75	WAAAGAFYI	92
GGSFSGYY	60	INHSGST	76	SRVDSGSYPYYYDGLDV	93
GGSFSTYY	61	INHSGST	76	ASSHYGSGSFPDSYGMDV	94
GFTFSSYA	62	ISGSGGDT	77	AKDGGSYYPPFDY	95

CDR-H1	SEQ ID NO:	CDR-H2	SEQ ID NO:	CDR-H3	SEQ ID NO:
GFTFSSYW	63	IHNDGSRT	78	TRDPPPYDILTGYPFDY	96
GFTFSSYA	62	ISGSGSST	79	AAYSGSYYYYGMDV	97
GFIFSNYG	64	ISYDGRNE	80	AKGSGSYYFDY	98
GYTFRNFG	65	IDTNTGEP	81	ARSRGNYFAMEY	99

表9：例示性SIRP抗體CDR組合，抗體1、3至4及7至15

抗體編號	CDR-L1	CDR-L2	CDR-L3	CDR-H1	CDR-H2	CDR-H3
抗體1	QSLLHGNGFNY (SEQ ID NO: 5)	LGS (SEQ ID NO: 23)	MQGLQTPRT (SEQ ID NO: 36)	GGSISSSNW (SEQ ID NO: 54)	IYHSGST (SEQ ID NO: 70)	ARRGIWFGVGP (SEQ ID NO: 86)
抗體3	QGISGY (SEQ ID NO: 7)	AAS (SEQ ID NO: 24)	QQFTSDLIT (SEQ ID NO: 38)	GGSISSSNW (SEQ ID NO: 54)	IYHSGNT (SEQ ID NO: 72)	AREGIEGYYFYYGMDV (SEQ ID NO: 88)
抗體4	QDFSNY (SEQ ID NO: 8)	AAS (SEQ ID NO: 24)	QQYDNLPYT (SEQ ID NO: 39)	DYSISSGYY (SEQ ID NO: 56)	IYHSGNT (SEQ ID NO: 72)	ARDKCSTTTCSFDY (SEQ ID NO: 89)
抗體7	NIGSKS (SEQ ID NO: 11)	DDS (SEQ ID NO: 27)	QVWDSSSDHYV (SEQ ID NO: 42)	GFTFSKFG (SEQ ID NO: 59)	ISYDGNNK (SEQ ID NO: 75)	WAAAGAFYI (SEQ ID NO: 92)
抗體8	KLGDKY (SEQ ID NO: 12)	HDD (SEQ ID NO: 28)	QTWDSSTVV (SEQ ID NO: 43)	GGSFSGYY (SEQ ID NO: 60)	INHSGST (SEQ ID NO: 76)	SRVDSGSYPYYYDGLDV (SEQ ID NO: 93)
抗體9	KLGDRY (SEQ ID NO: 13)	QDD (SEQ ID NO: 29)	QAWDSSTAV (SEQ ID NO: 44)	GGSFSTYY (SEQ ID NO: 61)	INHSGST (SEQ ID NO: 76)	ASSHYGSGSFPDSYGMDV (SEQ ID NO: 94)
抗體10	KLGDRY (SEQ ID NO: 13)	QDT (SEQ ID NO: 30)	QACDSSTAV (SEQ ID NO: 45)	GFTFSSYA (SEQ ID NO: 62)	ISGSGGDT (SEQ ID NO: 77)	AKDGGSYYPPFDY (SEQ ID NO: 95)
抗體11	QDISSW (SEQ ID NO: 14)	GAS (SEQ ID NO: 31)	QEANSFPYT (SEQ ID NO: 46)	GFTFSSYW (SEQ ID NO: 63)	IHNDGSRT (SEQ ID NO: 78)	TRDPPPYDILTGYPFDY (SEQ ID NO: 96)

抗體編號	CDR-L1	CDR-L2	CDR-L3	CDR-H1	CDR-H2	CDR-H3
抗體12	QSVSSN (SEQ ID NO: 15)	GAS (SEQ ID NO: 31)	QQYNNWPYT (SEQ ID NO: 47)	GFTFSSYA (SEQ ID NO: 62)	ISGSGSST (SEQ ID NO: 79)	AAYSGSYYYYGMDV (SEQ ID NO: 97)
抗體13	QSVSRN (SEQ ID NO: 16)	GAS (SEQ ID NO: 31)	QQYNNWPYT (SEQ ID NO: 47)	GFTFSSYA (SEQ ID NO: 62)	ISGSGSST (SEQ ID NO: 79)	AAYSGSYYYYGMDV (SEQ ID NO: 97)
抗體14	QTVLNSSNNKNY (SEQ ID NO: 17)	WAS (SEQ ID NO: 32)	QQYYNTPPWT (SEQ ID NO: 48)	GFIFSNYG (SEQ ID NO: 64)	ISYDGRNE (SEQ ID NO: 80)	AKGSGSYYFDY (SEQ ID NO: 98)
抗體15	QDINRY (SEQ ID NO: 18)	RAN (SEQ ID NO: 33)	LQYDEFPFT (SEQ ID NO: 49)	GYTFRNFG (SEQ ID NO: 65)	IDTNTGEP (SEQ ID NO: 81)	ARSRGNYFAMEY (SEQ ID NO: 99)

【0129】 在一些實施例中，本文所提供之SIRP抗體包括表1至表6中所提供之CDR序列之胺基酸序列中之任何一或多者。

【0130】 在一些實施例中，本文提供SIRP抗體，其中該抗體包含：

(a) 如表1中所闡述之SEQ ID NO: 5、7至8或11至18之CDR-L1胺基酸序列中之任一者；

(b) 如表2中所闡述之SEQ ID NO: 23至24或27至33之CDR-L2胺基酸序列中之任一者；

(c) 如表3中所闡述之SEQ ID NO: 36、38至39或42至49之CDR-L3胺基酸序列中之任一者；

(d) 如表4中所闡述之SEQ ID NO: 54、56或59至65之CDR-H1胺基酸序列中之任一者；

(e) 如表5中所闡述之SEQ ID NO: 70、72或75至81之CDR-H2胺基酸序列中之任一者；及/或

(f) 如表6中所闡述之SEQ ID NO: 86、88至89或92至99之CDR-H3胺基酸序列中之任一者。

【0131】 在一些實施例中，本文提供SIRP抗體，其中該抗體之輕鏈可變域包含：

(g) 包含SEQ ID NO: 5、7至8或11至18之胺基酸序列中之任一者的CDR-L1；

(h) 包含SEQ ID NO: 23至24或27至33之胺基酸序列中之任一者的CDR-L2；及

(i) 包含SEQ ID NO: 36、38至39或42至49之胺基酸序列中之任一者的CDR-L3。

【0132】 在一些實施例中，本文提供SIRP抗體，其中該抗體之重鏈可變域包含：

(j) 包含SEQ ID NO: 54、56或59至65之胺基酸序列中之任一者的CDR-H1；

(k) 包含SEQ ID NO: 70、72或75至81之胺基酸序列中之任一者的CDR-H2；及

(l) 包含SEQ ID NO: 86、88至89或92至99之胺基酸序列中之任一者的CDR-H3。

【0133】 在一些實施例中，本文提供SIRP抗體，其中該抗體之輕鏈可變域包含表1至3中所提供之序列中之任一者，且其中該抗體之重鏈可變域包含：

(m) 包含SEQ ID NO: 54、56或59至65之胺基酸序列中之任一者的CDR-H1；

(n) 包含SEQ ID NO: 70、72或75至81之胺基酸序列中之任一者的CDR-H2；及

(o) 包含SEQ ID NO: 86、88至89或92至99之胺基酸序列中之任一者的CDR-H3。

【0134】 在一些實施例中，本文提供SIRP抗體，其中該抗體之輕鏈可變域包含表4至6中所提供之序列中之任一者，且其中該抗體之輕鏈可變域包含：

(p) 包含SEQ ID NO: 5、7至8或11至18之胺基酸序列中之任一者的CDR-L1；

(q) 包含SEQ ID NO: 23至24或27至33之胺基酸序列中之任一者的CDR-L2；及

(r) 包含SEQ ID NO: 36、38至39或42至49之胺基酸序列中之任一者的CDR-L3。

【0135】 在一些實施例中，本文提供SIRP抗體，其中該抗體之輕鏈包含以下胺基酸序列：

a. SEQ ID NO: 5、SEQ ID NO: 23及SEQ ID NO: 36；

b. SEQ ID NO: 7、SEQ ID NO: 24及SEQ ID NO: 38；

c. SEQ ID NO: 8、SEQ ID NO: 24及SEQ ID NO: 39；

d. SEQ ID NO: 11、SEQ ID NO: 27及SEQ ID NO: 42；

e. SEQ ID NO: 12、SEQ ID NO: 28及SEQ ID NO: 43；

f. SEQ ID NO: 13、SEQ ID NO: 29及SEQ ID NO: 44；

g. SEQ ID NO: 13、SEQ ID NO: 30及SEQ ID NO: 45；

h. SEQ ID NO: 14、SEQ ID NO: 31及SEQ ID NO: 46；

i. SEQ ID NO: 15、SEQ ID NO: 31及SEQ ID NO: 47；

j. SEQ ID NO: 16、SEQ ID NO: 31及SEQ ID NO: 47；

k. SEQ ID NO: 17、SEQ ID NO: 32及SEQ ID NO: 48；或

l. SEQ ID NO: 18、SEQ ID NO: 33及SEQ ID NO: 49。

【0136】在一些實施例中，本文提供SIRP抗體，其中該抗體之重鏈包含以下胺基酸序列：

a. SEQ ID NO: 54、SEQ ID NO: 70及SEQ ID NO: 86；

b. SEQ ID NO: 54、SEQ ID NO: 72及SEQ ID NO: 88；

c. SEQ ID NO: 56、SEQ ID NO: 72及SEQ ID NO: 89；

d. SEQ ID NO: 59、SEQ ID NO: 75及SEQ ID NO: 92；

e. SEQ ID NO: 60、SEQ ID NO: 76及SEQ ID NO: 93；

f. SEQ ID NO: 61、SEQ ID NO: 76及SEQ ID NO: 94；

g. SEQ ID NO: 62、SEQ ID NO: 77及SEQ ID NO: 95；

h. SEQ ID NO: 63、SEQ ID NO: 78及SEQ ID NO: 96；

i. SEQ ID NO: 62、SEQ ID NO: 79及SEQ ID NO: 97；

j. SEQ ID NO: 62、SEQ ID NO: 79及SEQ ID NO: 97；

k. SEQ ID NO: 64、SEQ ID NO: 80及SEQ ID NO: 98；或

l. SEQ ID NO: 65、SEQ ID NO: 81及SEQ ID NO: 99。

【0137】在一些實施例中，本文提供SIRP抗體，其中該抗體包含以下胺基酸序列：

a. SEQ ID NO: 5、SEQ ID NO: 23、SEQ ID NO: 36、SEQ ID NO: 54、SEQ ID NO: 70及SEQ ID NO: 86；

b. SEQ ID NO: 7、SEQ ID NO: 24、SEQ ID NO: 38、SEQ ID

NO: 54、SEQ ID NO: 72及SEQ ID NO: 88；

c. SEQ ID NO: 8、SEQ ID NO: 24、SEQ ID NO: 39、SEQ ID NO: 56、SEQ ID NO: 72及SEQ ID NO: 89；

d. SEQ ID NO: 11、SEQ ID NO: 27、SEQ ID NO: 42、SEQ ID NO: 59、SEQ ID NO: 75及SEQ ID NO: 92；

e. SEQ ID NO: 12、SEQ ID NO: 28、SEQ ID NO: 43、SEQ ID NO: 60、SEQ ID NO: 76及SEQ ID NO: 93；

f. SEQ ID NO: 13、SEQ ID NO: 29、SEQ ID NO: 44、SEQ ID NO: 61、SEQ ID NO: 76及SEQ ID NO: 94；

g. SEQ ID NO: 13、SEQ ID NO: 30、SEQ ID NO: 45、SEQ ID NO: 62、SEQ ID NO: 77及SEQ ID NO: 95；

h. SEQ ID NO: 14、SEQ ID NO: 31、SEQ ID NO: 46、SEQ ID NO: 63、SEQ ID NO: 78及SEQ ID NO: 96；

i. SEQ ID NO: 15、SEQ ID NO: 31、SEQ ID NO: 47、SEQ ID NO: 62、SEQ ID NO: 79及SEQ ID NO: 97；

j. SEQ ID NO: 16、SEQ ID NO: 31、SEQ ID NO: 47、SEQ ID NO: 62、SEQ ID NO: 79及SEQ ID NO: 97；

k. SEQ ID NO: 17、SEQ ID NO: 32、SEQ ID NO: 48、SEQ ID NO: 64、SEQ ID NO: 80及SEQ ID NO: 98；或

l. SEQ ID NO: 18、SEQ ID NO: 33、SEQ ID NO: 49、SEQ ID NO: 65、SEQ ID NO: 81及SEQ ID NO: 99。

【0138】

iv. 例示性SIRP抗體-可變區序列

術語可變區及可變域可互換使用且係指抗體之輕鏈及重鏈之一部分，其包括互補決定區及構架區(FR)。

【0139】 表10提供本揭示案之例示性SIRP抗體之可變域的胺基酸序列。因此，在一些實施例中，本揭示案之SIRP抗體包含可變重鏈，其包含選自SEQ ID NO: 104、106至107及110至118之胺基酸序列或與其至少80%序列一致性。在一些實施例中，本揭示案之SIRP抗體包含可變輕鏈，其包含選自SEQ ID NO: 123、125至126及129至137之胺基酸序列或與其至少80%序列一致性。在一些實施例中，本揭示案之SIRP抗體包含可變重鏈，該可變重鏈包含選自SEQ ID NO: 104、106至107及110至118之胺基酸序列或與其至少80%序列一致性，且包含可變輕鏈，該可變輕鏈包含選自SEQ ID NO: 123、125至126及129至137之胺基酸序列或與其至少80%序列一致性。

【0140】 在一些實施例中，本揭示案之SIRP抗體包含表10中呈現之任一抗體1、3至4及7至15之VH/VL可變鏈序列的組合。

表10：SIRP抗體之例示性可變重鏈及可變輕鏈胺基酸序列VH/VL對

抗體編號	可變重鏈胺基酸序列	可變輕鏈胺基酸序列
1	QVQLQESGPGLVKPSGTLSLTCAV SGGSISSSNWWSWVRQPPGKGLE WIGEIYHSGSTNYNPSLKSRVTISV DKSKNQFSLKLSSVTAADTAVYY CARRGIWFGVGPWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 104)	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSS QSLLHGNGFNYLDWYLQKPGQSPQ LLIYLGSNRASGVPDRFTGSGSGTD FTLKISRVEAEDVGVYYCMQGLQT PRTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 123)
3	QVQLQESGPGLVKPSGTLSLTCAV SGGSISSSNWWSWVRQPPGKGLE WIGEIYHSGNTNYNPSLKSRVTISV DKSKNQFSLKLSSVTAADTAVYY CAREGIEGYYFYYGMDVWGQGTT VTVSS (SEQ ID NO: 106)	DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCRAS QGISGYLDWYQQKPGKAPKLLIYA ASTLQRGVPSRFSGSGSGTDFNLTIS SLQPEDFATYYCQQFTSDLITFGQG TRLEIK (SEQ ID NO: 125)
4	QVQLQESGPGLLKPSETLSLTCAV SDYSISSGYYWGWIRQPPGKGLE	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQAS QDFSNYLNWYQQKPGKAPKLLIYA

	WIGSIYHSGNTYYNPSLKSRVTILV DTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC ARDKCSTTTCSFDYWGQGTLVTV SS (SEQ ID NO: 107)	ASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTFTIS SLQPEDIAVYYCQQYDNLPYTFGQG TKLEIK (SEQ ID NO: 126)
7	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCA ASGFTFSKFGMHWVRQAPGKGLE WVAVISYDGNNKYYTDSVKGRFT ISRDNSRNTLYLQMDSVKPEDTAV YYSWAAAGAFYIWGQGTMVTVS S (SEQ ID NO: 110)	SYVLTQPPSVSVAPGQTARITCGGY NIGSKSVHWYQQKAGQAPVLVVY DDSGRPSGIPERLSGSKSGNTATLTI SRVEAGDEADYYCQVWDSSSDHY VFGTGTKVTVL (SEQ ID NO: 129)
8	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCA VYGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLE WIGEINHSGSTNFNPSLKSRVTISV DTSKNQFSLKLRSVTAADTAVYY CSRVDSGSYPYYDGLDVWGQGTT VTVSS (SEQ ID NO: 111)	SSELTQPPSVSVSPGQTASITCSGDK LGDKYVYWYQQKPGQSPVLVIYHD DRRPAGIPERFAGSASGNTATLTISG TQAMDEADYYCQTWDSSTVVFGG GTKLTVL (SEQ ID NO: 130)
9	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCA VYGGSFSTYYWNWIRQPPGKGLE WIGEINHSGSTNYNPSLKSRVIISV DTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC ASSHYGSGSFPDSYGMDVWGQGT TVTVSA (SEQ ID NO: 112)	SYELTQSPSVSVSPGQTASITCSGDK LGDRYAWWYQQKPGQSPVLVIYQ DDKRPSGIPERFSGSNSGNTATLTIS GTQAMDEADYYCQAWDSSTAVFG GGTKLTVL (SEQ ID NO: 131)
10	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAA SGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEW VSAISGSGGDTYYADSVKGRFTIS RDNSKSTLYLQMNSLRAEDTAVY YCAKDGGSYYPPFDYWGQGTLVT VSS (SEQ ID NO: 113)	SYELTQPPSVSVSPGQTASITCSGDK LGDRYACWYQQKPGQSPVLVIYQD TKRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGT QAMDEADYYCQACDSSTAVFGGG TKLTVL (SEQ ID NO: 132)
11	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAA SGFTFSSYWMHWVRQAPGKGLV WVSRIHNDGSRTSYADSVKGRFTI SRDNAKNTLYLQMSSLRAEDTAV YYCTRDPPPYDILTGYPFDYWGQG TLVTVSS (SEQ ID NO: 114)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRAS QDISSWLAWFQQKPGKAPKLLIYG ASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISS LQPEDFATYYCQEANSFPYTFGQGT KLEIK (SEQ ID NO: 133)
12	EVQVLESGGGLVQPGGSLRLSCAA SGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEW VSAISGSGSSTHYADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYY CAAYSGSYYYYGMDVWGQGTTV TVSS (SEQ ID NO: 115)	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRAS QSVSSNLAWYQQKSGQAPRLLIYG ASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISS LQSEDFAGYYCQQYNNWPYTFGQG TKLEIK (SEQ ID NO: 134)

13	EVQMLESGGGLVQPGGSLRLSCA ASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLE WVSAISGSGSSTHYADSVKGRFTIS RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVY YCAAYSGSYYYYGMDVWGQGTT VTVSS (SEQ ID NO: 116)	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRAS QSVSRNLAWYQQKSGQAPRLLIYG ASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISS LQSEDFAGYYCQQYNNWPYTFGQG TKLEIK (SEQ ID NO: 135)
14	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCV ASGFIFSNYGMHWVRQAPGKGLE WVAVISYDGRNEDHVDSVKGRFT ISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAV YYCAKGSGSYYFDYWGQGTLVT VSS (SEQ ID NO: 117)	DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKSS QTVLNSSNNKNYLAWYQQKPGQPP KLLIYWASIRESGVPDRFSGSGSGTD FTLTISSLQAEDVAVYYCQQYYNTP PWTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 136)
15	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKGS GYTFRNFGMNWVKQAPGMGLKW MVWIDTNTGEPTYAEEFKGRFAFS LETSASTAYLQINNLKNEDTATYF CARSRGNYFAMEYWGQGTSVTVS S (SEQ ID NO: 118)	DIKMTQSPSSMYASLGERVTVTCKA SQDINRYLSWFQQKPGKSPKTLIYR ANRLVDGVPSRFSGSGSGQDYSLTI SSLEYEDMGFYYCLQYDEFPFTFGS GTKLEIK (SEQ ID NO: 137)

【0141】 在一些實施例中，本文提供SIRP抗體，其中該抗體之重鏈可變域包含SEQ ID NO: 104之胺基酸序列或與其具有至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性之胺基酸序列；及/或其中該抗體之輕鏈可變域包含SEQ ID NO: 123之胺基酸序列或與其具有至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性之胺基酸序列。在一些實施例中，抗體之重鏈可變域包含SEQ ID NO: 104之胺基酸序列，且抗體之輕鏈可變域包含SEQ ID NO: 123之胺基酸序列。在一些實施例中，輕鏈可變域包含SEQ ID NO: 5、23及36之CDR序列，且重鏈可變域包含SEQ ID NO: 54、70及86之CDR序列。

【0142】 在一些實施例中，本文提供SIRP抗體，其中該抗體之重鏈

可變域包含SEQ ID NO: 106之胺基酸序列或與其具有至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性之胺基酸序列；及/或其中該抗體之輕鏈可變域包含SEQ ID NO: 125之胺基酸序列或與其具有至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性之胺基酸序列。在一些實施例中，抗體之重鏈可變域包含SEQ ID NO: 106之胺基酸序列，且抗體之輕鏈可變域包含SEQ ID NO: 125之胺基酸序列。在一些實施例中，輕鏈可變域包含SEQ ID NO: 7、24及38之CDR序列，且重鏈可變域包含SEQ ID NO: 54、72及88之CDR序列。

【0143】 在一些實施例中，本文提供SIRP抗體，其中該抗體之重鏈可變域包含SEQ ID NO: 107之胺基酸序列或與其具有至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性之胺基酸序列；及/或其中該抗體之輕鏈可變域包含SEQ ID NO: 126之胺基酸序列或與其具有至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性之胺基酸序列。在一些實施例中，抗體之重鏈可變域包含SEQ ID NO: 107之胺基酸序列，且抗體之輕鏈可變域包含SEQ ID NO: 126之胺基酸序列。在一些實施例中，輕鏈可變域包含SEQ ID NO: 8、24及39之CDR序列，且重鏈可變域包含SEQ ID NO: 56、72及89之CDR序列。

【0144】 在一些實施例中，本文提供SIRP抗體，其中該抗體之重鏈可變域包含SEQ ID NO: 110之胺基酸序列或與其具有至少80%、81%、

82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性之胺基酸序列；及/或其中該抗體之輕鏈可變域包含SEQ ID NO: 129之胺基酸序列或與其具有至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性之胺基酸序列。在一些實施例中，抗體之重鏈可變域包含SEQ ID NO: 110之胺基酸序列，且抗體之輕鏈可變域包含SEQ ID NO: 129之胺基酸序列。在一些實施例中，輕鏈可變域包含SEQ ID NO: 11、27及42之CDR序列，且重鏈可變域包含SEQ ID NO: 59、75及92之CDR序列。

【0145】 在一些實施例中，本文提供SIRP抗體，其中該抗體之重鏈可變域包含SEQ ID NO: 111之胺基酸序列或與其具有至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性之胺基酸序列；及/或其中該抗體之輕鏈可變域包含SEQ ID NO: 130之胺基酸序列或與其具有至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性之胺基酸序列。在一些實施例中，抗體之重鏈可變域包含SEQ ID NO: 111之胺基酸序列，且抗體之輕鏈可變域包含SEQ ID NO: 130之胺基酸序列。在一些實施例中，輕鏈可變域包含SEQ ID NO: 12、28及43之CDR序列，且重鏈可變域包含SEQ ID NO: 560、76及93之CDR序列。

【0146】 在一些實施例中，本文提供SIRP抗體，其中該抗體之重鏈可變域包含SEQ ID NO: 112之胺基酸序列或與其具有至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、

93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性之胺基酸序列；及/或其中該抗體之輕鏈可變域包含SEQ ID NO: 131之胺基酸序列或與其具有至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性之胺基酸序列。在一些實施例中，抗體之重鏈可變域包含SEQ ID NO: 112之胺基酸序列，且抗體之輕鏈可變域包含SEQ ID NO: 131之胺基酸序列。在一些實施例中，輕鏈可變域包含SEQ ID NO: 13、29及44之CDR序列，且重鏈可變域包含SEQ ID NO: 61、76及94之CDR序列。

【0147】 在一些實施例中，本文提供SIRP抗體，其中該抗體之重鏈可變域包含SEQ ID NO: 113之胺基酸序列或與其具有至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性之胺基酸序列；及/或其中該抗體之輕鏈可變域包含SEQ ID NO: 132之胺基酸序列或與其具有至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性之胺基酸序列。在一些實施例中，抗體之重鏈可變域包含SEQ ID NO: 113之胺基酸序列，且抗體之輕鏈可變域包含SEQ ID NO: 132之胺基酸序列。在一些實施例中，輕鏈可變域包含SEQ ID NO: 13、30及45之CDR序列，且重鏈可變域包含SEQ ID NO: 62、77及95之CDR序列。

【0148】 在一些實施例中，本文提供SIRP抗體，其中該抗體之重鏈可變域包含SEQ ID NO: 114之胺基酸序列或與其具有至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性之胺基酸序列；

及/或其中該抗體之輕鏈可變域包含SEQ ID NO: 133之胺基酸序列或與其具有至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性之胺基酸序列。在一些實施例中，抗體之重鏈可變域包含SEQ ID NO: 114之胺基酸序列，且抗體之輕鏈可變域包含SEQ ID NO: 133之胺基酸序列。在一些實施例中，輕鏈可變域包含SEQ ID NO: 14、31及46之CDR序列，且重鏈可變域包含SEQ ID NO: 63、78及96之CDR序列。

【0149】 在一些實施例中，本文提供SIRP抗體，其中該抗體之重鏈可變域包含SEQ ID NO: 115之胺基酸序列或與其具有至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性之胺基酸序列；及/或其中該抗體之輕鏈可變域包含SEQ ID NO: 134之胺基酸序列或與其具有至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性之胺基酸序列。在一些實施例中，抗體之重鏈可變域包含SEQ ID NO: 115之胺基酸序列，且抗體之輕鏈可變域包含SEQ ID NO: 134之胺基酸序列。在一些實施例中，輕鏈可變域包含SEQ ID NO: 15、31及47之CDR序列，且重鏈可變域包含SEQ ID NO: 62、79及97之CDR序列。

【0150】 在一些實施例中，本文提供SIRP抗體，其中該抗體之重鏈可變域包含SEQ ID NO: 116之胺基酸序列或與其具有至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性之胺基酸序列；及/或其中該抗體之輕鏈可變域包含SEQ ID NO: 135之胺基酸序列或與其

具有至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性之胺基酸序列。在一些實施例中，抗體之重鏈可變域包含SEQ ID NO: 116之胺基酸序列，且抗體之輕鏈可變域包含SEQ ID NO: 135之胺基酸序列。在一些實施例中，輕鏈可變域包含SEQ ID NO: 16、31及47之CDR序列，且重鏈可變域包含SEQ ID NO: 62、79及97之CDR序列。

【0151】 在一些實施例中，本文提供SIRP抗體，其中該抗體之重鏈可變域包含SEQ ID NO: 117之胺基酸序列或與其具有至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性之胺基酸序列；及/或其中該抗體之輕鏈可變域包含SEQ ID NO: 136之胺基酸序列或與其具有至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性之胺基酸序列。在一些實施例中，抗體之重鏈可變域包含SEQ ID NO: 117之胺基酸序列，且抗體之輕鏈可變域包含SEQ ID NO: 136之胺基酸序列。在一些實施例中，輕鏈可變域包含SEQ ID NO: 17、32及48之CDR序列，且重鏈可變域包含SEQ ID NO: 64、80及98之CDR序列。

【0152】 在一些實施例中，本文提供SIRP抗體，其中該抗體之重鏈可變域包含SEQ ID NO: 118之胺基酸序列或與其具有至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性之胺基酸序列；及/或其中該抗體之輕鏈可變域包含SEQ ID NO: 137之胺基酸序列或與其具有至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、

89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性之胺基酸序列。在一些實施例中，抗體之重鏈可變域包含SEQ ID NO: 118之胺基酸序列，且抗體之輕鏈可變域包含SEQ ID NO: 137之胺基酸序列。在一些實施例中，輕鏈可變域包含SEQ ID NO: 18、33及49之CDR序列，且重鏈可變域包含SEQ ID NO: 65、81及99之CDR序列。

【0153】 表11提供本揭示案之全長例示性SIRP抗體。

表11：胺基酸與SIRP抗體之Fc區的例示性組合

抗體編號	VH/VL對胺基酸	Fc
抗體 1	SEQ ID NO: 104/SEQ ID NO: 123	大鼠IgG2b Fc
抗體 3	SEQ ID NO: 106/SEQ ID NO: 125	大鼠IgG2b Fc
抗體 4	SEQ ID NO: 107/SEQ ID NO: 126	大鼠IgG2b Fc
抗體 7	SEQ ID NO: 110/SEQ ID NO: 129	大鼠IgG2b Fc
抗體 8	SEQ ID NO: 111/SEQ ID NO: 130	大鼠IgG2b Fc
抗體 9	SEQ ID NO: 112/SEQ ID NO: 131	大鼠IgG2b Fc
抗體 10	SEQ ID NO: 113/SEQ ID NO: 132	大鼠IgG2b Fc
抗體 11	SEQ ID NO: 114/SEQ ID NO: 133	大鼠IgG2b Fc
抗體 12	SEQ ID NO: 115/SEQ ID NO: 134	大鼠IgG2b Fc
抗體 13	SEQ ID NO: 116/SEQ ID NO: 135	大鼠IgG2b Fc
抗體 14	SEQ ID NO: 117/SEQ ID NO: 136	大鼠IgG2b Fc
抗體 15	SEQ ID NO: 118/SEQ ID NO: 137	小鼠IgG2a Fc
抗體 21	SEQ ID NO: 110/SEQ ID NO: 129	人類IgG1 Fc
抗體 23	SEQ ID NO: 104/SEQ ID NO: 123	人類IgG1 Fc
抗體 24	SEQ ID NO: 106/SEQ ID NO: 125	人類IgG1 Fc
抗體 25	SEQ ID NO: 116/SEQ ID NO: 135	人類IgG1 Fc
抗體 26	SEQ ID NO: 110/SEQ ID NO: 129	具有對FcγR之親和力增加的人類IgG1 Fc
抗體 28	SEQ ID NO: 104/SEQ ID NO: 123	具有對FcγR之親和力增加的人類IgG1 Fc
抗體 29	SEQ ID NO: 116/SEQ ID NO: 135	具有對FcγR之親和力增加的人類IgG1 Fc
抗體 30	SEQ ID NO: 104/SEQ ID NO: 123	具有對FcγR之親和力增加+延長半衰期的人類IgG1 Fc
抗體 31	SEQ ID NO: 116/SEQ ID NO: 135	具有對FcγR之親和力增加+延長半衰期的人類IgG1 Fc
抗體 32	SEQ ID NO: 106/SEQ ID NO: 125	具有對FcγR之親和力增加的人類IgG1 Fc

【0154】

B. 產生SIRP抗體

本文所提供之抗體之製造可藉由使用一般熟習此項技術者已知之任何方法。在一些實施例中，抗體藉由融合瘤產生。在一些實施例中，抗體由核酸編碼，且經表現、經純化及經分離。

【0155】 術語聚核苷酸及核酸在本文中可互換使用，且係指可為核糖核苷酸或脫氧核糖核苷酸的任何長度之核苷酸之聚合形式。該等術語包括(但不限於)單股、雙股或多股DNA或RNA、基因體DNA、cDNA、DNA-RNA雜交體或包含嘌呤及嘧啶鹼基或其他天然、經化學或生物化學修飾、非天然或衍生物之核苷酸鹼基的聚合物。除非特別限制或另外陳述，否則該等術語涵蓋含有天然核苷酸之已知類似物的核酸，該等核酸具有類似的結合特性且以類似於天然存在之核苷酸的方式代謝。

【0156】 因此，本文提供編碼本文所揭示之抗體中之任一者的核酸、包含編碼此類抗體之核酸中之任一者的載體及包含此類載體之宿主細胞。本文亦提供編碼本文所揭示之SIRP抗體之可變重鏈及可變輕鏈的例示性核酸序列。

【0157】 表12提供本揭示案之SIRP抗體的例示性核酸序列。因此，在一些實施例中，編碼本揭示案之SIRP抗體之核酸序列包含選自SEQ ID NO: 142、144至145及148至156或與其至少80%序列一致性之可變重鏈核酸序列。在一些實施例中，編碼本揭示案之SIRP抗體之核酸序列包含選自SEQ ID NO: 161、163至164及167至175或與其至少80%序列一致性之可變輕鏈核酸序列。在一些實施例中，編碼本揭示案之SIRP抗體之核酸序列包含選自SEQ ID NO: 142、144至145及148至156或與其至少80%序

列一致性之可變重鏈核酸序列；及選自SEQ ID NO: 161、163至164、167至175或與其至少80%序列一致性之可變輕鏈核酸序列。一般熟習此項技術者應瞭解，由於三聯體碼之冗餘，多個核酸可編碼同一胺基酸序列。因此，與表12中所闡述之核酸序列不一致的核酸序列仍可編碼表10中所闡述之胺基酸序列。

表12：例示性SIRP抗體之可變重鏈及可變輕鏈核酸序列

抗體編號	可變重鏈核酸序列	可變輕鏈核酸序列
1	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGG CCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGG GGACCCTGTCCCTCACCTGCGCTG TCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTA GTAACTGGTGGAGTTGGGTCCGC CAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGA ATGGATTGGGGAAATCTATCATA GTGGGAGCACCAACTACAACCCG TCCCTCAAGAGTCGAGTCACCAT ATCAGTAGACAAGTCCAAGAACC AGTTCTCCCTGAAGCTGAGTTCTG TGACCGCCGCGGACACGGCCGTG TATTACTGTGCGAGAAGGGGGAT ATGGTTCGGGGTCGGTCCC TGGGGCCAGGGAACCCTGGTCAC CGTCTCCTCA (SEQ ID NO: 142)	GATATTGTGATGACTCAGTCTCCA CTCTCCCTGCCCGTCACCCCTGGA GAGCCGGCCTCCATCTCCTGCAG GTCTAGTCAGAGCCTCCTACATG GTAATGGATTCAACTATTTGGATT GGTACCTGCAGAAGCCAGGGCAG TCTCCACAGCTCCTGATCTATTTG GGTTCTAATCGGGCCTCCGGGGT CCCTGACAGGTTCACTGGCAGTG GATCAGGCACAGATTTTACACTG AAAATCAGCAGAGTGGAGGCTGA GGATGTTGGGGTTTATTACTGCAT GCAAGGTCTACAAACTCCTCGGA CGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTG GAAATCAAA (SEQ ID NO: 161)
3	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGG CCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGG GGACCCTGTCTCTCACCTGCGCTG TCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTA GTAACTGGTGGAGTTGGGTCCGC CAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGA GTGGATTGGGGAAATCTATCATA GTGGGAACACCAACTACAACCCG TCCCTCAAGAGTCGAGTCACCAT ATCAGTAGACAAGTCCAAGAACC AGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTG TGACCGCCGCGGACACGGCCGTG	GACATCCAGTTGACCCAGTCTCC ATCCTTCCTGTCTGCATCTGTAGG AGACAGAGTCACCATCACTTGCC GGGCCAGTCAGGGCATTAGCGGT TATTTAGACTGGTATCAGCAAAA ACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCC TGATCTATGCTGCATCCACTTTAC AAAGAGGGGTCCCATCAAGGTTC AGCGGCAGTGGATCTGGGACAGA TTTCAATCTCACAATCAGCAGCCT GCAGCCTGAAGATTTTGCAACTT ATTACTGTCAACAGTTTACTAGTG

抗體編號	可變重鏈核酸序列	可變輕鏈核酸序列
	TATTACTGTGCGAGAGAGGGTAT AGAGGGGTACTACTTCTACTACG GTATGGACGTCTGGGGCCAAGGG ACCACGGTCACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO: 144)	ACCTCATCACCTTCGGCCAAGGG ACACGACTGGAGATTAAA (SEQ ID NO: 163)
4	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGG CCCAGGACTGCTGAAGCCTTCGG AGACCCTGTCCCTCACCTGCGCTG TCTCTGATTACTCCATCAGCAGTG GTTACTACTGGGGCTGGATCCGG CAGCCCCCGGGGAAGGGGCTGGA GTGGATTGGGAGTATCTATCATA GTGGGAATACCTATTATAACCCG TCCCTCAAGAGTCGAGTCACCAT ATTAGTAGACACGTCCAAGAACC AGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTG TGACCGCCGCAGACACGGCCGTG TATTACTGTGCGAGAGATAAATG TAGTACTACAACCTGCTCCTTT GACTACTGGGGCCAGGGAACCCT GGTCACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO: 145)	GACATCCAGATGACCCAGTCTCC ATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGG AGACAGAGTCACCATCACTTGCC AGGCGAGTCAGGACTTTAGCAAC TATTTAAATTGGTATCAGCAGAA ACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCC TGATCTACGCTGCATCCAATTTGG AAACAGGGGTCCCATCGAGGTTC AGTGGAAGTGGATCTGGGACAGA TTTTACTTTCACCATCAGCAGCCT GCAGCCTGAAGATATTGCAGTAT ATTACTGTCAACAGTATGATAATC TCCCGTACACTTTTGGCCAGGGG ACCAAGCTGGAGATCAAA (SEQ ID NO: 164)
7	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGG GGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGA GGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAG CCTCTGGATTCACCTTCAGTAAAT TTGGCATGCACTGGGTCCGCCAG GCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTG GGTGGCAGTTATATCATATGATG GAAATAATAAATACTATACAGAC TCCGTGAAGGGCCGATTCACCAT CTCCAGAGACAATTCCAGGAACA CGCTGTATCTGCAAATGGACAGC GTGAAACCTGAGGACACGGCTGT GTACTATTCCTGGGCAGCAGCTG GTGCTTTTTATATCTGGGGCCAAG GGACAATGGTCACCGTCTCTTCA (SEQ ID NO: 148)	TCCTATGTGCTGACTCAGCCACCC TCGGTGTCAGTGGCCCCAGGACA GACGGCCAGGATTACCTGTGGGG GATACAACATTGGAAGTAAAAGT GTGCACTGGTACCAGCAGAAGGC AGGCCAGGCCCCTGTGCTGGTCG TCTATGATGATAGCGGCCGGCCC TCAGGGATCCCTGAGCGATTGTCT GGCTCCAAGTCTGGGAACACGGC CACCCTGACCATCAGCAGGGTCG AAGCCGGGGATGAGGCCGACTAT TACTGTCAGGTGTGGGATAGTAG TAGTGATCATTATGTCTTCGGAAC TGGGACCAAGGTCACCGTCCTA (SEQ ID NO: 167)

抗體編號	可變重鏈核酸序列	可變輕鏈核酸序列
8	CAGGTGCAGCTACAGCAGTGGGG CGCAGGACTGTTGAAGCCTTCGG AGACCCTGTCCCTCACCTGCGCTG TCTATGGTGGGTCCTTCAGTGGTT ACTACTGGAGCTGGATTCGCCAG CCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG GATTGGGGAAATCAATCATAGTG GAAGCACCAACTTCAACCCGTCC CTCAAGAGTCGAGTCACCATATC AGTAGACACGTCCAAGAACCAGT TCTCCCTGAAGCTGAGGTCTGTGA CCGCCGCGGACACGGCTGTGTAT TACTGTTCGAGAGTCGATAGTGG GAGCTATCCCTACTACGACGGTTT GGACGTCTGGGGCCAAGGGACCA CGGTCACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO: 149)	TCCTCTGAATTGACTCAGCCACCC TCAGTGTCCGTGTCCCCAGGACA GACAGCCAGCATCACCTGCTCTG GAGATAAATTGGGGGATAAATAT GTTTACTGGTATCAACAGAAGCC AGGCCAGTCCCCTGTGTTGGTCAT CTATCATGATGATCGGCGGCCCG CTGGGATCCCTGAGCGATTCGCT GGCTCCGCTTCTGGGAACACAGC CACTCTGACCATCAGCGGGACCC AGGCTATGGATGAGGCTGACTAT TACTGTCAGACGTGGGACAGCAG CACTGTGGTTTTCGGCGGAGGGA CCAAGCTGACCGTCCTA (SEQ ID NO: 168)
9	CAGGTGCAGCTACAGCAGTGGGG CGCAGGACTGTTGAAGCCTTCGG AGACCCTGTCCCTCACCTGCGCTG TCTATGGTGGGTCCTTCAGTACTT ACTACTGGAACTGGATCCGCCAG CCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG GATTGGGGAAATCAATCATAGTG GAAGCACCAACTACAACCCGTCC CTCAAGAGTCGAGTCATCATATC AGTAGACACGTCCAAGAACCAGT TCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGA CCGCCGCGGACACGGCTGTGTAT TACTGTGCGAGCAGTCATTATGGT TCGGGGAGTTTTCCCGACTCCTAC GGTATGGACGTCTGGGGCCAAGG GACCACGGTCACCGTCTCCGCA (SEQ ID NO: 150)	TCCTATGAATTGACTCAGTCACCC TCAGTGTCCGTGTCCCCAGGACA GACAGCCAGCATCACCTGCTCTG GAGATAAATTGGGGGATAGATAT GCTTGGTGGTATCAGCAGAAGCC AGGCCAGTCCCCTGTGCTGGTCAT CTATCAAGATGACAAGCGGCCCT CAGGGATCCCTGAGCGATTCTCT GGCTCCAACTCTGGGAACACAGC CACTCTGACCATCAGCGGGACCC AGGCTATGGATGAGGCTGACTAT TACTGTCAGGCGTGGGACAGCAG CACTGCGGTATTCGGCGGAGGGA CCAAGCTGACCGTCCTA (SEQ ID NO: 169)
10	GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGG GGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGG GGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAG CCTCTGGATTCACGTTTAGCAGCT	TCCTATGAGCTGACTCAGCCACCC TCAGTGTCCGTGTCCCCAGGACA GACAGCCAGCATCACCTGCTCTG GAGATAAATTGGGGGATAGATAT

抗體編號	可變重鏈核酸序列	可變輕鏈核酸序列
	ATGCCATGAGCTGGGTCCGCCAG GCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG GGTCTCAGCTATTAGTGGTAGTG GTGGTGACACTTACTACGCAGAC TCCGTGAAGGGCCGGTTCACCAT CTCCAGAGACAATTCCAAGAGCA CGCTGTATCTGCAAATGAACAGC CTGAGAGCCGAGGACACGGCCGT ATATTACTGTGCGAAAGACGGTG GGAGCTACTACCCCCCCTTTGACT ACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTC ACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO: 151)	GCTTGCTGGTATCAGCAGAAGCC AGGCCAGTCCCCTGTACTGGTCAT CTATCAAGATACCAAGCGGCCCT CAGGGATCCCTGAGCGATTCTCT GGCTCCAACTCTGGGAACACAGC CACTCTGACCATCAGCGGGACCC AGGCTATGGATGAGGCTGACTAT TACTGTCAGGCGTGCGACAGCAG CACTGCGGTGTTCGGCGGAGGGA CCAAGCTGACCGTCCTA (SEQ ID NO: 170)
11	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCCGG GGGAGGCTTAGTTCAGCCTGGGG GGTCCCTGAGACTCTCTTGTGCAG CCTCTGGATTCACCTTCAGTAGCT ACTGGATGCACTGGGTCCGCCAA GCTCCAGGGAAGGGGCTGGTGTG GGTCTCACGTATTCATAATGATGG GAGTAGAACAAGTTACGCGGACT CCGTGAAGGGCCGATTCACTATC TCCAGAGACAACGCCAAGAACAC GCTGTATCTGCAAATGAGCAGTC TGCGAGCCGAGGACACGGCTGTG TATTACTGTACAAGAGATCCCCCT CCTTACGATATTTTGACTGGTTAC CCCTTTGACTACTGGGGCCAGGG AACCCTGGTCACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO: 152)	GACATCCAGATGACCCAGTCTCC GTCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGG AGACAGAGTCACCATCACTTGTC GGGCGAGTCAGGATATTAGCAGC TGGTTAGCCTGGTTTCAGCAGAA ACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCC TGATCTATGGTGCATCCAGTTTGC AAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTC AGCGGCAGTGGATCTGGGACAGA TTTCACTCTCACCATCAGCAGCCT GCAGCCTGAAGATTTTGCAACTT ACTATTGTCAAGAGGCTAACAGT TTCCCGTATACTTTTGGCCAGGGG ACCAAGCTGGAGATCAAA (SEQ ID NO: 171)
12	GAGGTGCAGGTGTTGGAGTCTGG GGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGG GGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAG CCTCTGGATTCACCTTTAGCAGCT ATGCCATGAGCTGGGTCCGCCAG GCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG GGTCTCAGCTATTAGTGGTAGTG GTAGTAGCACACACTACGCAGAC TCCGTGAAGGGCCGGTTCACCAT	GAAATAGTGATGACGCAGTCTCC AGCCACCCTGTCTGTGTCTCCAGG GGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCA GGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGC AACTTAGCCTGGTACCAGCAGAA ATCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCT CATCTATGGTGCATCCACCAGGG CCACTGGTATCCCAGCCAGGTTC AGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGA

抗體編號	可變重鏈核酸序列	可變輕鏈核酸序列
	CTCCAGAGACAATTCCAAGAACA CGCTGTATCTGCAAATGAACAGC CTGAGAGCCGAGGACACGGCCGT ATATTACTGTGCGGCGTATAGTG GGAGCTACTACTACTATGGAATG GACGTCTGGGGACAAGGGACCAC GGTCACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO: 153)	GTTCACTCTCACCATCAGCAGCCT GCAGTCTGAAGATTTTGCAGGTT ATTACTGCCAGCAGTATAATAAC TGGCCGTACACTTTTGGCCAGGG GACCAAGCTGGAGATCAAA (SEQ ID NO: 172)
13	GAGGTGCAGATGTTGGAGTCTGG GGGAGGCTTGGTTCAGCCTGGGG GGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAG CCTCTGGATTCACCTTTAGCAGCT ATGCCATGAGCTGGGTCCGCCAG GCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG GGTCTCAGCTATTAGTGGTAGTG GTAGTAGCACACACTACGCAGAC TCCGTGAAGGGCCGGTTCACCAT CTCCAGAGACAATTCCAAGAACA CGCTGTATCTGCAAATGAACAGC CTGAGAGCCGAGGACACGGCCGT TTATTACTGTGCGGCGTATAGTGG GAGCTACTACTACTATGGA ATGGACGTCTGGGGACAGGGGAC CACGGTCACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO: 154)	GAAATAGTGATGACGCAGTCTCC AGCCACCCTGTCTGTGTCTCCAGG GGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCA GGGCCAGTCAGAGTGTTAGTAGG AATTTAGCCTGGTACCAGCAGAA ATCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCT CATCTATGGTGCATCCACCAGGG CCACTGGTATCCCAGCCAGGTTC AGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGA GTTCACTCTCACCATCAGCAGCCT GCAGTCTGAAGATTTTGCAGGTT ATTACTGCCAGCAGTATAATAAC TGGCCGTACACTTTTGGCCAGGG GACCAAGCTGGAGATCAAA (SEQ ID NO: 173)
14	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGG GGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGA GGTCCCTGAGACTCTCCTGTGTAG CCTCTGGATTCATCTTCAGTAACT ATGGCATGCACTGGGTCCGCCAG GCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTG GGTGGCAGTTATATCATATGATG GAAGAAATGAAGACCATGTAGAC TCCGTGAAGGGCCGATTCACCAT CTCCAGAGACAATTCCAAGAACA CGCTGTATCTGCAAATGAACAGC CTGAGAGCTGAGGACACGGCTGT ATATTACTGTGCGAAAGGGTCGG	GACATCGTGCTGACCCAGTCTCC AGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGG CGAGAGGGCCACCATCAACTGCA AGTCCAGCCAGACTGTTTTAAAC AGCTCCAACAATAAGAACTACCT AGCTTGGTACCAGCAGAAACCAG GACAGCCTCCTAAGCTGCTCATTT ACTGGGCATCTATCCGGGAATCC GGGGTCCCTGACCGATTCAGTGG CAGCGGGTCTGGGACAGATTTCA CTCTCACCATCAGCAGCCTGCAG GCTGAAGATGTGGCAGTTTATTA CTGTCAGCAATATTATAATACTCC

抗體編號	可變重鏈核酸序列	可變輕鏈核酸序列
	GGAGCTACTACTTTGACTACTGG GGCCAGGGAACCCTGGTCACCGT CTCCTCA (SEQ ID NO: 155)	TCCGTGGACGTTCGGCCAAGGGA CCAAGGTGGAAATCAAA (SEQ ID NO: 174)
15	CAGATCCAGTTGGTGCAGTCTGG ACCTGAGCTGAAGAAGCCTGGAG AGACAGTCAAGATCTCCTGCAAG GGTTCTGGGTATACCTTCAGAAA CTTTGGAATGAATTGGGTGAAGC AGGCTCCAGGAATGGGTTTAAAG TGGATGGTGTGGATAGACACCAA CACTGGAGAGCCAACATATGCTG AAGAGTTCAAGGGACGGTTTGCC TTCTCTTTGGAAACCTCTGCCAGC ACTGCCTATTTGCAGATCAACAA CCTCAAAAATGAGGACACGGCTA CATATTTCTGTGCAAGATCGAGA GGTAACTACTTTGCTATGGAGTAT TGGGGGCAAGGAACCTCAGTCAC CGTCTCCTCA (SEQ ID NO: 156)	GACATCAAGATGACCCAGTCTCC ATCTTCCATGTATGCATCTCTAGG AGAGAGAGTCACTGTCACTTGCA AGGCGAGTCAGGACATTAATCGC TATTTAAGCTGGTTCCAGCAGAA ACCAGGGAAATCTCCTAAGACCC TGATCTATCGTGCAAACAGATTG GTAGATGGGGTCCCATCAAGGTT CAGTGGCAGTGGATCTGGGCAAG ATTATTCTCTCACCATCAGCAGCC TGGAGTATGAAGATATGGGATTT TATTATTGTCTACAGTATGATGAG TTTCCATTCACGTTCGGCTCGGGG ACAAAGTTGGAAATAAAA (SEQ ID NO: 175)

【0158】 在一些實施例中，本文提供編碼本文所揭示之SIRP抗體中之任一者的核酸。在一些實施例中，本文提供包含表12之核酸序列中之任何一或多者的核酸。在一些實施例中，本文所揭示之SIRP抗體的重鏈及輕鏈可變域由包含表12之核酸序列中之任何一或多者的核酸編碼。

【0159】 在一些實施例中，本揭示案之SIRP抗體的重鏈可變域由SEQ ID NO: 142之核酸序列或與其具有至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性之核酸序列編碼；及/或該抗體的輕鏈可變域由SEQ ID NO: 161之核酸序列或與其具有至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性之核酸序列編

碼。在一些實施例中，抗體之重鏈可變域由SEQ ID NO: 142之核酸序列或與其具有至少97%序列一致性之核酸序列編碼；及/或其中抗體之輕鏈可變域由SEQ ID NO: 161之核酸序列或與其具有至少97%序列一致性之核酸序列編碼。在一些實施例中，抗體之重鏈可變域由SEQ ID NO: 142之核酸序列編碼，且抗體之輕鏈可變域由SEQ ID NO: 161之核酸序列編碼。

【0160】在一些實施例中，本揭示案之SIRP抗體的重鏈可變域由SEQ ID NO: 144之核酸序列或與其具有至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性之核酸序列編碼；及/或該抗體的輕鏈可變域由SEQ ID NO: 163之核酸序列或與其具有至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性之核酸序列編碼。在一些實施例中，抗體之重鏈可變域由SEQ ID NO: 144之核酸序列或與其具有至少97%序列一致性之核酸序列編碼；及/或其中抗體之輕鏈可變域由SEQ ID NO: 163之核酸序列或與其具有至少97%序列一致性之核酸序列編碼。在一些實施例中，抗體之重鏈可變域由SEQ ID NO: 144之核酸序列編碼，且抗體之輕鏈可變域由SEQ ID NO: 163之核酸序列編碼。

【0161】在一些實施例中，本揭示案之SIRP抗體的重鏈可變域由SEQ ID NO: 145之核酸序列或與其具有至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性之核酸序列編碼；及/或該抗體

的輕鏈可變域由SEQ ID NO: 164之核酸序列或與其具有至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性之核酸序列編碼。在一些實施例中，抗體之重鏈可變域由SEQ ID NO: 145之核酸序列或與其具有至少97%序列一致性之核酸序列編碼；及/或其中抗體之輕鏈可變域由SEQ ID NO: 164之核酸序列或與其具有至少97%序列一致性之核酸序列編碼。在一些實施例中，抗體之重鏈可變域由SEQ ID NO: 145之核酸序列編碼，且抗體之輕鏈可變域由SEQ ID NO: 164之核酸序列編碼。

【0162】在一些實施例中，本揭示案之SIRP抗體的重鏈可變域由SEQ ID NO: 148之核酸序列或與其具有至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性之核酸序列編碼；及/或該抗體的輕鏈可變域由SEQ ID NO: 167之核酸序列或與其具有至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性之核酸序列編碼。在一些實施例中，抗體之重鏈可變域由SEQ ID NO: 148之核酸序列或與其具有至少97%序列一致性之核酸序列編碼；及/或其中抗體之輕鏈可變域由SEQ ID NO: 167之核酸序列或與其具有至少97%序列一致性之核酸序列編碼。在一些實施例中，抗體之重鏈可變域由SEQ ID NO: 148之核酸序列編碼，且抗體之輕鏈可變域由SEQ ID NO: 167之核酸序列編碼。

【0163】在一些實施例中，本揭示案之SIRP抗體的重鏈可變域由

SEQ ID NO: 149之核酸序列或與其具有至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性之核酸序列編碼；及/或該抗體的輕鏈可變域由SEQ ID NO: 168之核酸序列或與其具有至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性之核酸序列編碼。在一些實施例中，抗體之重鏈可變域由SEQ ID NO: 149之核酸序列或與其具有至少97%序列一致性之核酸序列編碼；及/或其中抗體之輕鏈可變域由SEQ ID NO: 168之核酸序列或與其具有至少97%序列一致性之核酸序列編碼。在一些實施例中，抗體之重鏈可變域由SEQ ID NO: 149之核酸序列編碼，且抗體之輕鏈可變域由SEQ ID NO: 168之核酸序列編碼。

【0164】在一些實施例中，本揭示案之SIRP抗體的重鏈可變域由SEQ ID NO: 150之核酸序列或與其具有至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性之核酸序列編碼；及/或該抗體的輕鏈可變域由SEQ ID NO: 169之核酸序列或與其具有至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性之核酸序列編碼。在一些實施例中，抗體之重鏈可變域由SEQ ID NO: 150之核酸序列或與其具有至少97%序列一致性之核酸序列編碼；及/或其中抗體之輕鏈可變域由SEQ ID NO: 169之核酸序列或與其具有至少97%序列一致性之核酸序列編碼。在一些實施例中，抗體之重鏈可變域由SEQ ID NO: 150之

核酸序列編碼，且抗體之輕鏈可變域由SEQ ID NO: 169之核酸序列編碼。

【0165】在一些實施例中，本揭示案之SIRP抗體的重鏈可變域由SEQ ID NO: 151之核酸序列或與其具有至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性之核酸序列編碼；及/或該抗體的輕鏈可變域由SEQ ID NO: 170之核酸序列或與其具有至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性之核酸序列編碼。在一些實施例中，抗體之重鏈可變域由SEQ ID NO: 151之核酸序列或與其具有至少97%序列一致性之核酸序列編碼；及/或其中抗體之輕鏈可變域由SEQ ID NO: 170之核酸序列或與其具有至少97%序列一致性之核酸序列編碼。在一些實施例中，抗體之重鏈可變域由SEQ ID NO: 151之核酸序列編碼，且抗體之輕鏈可變域由SEQ ID NO: 170之核酸序列編碼。

【0166】在一些實施例中，本揭示案之SIRP抗體的重鏈可變域由SEQ ID NO: 152之核酸序列或與其具有至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性之核酸序列編碼；及/或該抗體的輕鏈可變域由SEQ ID NO: 171之核酸序列或與其具有至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性之核酸序列編碼。在一些實施例中，抗體之重鏈可變域由SEQ ID NO: 152之核酸序列

或與其具有至少97%序列一致性之核酸序列編碼；及/或其中抗體之輕鏈可變域由SEQ ID NO: 171之核酸序列或與其具有至少97%序列一致性之核酸序列編碼。在一些實施例中，抗體之重鏈可變域由SEQ ID NO: 152之核酸序列編碼，且抗體之輕鏈可變域由SEQ ID NO: 171之核酸序列編碼。

【0167】在一些實施例中，本揭示案之SIRP抗體的重鏈可變域由SEQ ID NO: 153之核酸序列或與其具有至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性之核酸序列編碼；及/或該抗體的輕鏈可變域由SEQ ID NO: 172之核酸序列或與其具有至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性之核酸序列編碼。在一些實施例中，抗體之重鏈可變域由SEQ ID NO: 153之核酸序列或與其具有至少97%序列一致性之核酸序列編碼；及/或其中抗體之輕鏈可變域由SEQ ID NO: 172之核酸序列或與其具有至少97%序列一致性之核酸序列編碼。在一些實施例中，抗體之重鏈可變域由SEQ ID NO: 153之核酸序列編碼，且抗體之輕鏈可變域由SEQ ID NO: 172之核酸序列編碼。

【0168】在一些實施例中，本揭示案之SIRP抗體的重鏈可變域由SEQ ID NO: 154之核酸序列或與其具有至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性之核酸序列編碼；及/或該抗體的輕鏈可變域由SEQ ID NO: 173之核酸序列或與其具有至少80%、81%、

82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性之核酸序列編碼。在一些實施例中，抗體之重鏈可變域由SEQ ID NO: 154之核酸序列或與其具有至少97%序列一致性之核酸序列編碼；及/或其中抗體之輕鏈可變域由SEQ ID NO: 173之核酸序列或與其具有至少97%序列一致性之核酸序列編碼。在一些實施例中，抗體之重鏈可變域由SEQ ID NO: 154之核酸序列編碼，且抗體之輕鏈可變域由SEQ ID NO: 173之核酸序列編碼。

【0169】 在一些實施例中，本揭示案之SIRP抗體的重鏈可變域由SEQ ID NO: 155之核酸序列或與其具有至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性之核酸序列編碼；及/或該抗體的輕鏈可變域由SEQ ID NO: 174之核酸序列或與其具有至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性之核酸序列編碼。在一些實施例中，抗體之重鏈可變域由SEQ ID NO: 155之核酸序列或與其具有至少97%序列一致性之核酸序列編碼；及/或其中抗體之輕鏈可變域由SEQ ID NO: 174之核酸序列或與其具有至少97%序列一致性之核酸序列編碼。在一些實施例中，抗體之重鏈可變域由SEQ ID NO: 155之核酸序列編碼，且抗體之輕鏈可變域由SEQ ID NO: 174之核酸序列編碼。

【0170】 在一些實施例中，本揭示案之SIRP抗體的重鏈可變域由SEQ ID NO: 156之核酸序列或與其具有至少80%、81%、82%、83%、

84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性之核酸序列編碼；及/或該抗體的輕鏈可變域由SEQ ID NO: 175之核酸序列或與其具有至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性之核酸序列編碼。在一些實施例中，抗體之重鏈可變域由SEQ ID NO: 156之核酸序列或與其具有至少97%序列一致性之核酸序列編碼；及/或其中抗體之輕鏈可變域由SEQ ID NO: 175之核酸序列或與其具有至少97%序列一致性之核酸序列編碼。在一些實施例中，抗體之重鏈可變域由SEQ ID NO: 156之核酸序列編碼，且抗體之輕鏈可變域由SEQ ID NO: 175之核酸序列編碼。

【0171】 本揭示案亦提供包含本揭示案之任何核酸之載體。在一些實施例中，載體之核酸包含選自表12之核酸序列中之任何一或多者。在一些實施例中，載體為表現載體或表現構築體。在一些實施例中，載體為哺乳動物載體。在一些實施例中，該載體為病毒載體。

【0172】 在一些實施例中，本文所提供之SIRP抗體係藉由在引起SIRP抗體表現之適合條件下培養細胞來產生，其中該細胞包含載體。

【0173】

II. SIRP抗體之用途

A. SIRP抗體介導之細胞耗竭

本文提供誘導細胞耗竭之方法，該方法包含使細胞與本揭示案之含有Fc之SIRP抗體中的任一者接觸。該方法可在活體外或活體內進行。在一些實施例中，細胞耗竭涉及ADCC。在一些實施例中，細胞耗竭涉及

ADCP。在一些實施例中，細胞耗竭涉及ADCC及ADCP兩者。

【0174】 在一些實施例中，細胞為表現SIRPγ之細胞。在一些實施例中，細胞包含第一表現SIRPγ之細胞群體及第二表現SIRPα及/或SIRPβ1之細胞群體。在一些實施例中，細胞包含第一表現SIRPγ之細胞群體、第二表現SIRPα之細胞群體及第三表現SIRPβ1之細胞群體。

【0175】 在一些實施例中，表現SIRPγ之細胞包含淋巴細胞。在一些實施例中，淋巴細胞包含B細胞、T細胞或自然殺手(NK)細胞。在一些實施例中，表現SIRPγ之細胞為T細胞。在一些實施例中，T細胞為細胞毒性T細胞、輔助T細胞、記憶T細胞、調節T細胞、自然殺手T細胞、黏膜相關恆定T細胞或γδT細胞。在一些實施例中，表現SIRPγ之細胞為NK細胞。在一些實施例中，表現SIRPγ之細胞為活化T細胞或活化NK細胞。在一些實施例中，表現SIRPγ之細胞為纖維母細胞。在一些實施例中，表現SIRPγ之細胞不為骨髓細胞。用於鑑別T細胞、NK細胞及B細胞以及特定T細胞群體之標記物將為一般熟習此項技術者所知。例如，細胞毒性T細胞表現CD8、輔助T細胞表現CD4，調節T細胞表現CD4以及額外標記物(諸如，CTLA-4、CCR4或CXCR4)，且記憶T細胞表現CD8以及CD95。B細胞表現IgM及CD19，且活化B細胞表現CD19、CD25及CD30。NK細胞可基於高CD56表現而經鑑別。

【0176】 在一些實施例中，表現SIRPα之細胞為骨髓細胞。骨髓或骨髓性細胞為由粒細胞或單核球之祖細胞產生之血細胞。在一些實施例中，表現SIRPα之細胞為單核球、巨噬細胞、樹突狀細胞、肥大細胞、嗜酸性球、嗜鹼性球或嗜中性球。在一些實施例中，表現SIRPα之細胞為骨髓祖細胞。

【0177】 在一些實施例中，表現SIRPβ1之細胞為骨髓祖細胞。在一些實施例中，表現SIRPβ1之細胞為粒細胞，例如嗜酸性球或嗜中性球。在一些實施例中，表現SIRPβ1之細胞為單核球。在一些實施例中，單核球係經典型、中間型、非經典型或其組合。在一些實施例中，表現SIRPβ1之細胞為巨噬細胞。在一些實施例中，表現SIRPβ1之細胞為庫弗細胞(Kupffer cell)或霍夫包爾氏細胞(Hofbauer cell)。在一些實施例中，表現SIRPβ1之細胞為樹突狀細胞。在一些實施例中，表現SIRPβ1之細胞為肺泡細胞。

【0178】 在一些實施例中，耗竭之細胞包含淋巴細胞。在一些實施例中，例如其中抗體對SIRPγ及SIRPα及/或SIRPβ1具有特異性的彼等實施例中，耗竭之細胞包含淋巴細胞及至少一種其他細胞類型。在一些實施例中，耗竭之細胞包含淋巴細胞及骨髓細胞。在一些實施例中，耗竭之細胞包含淋巴細胞及粒細胞、單核球及/或樹突狀細胞。在一些實施例中，細胞耗竭為抗體劑量依賴型的。誘導細胞耗竭之本揭示案之例示性抗體包括抗體23、25及28至31，參考表11。

【0179】 本文亦提供耗竭個體中之細胞群體之方法，其包含向個體投與本揭示案之含Fc之SIRP抗體中的任一者。展現此類效應之本揭示案之例示性抗體包括抗體23及28至31，參考表11。在一些實施例中，細胞耗竭涉及ADCC。在一些實施例中，細胞耗竭涉及ADCP。在一些實施例中，細胞耗竭涉及ADCP及ADCC。在一些實施例中，細胞包含表現SIRPγ之細胞。在一些實施例中，表現SIRPγ之細胞包含淋巴細胞。在一些實施例中，淋巴細胞包含B細胞、T細胞或NK細胞。在一些實施例中，細胞進一步包含表現SIRPα之細胞。在一些實施例中，表現SIRPα之細胞

為骨髓細胞。在一些實施例中，表現SIRPα之骨髓細胞為單核球、巨噬細胞、樹突狀細胞、肥大細胞、嗜酸性球、嗜鹼性球或嗜中性球。在一些實施例中，表現SIRPα之細胞為骨髓祖細胞。在一些實施例中，細胞不為表現SIRPα之細胞例如淋巴細胞，但經本揭示案之SIRP抗體耗竭。在一些實施例中，細胞包含表現SIRPβ1之細胞。在一些實施例中，表現SIRPβ1之細胞包含骨髓細胞。在一些實施例中，表現SIRPβ1之細胞包含粒細胞、單核球、巨噬細胞或樹突狀細胞。在一些實施例中，粒細胞為嗜酸性球、嗜鹼性球或嗜中性球。在一些實施例中，表現SIRPβ1之細胞包含巨噬細胞。在一些實施例中，表現SIRPβ1之細胞包含庫弗細胞或霍夫包爾氏細胞。在一些實施例中，細胞為組織常駐細胞。在一些實施例中，細胞為循環細胞。在一些實施例中，細胞耗竭為抗體劑量依賴型的。

【0180】 在一些實施例中，方法活體外產生ADCC，且SIRP抗體使ADCC增加至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或至少99%。展現此類效應之本揭示案之例示性抗體包括抗體23、28及31至32，參考表11。

【0181】 在一些實施例中，方法活體外產生ADCP，且SIRP抗體使ADCP增加至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或至少99%。展現此類效應之本揭示案之例示性抗體包括抗體23、25及28至31，參考表11。

【0182】 在一些實施例中，方法活體外產生ADCC及/或ADCP，且SIRP抗體使ADCC及/或ADCP增加至少20%、至少25%、至少30%、至少

35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或至少99%。展現此類效應之本揭示案之例示性抗體包括抗體23、25及28至32，參考表11。

【0183】在一些實施例中，本揭示案之SIRP抗體活體外誘導表現SIRPγ之淋巴細胞之ADCC。在一些實施例中，ADCC增加至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或至少99%。

【0184】在一些實施例中，本揭示案之SIRP抗體活體外誘導表現SIRPγ之淋巴細胞之ADCP。在一些實施例中，ADCP增加至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或至少99%。

【0185】在一些實施例中，本揭示案之SIRP抗體活體外誘導表現SIRPγ之淋巴細胞之ADCC及ADCP。在一些實施例中，ADCC及/或ADCP增加至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或至少99%。

【0186】在一些實施例中，本揭示案之SIRP抗體活體外誘導表現SIRPγ之T細胞之ADCC。在一些實施例中，ADCC增加至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少

85%、至少90%、至少95%或至少99%。

【0187】在一些實施例中，本揭示案之SIRP抗體活體外誘導表現SIRPγ之T細胞之ADCP。在一些實施例中，ADCP增加至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或至少99%。

【0188】在一些實施例中，本揭示案之SIRP抗體活體外誘導表現SIRPγ之T細胞之ADCC及/或ADCP。在一些實施例中，ADCC及/或ADCP增加至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或至少99%。

【0189】在一些實施例中，本揭示案之SIRP抗體活體外誘導表現SIRPγ之NK細胞之ADCC。在一些實施例中，ADCC增加至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或至少99%。

【0190】在一些實施例中，本揭示案之SIRP抗體活體外誘導表現SIRPγ之NK細胞之ADCP。在一些實施例中，ADCP增加至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或至少99%。

【0191】在一些實施例中，本揭示案之SIRP抗體活體外誘導表現SIRPγ之NK細胞之ADCC及/或ADCP。在一些實施例中，ADCC及ADCP

增加至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或至少99%。

【0192】 在一些實施例中，SIRP抗體結合SIRPα且亦活體外誘導表現SIRPα之細胞之ADCC。在一些實施例中，ADCC增加至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或至少99%。

【0193】 在一些實施例中，本揭示案之SIRP抗體亦對SIRPα具有特異性且亦活體外誘導表現SIRPα之骨髓細胞之ADCC。展現此類效應之本揭示案之例示性抗體包括抗體23、28及31至32，參考表11。在一些實施例中，ADCC增加至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或至少99%。

【0194】 在一些實施例中，本揭示案之SIRP抗體亦對SIRPα具有特異性且亦活體外誘導表現SIRPα之骨髓細胞之ADCP。展現此類效應之本揭示案之例示性抗體包括抗體23、25及28至31，參考表11。在一些實施例中，ADCP增加至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或至少99%。

【0195】 在一些實施例中，本揭示案之SIRP抗體亦對SIRPα具有特

異性且亦活體外誘導表現SIRPα之骨髓細胞之ADCP及ADCC。展現此類效應之本揭示案之例示性抗體包括抗體23、25及28至32，參考表11。在一些實施例中，ADCC及/或ADCP增加至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或至少99%。

【0196】 在一些實施例中，本揭示案之SIRP抗體亦對SIRPα具有特異性且亦活體外誘導表現SIRPα之單核球之ADCC。展現此類效應之本揭示案之例示性抗體包括抗體23、28、31至32，參考表11。在一些實施例中，ADCC增加至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或至少99%。

【0197】 在一些實施例中，本揭示案之SIRP抗體亦對SIRPα具有特異性且亦活體外誘導表現SIRPα之單核球之ADCP。展現此類效應之本揭示案之例示性抗體包括抗體23、25及28至31，參考表11。在一些實施例中，ADCP增加至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或至少99%。

【0198】 在一些實施例中，本揭示案之SIRP抗體亦對SIRPα具有特異性且亦活體外誘導表現SIRPα之單核球之ADCC及ADCP。展現此類效應之本揭示案之例示性抗體包括抗體23、25及28至32，參考表11。在一些實施例中，ADCC及/或ADCP增加至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少

65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或至少99%。

【0199】在一些實施例中，本揭示案之SIRP抗體亦對SIRPα具有特異性且亦活體外誘導表現SIRPα之骨髓祖細胞之ADCC。在一些實施例中，ADCC增加至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或至少99%。

【0200】在一些實施例中，本揭示案之SIRP抗體亦對SIRPα具有特異性且亦活體外誘導表現SIRPα之骨髓祖細胞之ADCP。在一些實施例中，ADCP增加至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或至少99%。

【0201】在一些實施例中，本揭示案之SIRP抗體亦對SIRPα具有特異性且亦活體外誘導表現SIRPα之骨髓祖細胞之ADCC及ADCP。在一些實施例中，ADCC及/或ADCP增加至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或至少99%。

【0202】在一些實施例中，本揭示案之SIRP抗體亦對SIRPα具有特異性且亦活體外誘導表現SIRPα之巨噬細胞之ADCC。在一些實施例中，ADCC增加至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或至少99%。

【0203】 在一些實施例中，本揭示案之SIRP抗體活體外誘導表現SIRPα之巨噬細胞之ADCP。在一些實施例中，ADCP增加至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或至少99%。

【0204】 在一些實施例中，本揭示案之SIRP抗體亦對SIRPα具有特異性且亦活體外誘導表現SIRPα之巨噬細胞之ADCC及ADCP。在一些實施例中，ADCC及/或ADCP增加至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或至少99%。

【0205】 在一些實施例中，本揭示案之SIRP抗體亦對SIRPα具有特異性且亦活體外誘導表現SIRPα之樹突狀細胞之ADCC。在一些實施例中，ADCC增加至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或至少99%。

【0206】 在一些實施例中，本揭示案之SIRP抗體亦對SIRPα具有特異性且亦活體外誘導表現SIRPα之樹突狀細胞之ADCP。在一些實施例中，ADCP增加至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或至少99%。

【0207】 在一些實施例中，本揭示案之SIRP抗體亦對SIRPα具有特異性且亦活體外誘導表現SIRPα之樹突狀細胞之ADCC及ADCP。在一些

實施例中，ADCC及/或ADCP增加至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或至少99%。

【0208】 在一些實施例中，本揭示案之SIRP抗體亦對SIRPα具有特異性且亦活體外誘導表現SIRPα之嗜鹼性球之ADCC。在一些實施例中，ADCC增加至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或至少99%。

【0209】 在一些實施例中，本揭示案之SIRP抗體亦對SIRPα具有特異性且亦活體外誘導表現SIRPα之嗜鹼性球之ADCP。在一些實施例中，ADCP增加至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或至少99%。

【0210】 在一些實施例中，本揭示案之SIRP抗體亦對SIRPα具有特異性且亦活體外誘導表現SIRPα之嗜鹼性球之ADCC及ADCP。在一些實施例中，ADCC及/或ADCP增加至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或至少99%。

【0211】 在一些實施例中，本揭示案之SIRP抗體亦對SIRPα具有特異性且亦活體外誘導表現SIRPα之嗜中性球之ADCC。在一些實施例中，ADCC增加至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少

45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或至少99%。

【0212】在一些實施例中，本揭示案之SIRP抗體亦對SIRPα具有特異性且亦活體外誘導表現SIRPα之嗜中性球之ADCP。在一些實施例中，ADCP增加至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或至少99%。

【0213】在一些實施例中，本揭示案之SIRP抗體亦對SIRPα具有特異性且亦活體外誘導表現SIRPα之嗜中性球之ADCC及ADCP。在一些實施例中，ADCC及/或ADCP增加至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或至少99%。

【0214】在一些實施例中，本揭示案之SIRP抗體亦對SIRPα具有特異性且亦活體外誘導表現SIRPα之嗜酸性球之ADCC。在一些實施例中，ADCC增加至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或至少99%。

【0215】在一些實施例中，本揭示案之SIRP抗體亦對SIRPα具有特異性且亦活體外誘導表現SIRPα之嗜酸性球之ADCP。在一些實施例中，ADCP增加至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或至少99%。

【0216】在一些實施例中，本揭示案之SIRP抗體亦對SIRPα具有特異性且亦活體外誘導表現SIRPα之嗜酸性球之ADCP及ADCC。在一些實施例中，ADCC及/或ADCP增加至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或至少99%。

【0217】在一些實施例中，本揭示案之SIRP抗體亦對SIRPα具有特異性且亦活體外誘導表現SIRPα之肥大細胞之ADCC。在一些實施例中，ADCC增加至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或至少99%。

【0218】在一些實施例中，本揭示案之SIRP抗體亦對SIRPα具有特異性且亦活體外誘導表現SIRPα之肥大細胞之ADCP。在一些實施例中，ADCP增加至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或至少99%。

【0219】在一些實施例中，本揭示案之SIRP抗體亦對SIRPα具有特異性且亦活體外誘導表現SIRPα之肥大細胞之ADCC及ADCP。在一些實施例中，ADCC及/或ADCP增加至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或至少99%。

【0220】在一些實施例中，本揭示案之SIRP抗體亦對SIRPβ1具有

特異性且亦活體外誘導表現SIRPβ1之細胞之ADCC及/或ADCP。在一些實施例中，ADCC及/或ADCP增加至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或至少99%。

【0221】在一些實施例中，本揭示案之SIRP抗體亦對SIRPβ1具有特異性且亦活體外誘導表現SIRPβ1之骨髓細胞之ADCC及/或ADCP。在一些實施例中，ADCC及/或ADCP增加至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或至少99%。

【0222】在一些實施例中，本揭示案之SIRP抗體亦對SIRPβ1具有特異性且亦活體外誘導表現SIRPβ1之粒細胞之ADCC及/或ADCP。在一些實施例中，ADCC及/或ADCP增加至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或至少99%。在一些實施例中，粒細胞為嗜酸性球、嗜中性球或其組合。

【0223】在一些實施例中，本揭示案之SIRP抗體亦對SIRPβ1具有特異性且亦活體外誘導表現SIRPβ1之單核球之ADCC及/或ADCP。在一些實施例中，ADCC及/或ADCP增加至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或至少99%。在一些實施例中，單核球係經典型、中間型、非經典型或其

組合。

【0224】在一些實施例中，本揭示案之SIRP抗體亦對SIRPβ1具有特異性且亦活體外誘導表現SIRPβ1之樹突狀細胞之ADCC及/或ADCP。在一些實施例中，ADCC及/或ADCP增加至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或至少99%。

【0225】在一些實施例中，本揭示案之SIRP抗體亦對SIRPβ1具有特異性且亦活體外誘導表現SIRPβ1之巨噬細胞之ADCC及/或ADCP。在一些實施例中，ADCC及/或ADCP增加至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或至少99%。

【0226】在一些實施例中，本揭示案之SIRP抗體誘導抗體介導之細胞耗竭，其中細胞不表現SIRPα或僅在某些生理條件下(諸如在活化(例如活化淋巴細胞)時)表現SIRPα。在一些實施例中，本揭示案之SIRP抗體誘導抗體介導之細胞耗竭，其中細胞不表現SIRPβ1或僅在某些生理條件下表現SIRPβ1。在一些實施例中，本揭示案之SIRP抗體活體外誘導淋巴細胞之ADCC。在一些實施例中，本揭示案之SIRP抗體活體外誘導淋巴細胞之ADCP。在一些實施例中，本揭示案之SIRP抗體活體外誘導淋巴細胞之ADCC及ADCP。在一些實施例中，ADCC及/或ADCP增加至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少

85%、至少90%、至少95%或至少99%。

【0227】 在一些實施例中，方法活體內產生ADCC，且SIRP抗體使ADCC增加至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或至少99%。

【0228】 在一些實施例中，方法活體內產生ADCP，且SIRP抗體使ADCP增加至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或至少99%。

【0229】 在一些實施例中，方法活體內產生ADCC及/或ADCP，且SIRP抗體使ADCC及/或ADCP增加至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或至少99%。

【0230】 在一些實施例中，方法活體內產生細胞耗竭，且SIRP抗體使ADCC及ADCP增加至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或至少99%。展現此類效應之本揭示案之例示性抗體包括抗體23及28至31，參考表11。

【0231】 在一些實施例中，本揭示案之SIRP抗體活體內誘導表現SIRPγ之細胞之細胞耗竭(例如ADCC及/或ADCP)。在一些實施例中，細胞耗竭增加至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少

45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或至少99%。

【0232】在一些實施例中，本揭示案之SIRP抗體誘導活體外表現SIRPγ之淋巴細胞之細胞耗竭(例如ADCC及/或ADCP)。在一些實施例中，細胞耗竭增加至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或至少99%。

【0233】在一些實施例中，本揭示案之SIRP抗體活體內誘導表現SIRPγ之T細胞之細胞耗竭(例如ADCC及/或ADCP)。在一些實施例中，細胞耗竭增加至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或至少99%。

【0234】在一些實施例中，本揭示案之SIRP抗體活體內誘導表現SIRPγ之NK細胞之細胞耗竭(例如ADCC及/或ADCP)。在一些實施例中，細胞耗竭增加至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或至少99%。

【0235】在一些實施例中，本揭示案之SIRP抗體亦對SIRPα具有特異性且亦活體內誘導表現SIRPα之骨髓細胞之細胞耗竭(例如ADCC及/或ADCP)。展現此類效應之本揭示案之例示性抗體包括抗體23及28至31，參考表11。在一些實施例中，細胞耗竭增加至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少

60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或至少99%。

【0236】在一些實施例中，本揭示案之SIRP抗體亦對SIRPα具有特異性且亦活體內誘導表現SIRPα之單核球之細胞耗竭(例如ADCC及/或ADCP)。展現此類效應之本揭示案之例示性抗體包括抗體23及28至31，參考表11。在一些實施例中，細胞耗竭增加至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或至少99%。

【0237】在一些實施例中，本揭示案之SIRP抗體亦對SIRPα具有特異性且亦活體內誘導表現SIRPα之嗜中性球之細胞耗竭(例如ADCC及/或ADCP)。展現此類效應之本揭示案之例示性抗體包括抗體23及28至31，參考表11。在一些實施例中，細胞耗竭增加至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或至少99%。

【0238】在一些實施例中，本揭示案之SIRP抗體亦對SIRPα具有特異性且亦活體內誘導表現SIRPα之嗜酸性球之細胞耗竭(例如ADCC及/或ADCP)。展現此類效應之本揭示案之例示性抗體包括抗體23及28至31，參考表11。在一些實施例中，細胞耗竭增加至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或至少99%。

【0239】 在一些實施例中，本揭示案之SIRP抗體亦對SIRPα具有特異性且亦活體內誘導表現SIRPα之嗜鹼性球之細胞耗竭(例如ADCC及/或ADCP)。展現此類效應之本揭示案之例示性抗體包括抗體23及28至31，參考表11。在一些實施例中，細胞耗竭增加至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或至少99%。

【0240】 在一些實施例中，本揭示案之SIRP抗體亦對SIRPα具有特異性且亦誘導抗體介導之細胞耗竭，其中細胞不表現SIRPα或僅在某些生理條件下(例如在活化(例如淋巴細胞)時)表現SIRPα。因此，在一些實施例中，本揭示案之SIRP抗體活體內誘導淋巴細胞之細胞耗竭(例如ADCC及/或ADCP)。展現此類效應之本揭示案之例示性抗體包括抗體23及28至31，參考表11。在一些實施例中，細胞耗竭增加至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或至少99%。

【0241】 在一些實施例中，本揭示案之SIRP抗體亦對SIRPα具有特異性且亦活體內誘導表現SIRPα之骨髓祖細胞之細胞耗竭(例如ADCC及/或ADCP)。在一些實施例中，細胞耗竭增加至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或至少99%。

【0242】 在一些實施例中，本揭示案之SIRP抗體亦對SIRPα具有特

異性且亦活體內誘導表現SIRPα之巨噬細胞之細胞耗竭(例如ADCC及/或ADCP)。在一些實施例中，細胞耗竭增加至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或至少99%。

【0243】 在一些實施例中，本揭示案之SIRP抗體亦對SIRPα具有特異性且亦活體內誘導表現SIRPα之樹突狀細胞之細胞耗竭(例如ADCC及/或ADCP)。在一些實施例中，細胞耗竭增加至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或至少99%。

【0244】 在一些實施例中，本揭示案之SIRP抗體亦對SIRPα具有特異性且亦活體內誘導表現SIRPα之肥大細胞之細胞耗竭(例如ADCC及/或ADCP)。在一些實施例中，細胞耗竭增加至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或至少99%。

【0245】 在一些實施例中，本揭示案之SIRP抗體亦對SIRPβ1具有特異性且亦活體內誘導表現SIRPβ1之細胞之細胞耗竭(例如ADCC及/或ADCP)。在一些實施例中，細胞耗竭增加至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或至少99%。

【0246】在一些實施例中，本揭示案之SIRP抗體亦對SIRPβ1具有特異性且亦活體內誘導表現SIRPβ1之骨髓細胞之細胞耗竭(例如ADCC及/或ADCP)。在一些實施例中，細胞耗竭增加至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或至少99%。

【0247】在一些實施例中，本揭示案之SIRP抗體亦對SIRPβ1具有特異性且亦活體內誘導表現SIRPβ1之粒細胞之細胞耗竭(例如ADCC及/或ADCP)。在一些實施例中，細胞耗竭增加至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或至少99%。在一些實施例中，粒細胞包含嗜酸性球、嗜中性球或其組合。

【0248】在一些實施例中，本揭示案之SIRP抗體亦對SIRPβ1具有特異性且亦活體內誘導表現SIRPβ1之單核球之細胞耗竭(例如ADCC及/或ADCP)。在一些實施例中，細胞耗竭增加至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或至少99%。

【0249】在一些實施例中，本揭示案之SIRP抗體亦對SIRPβ1具有特異性且亦活體內誘導表現SIRPβ1之巨噬細胞之細胞耗竭(例如ADCC及/或ADCP)。在一些實施例中，細胞耗竭增加至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少

60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或至少99%。

【0250】 在一些實施例中，本揭示案之SIRP抗體亦對SIRPβ1具有特異性且亦活體內誘導表現SIRPβ1之樹突狀細胞之細胞耗竭(例如ADCC及/或ADCP)。在一些實施例中，細胞耗竭增加至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或至少99%。

【0251】

B. 治療性SIRP抗體

如以上章節IA中所論述，本文提供識別且結合SIRPγ以及結合SIRPα及/或SIRPβ1之抗體。本文所揭示之抗體可用於個體中之療法。

【0252】 因此，本文提供治療有需要個體之疾病或病況之方法，該方法包含向該個體投與治療有效量之本揭示案之SIRP抗體或其醫藥組合物。在一些實施例中，個體為哺乳動物個體。在一些實施例中，哺乳動物個體為人類個體。在一些實施例中，哺乳動物個體為非人類靈長類動物，例如食蟹獼猴。

【0253】

i. 治療疾病/病況

在一些實施例中，本文所提供之SIRP抗體適用於耗竭個體中之細胞群體，用於治療個體中之疾病或病況。在一些實施例中，本文所提供之治療性SIRP抗體適用於治療涉及某些細胞，例如表現SIRPγ之細胞(例如淋巴細胞)以及視情況作為一部分病理之表現SIRPα及/或SIRPβ1之細胞(例

如骨髓細胞)的過度活化或過度增殖的疾病或病狀。

【0254】 在一些實施例中，抗體或醫藥組合物之治療有效量足以例如藉由ADCC及/或ADCP耗竭個體中之細胞群體。在一些實施例中，細胞過度活化或過度增殖。在一些實施例中，細胞為表現SIRPγ之細胞。在一些實施例中，表現SIRPγ之細胞為淋巴細胞。在一些實施例中，表現SIRPγ之淋巴細胞選自由B細胞、T細胞及NK細胞組成之群。在一些實施例中，細胞為組織常駐細胞。在其他實施例中，細胞為循環細胞。在一些實施例中，細胞耗竭為抗體劑量依賴型的。

【0255】 在一些實施例中，治療有效量之抗體或醫藥組合物足以耗竭個體中之表現SIRPα及/或SIRPβ1之細胞群體。在一些實施例中，細胞過度活化或過度增殖。在一些實施例中，表現SIRPα及/或SIRPβ1之細胞包含骨髓細胞。在一些實施例中，表現SIRPα及/或SIRPβ1之細胞包含單核球、巨噬細胞、樹突狀細胞、肥大細胞、嗜酸性球、嗜鹼性球或嗜中性球。

【0256】 在一些實施例中，疾病或病況之特徵在於淋巴細胞(包括淋巴母細胞)過度活化及/或過度增殖。在一些實施例中，疾病或病況之特徵在於骨髓細胞(包括骨髓祖細胞)及其他表現SIRPα及/或SIRPβ1之細胞過度活化及/或過度增殖。與過度活化及/或過度增殖相關之例示性疾病包括(但不限於)組織細胞病症、細胞激素釋放症候群(CRS)、肉芽腫疾病、自體免疫性病症及血液科惡性疾病。

【0257】 在一些實施例中，疾病或病症包含與淋巴細胞相關之疾病或病症。在一些實施例中，疾病或病症包含與骨髓細胞相關之疾病或病症。在一些實施例中，疾病或病症包含與淋巴細胞及骨髓細胞兩者相關之

疾病或病症。

【0258】 在一些實施例中，疾病或病症包含與淋巴細胞及骨髓細胞兩者相關之疾病或病症。在一些實施例中，疾病或病況係一種類型之組織細胞增多症，例如噬血細胞性淋巴組織細胞增多症(HLH) (包括原發性及繼發性HLH)、巨噬細胞活化症候群、蘭格漢氏細胞組織細胞增多症(LCH)、未定型細胞組織細胞增多症、埃德海姆-切斯特病(ECD)、混合性LCH/ECD、羅薩伊多爾夫曼病、惡性組織細胞增多症、皮膚非LCH組織細胞增多症、青少年黃色肉芽瘤、病毒相關之HLH、細菌相關之HLH、寄生蟲相關之HLH、真菌相關(真菌誘導)之HLH、與自身免疫性疾病相關之HLH或惡性腫瘤觸發之HLH。

【0259】 在一些實施例中，疾病或病況與非孟德爾繼發性HLH(sHLH)相關。在一些實施例中，此類sHLH為感染相關之HLH，諸如病毒相關之HLH、細菌相關之HLH、寄生蟲相關之HLH或真菌相關之HLH。病毒相關HLH之實例包括(但不限於)EBV相關之HLH、CMV相關之HLH、與其他所定義之疱疹病毒感染相關之HLH、HIV相關之HLH、流感相關之HLH及與其他病毒感染相關之HLH。在例示性實施例中，感染相關之sHLH與冠狀病毒(例如COVID19、SARS (*SARS-CoV*)、MERS)或埃博拉感染相關。細菌相關之HLH之實例包括分支桿菌(mycobacterium)相關之HLH。寄生蟲相關之HLH之實例包括利什曼原蟲(Leishmania)相關或瘧原蟲(Plasmodium)相關之HLH。真菌誘導之HLH之實例包括組織漿菌症(Histoplasmosis)相關之HLH。

【0260】 在其他實施例中，此類sHLH為惡性疾病相關之HLH，諸如惡性疾病觸發之HLH(在惡性疾病下發作之HLH)，且包括血液科惡性疾

病(例如T細胞淋巴母細胞性淋巴瘤/白血病、T細胞非淋巴母細胞性淋巴瘤、B細胞白血病、B細胞淋巴瘤(非霍奇金氏淋巴瘤)、霍奇金氏淋巴瘤、NK細胞淋巴瘤/白血病、骨髓贅瘤、其他血液科惡性疾病)以及實體腫瘤。在其他實施例中，此類sHLH係在化療(與惡性疾病之初始診斷不相關)期間出現之HLH。

【0261】 在其他實施例中，此類sHLH與所定義之風濕性病況(例如巨噬細胞活化症候群HLH或MAS-HLH)相關。此等患者包括(但不限於)與全身型發作幼年特發性關節炎相關之HLH (SoJIA)、與成人史迪爾氏病相關之HLH、與全身性紅斑狼瘡(SLE)相關之HLH、與血管炎相關之HLH、與類風濕性關節炎相關之HLH以及與其他定義之自體免疫性病況相關之HLH及與與未定義之自體免疫性病況相關之HLH。

【0262】 在其他實施例中，此類sHLH為移植相關HLH，諸如與腎臟移植或血液幹細胞移植相關之HLH。

【0263】 在一些實施例中，疾病或病況包含sHLH或細胞激素釋放症候群(CRS)。在一些實施例中，疾病或病況包含CRS。在一些實施例中，sHLH或CRS與醫原性免疫活化相關，例如與用於治療惡性疾病之檢查點抑制劑相關，與T細胞療法，例如與嵌合抗原受體T細胞療法(CAR-T)或T細胞受體T細胞療法(TCR-T)相關，與NK細胞活化雙特異性單株抗體療法相關或與T細胞活化雙特異性單株抗體療法相關。在其他實施例中，此類sHLH或CRS與醫原性免疫抑制相關。在其他實施例中，sHLH或CRS與感染，諸如病毒感染，例如COVID-19相關。

【0264】 在其他實施例中，本文所提供之治療性SIRP抗體適用於治療肉芽腫性疾病或病況，或以多核巨細胞之存在為特徵的疾病。在一些實

施例中，肉芽腫性疾病或病況或巨細胞疾病或病況包含類肉瘤病、發炎性腸道疾病(IBD)、潰瘍性結腸炎、克羅恩氏病、高安氏動脈炎、巨細胞動脈炎、牛皮癬性關節炎、肉芽腫病伴多血管炎(韋格納氏肉芽腫病)、巨細胞心肌炎、慢性肉芽腫病、嗜酸性球性肉芽腫病伴多血管炎(查格-施特勞斯症候群)或慢性鈹疾病(鈹中毒症)。

【0265】 在一些實施例中，疾病或病況包含T細胞介導之病症，其包括(但不限於)再生不良性貧血、細胞介導之實體器官移植排斥反應、HSCT (造血幹細胞移植)後移植物衰竭、淋巴細胞變異型嗜伊紅性白血球過多症、異位性皮膚炎、淋巴細胞性心肌炎、中軸型脊椎關節炎、乳糜瀉或拉斯穆森腦炎。

【0266】 在一些實施例中，疾病或病況包含特徵為粒細胞之異常活性及/或增殖之疾病或病況。在一些實施例中，粒細胞包含嗜酸性球、嗜鹼性球、肥大細胞或嗜中性球。

【0267】 在一些實施例中，疾病或病況包含特徵為嗜酸性球之異常活性及/或增殖之疾病或病況。在一些實施例中，疾病或病況包含嗜酸性細胞增多症候群(包括原發性、繼發性及特發性)、急性嗜酸性球性肺炎、慢性嗜酸性球性肺炎、嗜酸性球性食道炎、嗜酸性球性胃炎、嗜酸性球性胃腸炎、嗜酸性球性腸炎、嗜酸性球性結腸炎、淋巴細胞變異型嗜伊紅性白血球過多症、嗜酸性球性肉芽腫病伴多血管炎(查格-施特勞斯症候群)、嗜酸性球性心肌病/勒夫勒心內膜炎、洛夫勒症候群或間歇性血管性水腫伴嗜酸性球增多/格萊希症候群或淋巴細胞變異型嗜伊紅性白血球過多症。

【0268】 在一些實施例中，疾病或病況包含特徵為肥大細胞之異常

活性及/或增殖之疾病或病況。在一些實施例中，疾病或病況包含皮膚肥大細胞增多症、肥大細胞增多性小腸結腸炎、全身性肥大細胞增多症、肥大細胞活化症候群、遺傳性α胰蛋白酶血症症候群、慢性蕁麻疹或重度過敏性結膜炎。

【0269】 在一些實施例中，疾病或病況包含特徵為嗜中性球之異常活性及/或增殖之疾病或病況。在一些實施例中，疾病或病況包含嗜中性皮膚病、牛皮癬性關節炎、全身性膿皰型牛皮癬、壞疽性膿皮病、斯威特氏症候群、角層下膿皰性皮膚病、嗜中性球汗腺炎、腸相關性皮膚病-關節炎症候群(BADAS)、類風濕性嗜中性皮膚炎或貝賽特氏症。

【0270】 在一些實施例中，疾病或病況包含自體免疫性病症。在一些實施例中，自體免疫性病症涉及藉由出現在次級淋巴組織之生發中心中之抗原呈遞細胞來呈遞自身抗原，其引起自體反應性T細胞及B細胞活化，後者產生介導細胞激素釋放且有時產生IgG-誘導吞噬作用之自體抗體。藉由靶向及耗竭此等抗原呈遞樹突狀細胞及自體反應性淋巴細胞，本文所描述之抗體可藉由中斷自抗原呈遞之此過程來治療此等疾病。

【0271】 在一些實施例中，本文所提供之治療性SIRP抗體適用於治療自體免疫性或發炎性(慢性或急性)病症，諸如急性播散性腦脊髓炎、急性呼吸窘迫症候群、艾迪森氏病、成人史迪爾氏病、僵直性脊椎炎、抗體介導之排斥反應(AMR)、抗腎絲球基底膜疾病(古巴斯捷氏症候群)、災難性抗磷脂症候群、抗磷脂症候群、再生不良性貧血、同種移植排斥反應、異位性皮膚炎、動脈粥樣硬化、自體免疫性溶血性貧血、自體免疫性肝炎、自體免疫性淋巴增生症候群、中軸型脊椎關節炎、貝賽特氏症、大皰性類天疱瘡、卡斯特萊曼病、災難性抗磷脂症候群、乳糜瀉、實體器官移

植之細胞介導之排斥反應、慢性阻塞性肺病(COPD)、闕迪克-西卡氏症候群、慢性發炎性脫髓鞘多發性神經病(CIDP)、慢性嗜中性球白血病、慢性蕁麻疹、冠狀動脈疾病(CAD)/外周動脈疾病(PAD)、COVID-19、皮膚肥大細胞增多症、嗜酸性球性心肌病/勒夫勒心內膜炎、獲得性大皰性表皮鬆解、伊文氏症候群、嗜酸性球性肉芽腫病伴多血管炎(查格-施特勞斯症候群)、費爾蒂氏症候群、廣泛性膿皰型牛皮癬、巨細胞心肌炎、HSCT(造血幹細胞移植)後移植物衰竭、移植物抗宿主疾病、格雷夫斯病、格雷夫斯眼病、肉芽腫病伴多血管炎(韋格納氏肉芽腫病)、格-巴二氏症候群、橋本氏甲狀腺炎、遺傳性α胰蛋白酶血症症候群、高IgE症候群、特發性間質性肺炎、特發性肺部纖維化、IgA腎病、免疫性/特發性血小板減少性紫癜、包涵體肌炎、發炎性腸道疾病、川崎病、蘭伯特-伊頓重肌無力症候群(LEMS)、重症肌無力(MG)、線性IgA病、洛夫勒症候群、狼瘡腎炎、狼瘡血管炎、全身性紅斑狼瘡(SLE)、肥大細胞活化症候群、肥大細胞性小腸結腸炎、膜性腎病、顯微多血管炎(MPA)、多發性硬化症、骨髓發育不良症候群、骨髓纖維化、心肌炎、視神經脊髓炎(NMO)、嗜中性皮膚病、腫瘤伴生症候群、落葉型天疱瘡、尋常型天疱瘡、原發性膽汁性膽管炎、原發性膽汁性肝硬化、原發性硬化性膽管炎、牛皮癬性關節炎、壞疽性膿皮病、拉斯穆森腦炎、類風濕性關節炎、類風濕性血管炎、斯密特症候群、硬皮病(全身性硬化症)、修格蘭氏症候群、重度過敏性結膜炎、肖格倫症候群、蘇薩克症候群、全身性發炎反應症候群、全身型幼年特發性關節炎、全身性紅斑性狼瘡症、全身性肥大細胞增多症、1型糖尿病、潰瘍性結腸炎、葡萄膜炎、白斑病或X連鎖淋巴增生性疾病。

【0272】 在一些實施例中，本文所提供之治療性SIRP抗體適用於治療血液科惡性疾病。在一些實施例中，血液科惡性疾病係選自由以下組成之群：急性淋巴母細胞性白血病、急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、慢性骨髓單核球性白血病、慢性嗜中性球白血病、幼年型骨髓單核球性白血病、慢性嗜酸性球白血病、大顆粒淋巴細胞白血病、T細胞前淋巴細胞性白血病、肝脾淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤、T細胞淋巴母細胞性淋巴瘤或白血病、T細胞非淋巴母細胞性淋巴瘤、NK細胞淋巴瘤/白血病、骨髓贅瘤、慢性嗜中性球白血病及其他血液科惡性疾病。

【0273】 在其他實施例中，本文所提供之治療性SIRP抗體適用於治療與病理性異體抗體或自體抗體相關之疾病或病況，包括重症肌無力、格-巴二氏症候群、自體免疫性溶血性貧血、免疫性/特發性血小板減少性紫癜、伊文氏症候群、費爾蒂氏症候群、慢性發炎性脫髓鞘多發性神經病(CIDP)、蘭伯特-伊頓重肌無力症候群(LEMS)、視神經脊髓炎(NMO)、大皰性類天疱瘡、獲得性大皰性表皮鬆懈、落葉型天疱瘡、尋常型天疱瘡、抗腎絲球基底膜疾病(古巴斯捷氏症候群)、膜性腎病、類風濕性血管炎、狼瘡血管炎、硬皮病(全身性硬化症)、貝賽特氏症、顯微多血管炎(MPA)、川崎病、抗磷脂症候群、災難性抗磷脂症候群、格雷夫斯眼病、卡斯特萊曼病及抗體介導之排斥反應(AMR)。

【0274】 在一些實施例中，疾病或病況包含噬血細胞性淋巴組織細胞增多症(HLH) (包括原發性及繼發性HLH)、巨噬細胞活化症候群、蘭格漢氏細胞組織細胞增多症(LCH)、未定型細胞組織細胞增多症、埃德海姆-切斯特病(ECD)、混合性LCH/ECD、羅薩伊多爾夫曼病、惡性組織細胞增多症、皮膚非LCH組織細胞增多症、青少年黃色肉芽瘤、病毒相關之

HLH、細菌相關之HLH、寄生蟲相關之HLH、真菌相關/真菌誘導之HLH、與全身型發作幼年特發性關節炎(SoJIA)相關之HLH、與成人史迪爾氏病相關之HLH、與全身性紅斑狼瘡(SLE)相關之HLH、與血管炎相關之HLH、與自體免疫性病況相關之HLH、與腎移植相關之HLH、與血液幹細胞移植相關之HLH、與惡性疾病治療之檢查點抑制劑相關之sHLH或CRS、與T細胞療法相關之sHLH或CRS、與嵌合抗原受體(CAR) T細胞療法相關之sHLH或CRS、與T細胞活化雙特異性單株抗體療法相關之sHLH或CRS、細胞激素釋放症候群(CRS)、全身性肥大細胞增多症、嗜酸性細胞增多症候群(包括原發性、繼發性及特發性)、高IgE症候群、X連鎖淋巴增生病、移植物抗宿主疾病、1型糖尿病、全身性紅斑性狼瘡、狼瘡腎炎、全身性發炎反應症候群、急性呼吸窘迫症候群、自體免疫性淋巴增生症候群、X連鎖高IgM症候群、腫瘤伴生症候群、蘇薩克症候群、線性IgA疾病、自體免疫性嗜中性球減少症、特發性肺部纖維化、包涵體肌炎、白斑病、艾迪森氏病、格雷夫斯病、橋本氏甲狀腺炎、斯密特症候群、急性播散性腦脊髓炎、類肉瘤病、僵直性脊椎炎、發炎性腸道疾病、潰瘍性結腸炎、克羅恩氏病、嗜酸性球性肉芽腫病伴多血管炎、壞疽性膿皮病、巨細胞動脈炎、類風濕性關節炎、全身型幼年特發性關節炎、肖格倫症候群、原發性硬化性膽管炎、原發性膽汁性膽管炎、重症肌無力、多發性硬化症、格-巴二氏症候群、急性淋巴母細胞白血病、急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、慢性骨髓單核球性白血病、幼年型骨髓單核球性白血病、慢性嗜酸性球白血病、大顆粒淋巴細胞白血病、T細胞前淋巴細胞性白血病、肝脾淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤、T細胞淋巴母細胞性淋巴瘤/白血病、T細胞非淋巴母細胞性淋巴瘤、B細胞白血病、B細胞淋巴瘤

(非霍奇金氏)、NK細胞淋巴瘤或白血病、骨髓贅瘤、自體免疫性溶血性貧血、免疫性/特發性血小板減少性紫癜、伊文氏症候群、費爾蒂氏症候群、慢性發炎性脫髓鞘多發性神經病(CIDP)、蘭伯特-伊頓重肌無力症候群(LEMS)、視神經脊髓炎(NMO)、大皰性類天疱瘡、獲得性大皰性表皮鬆懈、落葉型天疱瘡、尋常型天疱瘡、抗腎絲球基底膜疾病(古巴斯捷氏症候群)、膜性腎病、類風濕性血管炎、狼瘡血管炎、硬皮病(全身性硬化症)、貝賽特氏症、肉芽腫病伴多血管炎(韋格納氏肉芽腫病)、嗜酸性球性肉芽腫病伴多血管炎(查格-施特勞斯症候群)、顯微多血管炎(MPA)、川崎病、抗磷脂症候群、災難性抗磷脂症候群、格雷夫斯眼病、卡斯特萊曼病、抗體介導之排斥反應(AMR)、急性嗜酸性球性肺炎、慢性嗜酸性球性肺炎、嗜酸性球性食道炎、嗜酸性球性胃炎、嗜酸性球性胃腸炎、嗜酸性球性腸炎、嗜酸性球性結腸炎、葡萄膜炎、巨細胞心肌炎、皮膚肥大細胞增多症、肥大細胞性小腸結腸炎、肥大細胞活化症候群、IgA腎病、闕迪克-西卡氏症候群、嗜酸性球性心肌病/勒夫勒心內膜炎、急性腎損傷、慢性腎病、冠狀動脈疾病(CAD)/外周動脈疾病(PAD)、骨髓纖維化、IgG4相關疾病、洛夫勒症候群、慢性嗜中性球白血病、心肌炎、間歇性血管性水腫伴嗜酸性球增多/格萊希症候群、特發性間質性肺炎、遺傳性α胰蛋白酶血症症候群、慢性蕁麻疹、重度過敏性結膜炎、成人史迪爾氏病、再生不良性貧血、實體器官移植之細胞介導之排斥反應、HSCT (造血幹細胞移植)後移植物衰竭、淋巴細胞變異型嗜伊紅性白血球過多症、骨髓發育不良症候群、異位性皮膚炎、中軸型脊椎關節炎、乳糜瀉、甲狀腺功能亢進症、拉斯穆森腦炎、慢性鈹疾病(鈹中毒症)、高安氏動脈炎、自體免疫性肝炎、嗜中性皮膚病、牛皮癬性關節炎、2019冠狀病毒病(COVID-19)

或廣泛性膿皰型牛皮癬。

【0275】

D. 醫藥組合物

本揭示案亦提供醫藥組合物，其包含本文所揭示之SIRP抗體中之任一者及視情況選用之醫藥可接受之賦形劑或載劑。在一些實施例中，醫藥組合物為無菌的。醫藥組合物可經調配以與其預期投與途徑相容。在一些實施例中，本揭示案之醫藥組合物適合於向人類個體投與。

【0276】

E. 組合療法

本文所提供之治療性SIRP抗體中之任一者的投與可與針對如IIC中所描述之疾病或病況的任何其他已知藥物或治療組合。在一些實施例中，疾病或病況與骨髓細胞、淋巴細胞或表現SIRPα、SIRPβ1或SIRPγ之其他細胞之過度活化及/或過度增殖相關。在一些實施例中，疾病或病況為自體免疫性疾病或病況。在一些實施例中，疾病或病況為贅生性病症或惡性疾病。在例示性實施例中，所治療之疾病或病況係一種過度炎性症候群，諸如HLH或CRS (例如自體免疫相關CRS或與授受細胞療法相關之CRS)，其中治療SIRP抗體可與皮質類固醇(例如-地塞米松(dexamethasone))組合使用。

【0277】 在一些實施例中，提供治療性SIRP抗體以治療由於感染產生之CRS或sHLH，以及與適當抗病毒劑組合以用於治療病毒感染，或與適當抗生素療法組合以用於治療細菌感染。僅作為實例，本揭示案之治療性抗體可與抗病毒療法，例如針對COVID-19、SARS (SARS-CoV)、MERS、埃博拉或埃-巴二氏病毒之抗病毒療法組合投與，或與抗生素療

法，例如用於治療敗血症之抗生素療法組合投與。在一些實施例中，SIRP抗體與用於感染之標準療法組合投與。

【0278】 在一些實施例中，本文所提供之治療性SIRP抗體用於治療由惡性疾病引起之CRS或sHLH，其與腫瘤適應症之適當化學治療劑或惡性疾病相關治療組合使用。在一些實施例中，本文所提供之治療性SIRP抗體與此類病症的適當治療組合以治療由自體免疫性病症(諸如包括全身性紅斑狼瘡或類風濕性關節炎之風濕性病症)所致出現之CRS或sHLH。例示性適當治療包括(但不限於)皮質類固醇。

【0279】

F. 治療性SIRP抗體之投與

本文所描述之治療性SIRP抗體之活體內投與可經靜脈內、經肌肉內、經皮下、經體表、經口、經皮、經腹膜內、經眶內、經鞘內、經腦室內、經鼻內、經黏膜、經由植入或經由吸入實現。靜脈內投與可經由注射或輸注進行。在一些實施例中，本揭示案之SIRP抗體經靜脈內投與。在一些實施例中，本揭示案之SIRP抗體經皮下投與。治療性SIRP抗體之投與可利用任何適合賦形劑、載劑或其他藥劑進行以提供適合或經改進的耐受性、轉移、遞送及其類似物。

【0280】

G. 診斷性抗體

本文所提供之抗體亦可出於診斷性目的使用。例如，對於與SIRPα結合之彼等SIRP抗體，診斷性抗體可以用於偵測SIRPα介導之病症的存在，或用於在給藥之前偵測個體之SIRPα水準(例如作為伴隨診斷)。

【0281】

III. 套組及製品

本揭示案亦提供套組或製品，其包含本文所揭示之抗體中之任一者或本文所揭示之任何醫藥組合物。在一些實施例中，套組可進一步包括用於進行本文所揭示之方法中之任一者的指令材料。在一些實施例中，套組可進一步包括用於容納本文所揭示之抗體及/或醫藥組合物的無菌容器或小瓶。在一些實施例中，套組可進一步包括用於投與本文所揭示之抗體及/或醫藥組合物的無菌遞送裝置。在一些實施例中，製品包含本揭示案之任何醫藥組合物。

【0282】

實例

實例1：用於鑑別抗人類SIRP抗體之融合瘤庫篩選

自免疫接種之各種嚙齒動物模型鑑定抗人類SIRP單株抗體(在此等實例中可互換地稱為SIRP抗體)。用人類SIRPα (hSIRPα)之胞外域使嚙齒動物菌株免疫。使用標準技術，自經免疫接種之動物的脾細胞產生融合瘤庫(六個庫)。產生抗hSIRPα抗體之純系藉由流動式細胞量測術來分析鑑別培育在個別純系上清液中之表現hSIRPα的細胞。鑑定十二個獨立純系(抗體1、3、4及7至15)。抗體1、3至4及7至14具有人類可變區及大鼠IgG2b Fc結構域。抗體15具有小鼠可變區及小鼠IgG2a Fc域。

【0283】

實例2：SIRP抗體與SIRPα蛋白質之結合

進一步藉由酶聯免疫吸附分析(ELISA)測試實例1之所選融合瘤上清液與人類SIRPα V1及食蟹獼猴SIRPα結合。簡言之，將1 μg/mL之SIRPα的胞外域塗佈於高蛋白結合板上且阻斷。將上清液以1:5稀釋且添加至經

塗佈之板中。藉由抗大鼠或抗小鼠IgG抗體及化學發光受質偵測抗體。圖1A顯示抗體1、3、4、7至15之結合結果。資料描繪由能夠偵測化學發光之板讀取器讀取之相對發光單位。

【0284】 進一步藉由酶聯免疫吸附分析(ELISA)測試實例1之所選融合瘤上清液與人類SIRPα V1 SIRPβ1及SIRPγ結合。簡言之，將2 μg/mL之SIRP中之每一者的胞外域塗佈於高蛋白結合板上且阻斷。上清液未經稀釋且將其添加至經塗佈之板中。藉由抗大鼠或抗小鼠IgG抗體及化學發光受質偵測抗體。圖1B顯示抗體1、3、4、7至15之結合結果。資料描繪由能夠偵測化學發光之板讀取器讀取之相對發光單位。

【0285】 圖2A-2B顯示藉由ELISA，SIRP抗體與人類SIRPα V1及食蟹獼猴SIRPα之結合曲線。藉由蛋白G自融合瘤上清液純化所選SIRP抗體且經由ELISA以滴定方式分析。簡言之，將1 μg/mL之SIRPα的胞外域塗佈於高蛋白結合板上且阻斷。純化之抗體以滴定方式添加至經塗佈之板中。藉由抗大鼠IgG抗體及化學發光受質偵測抗體。

【0286】 圖2C-2H顯示藉由ELISA，SIRP抗體與人類SIRPα V1、人類SIRPβ1、人類SIRPγ、食蟹獼猴SIRPα、食蟹獼猴SIRPβ1及食蟹獼猴SIRPγ之結合曲線。藉由蛋白G自融合瘤上清液純化所選SIRP抗體且經由ELISA以滴定方式分析。簡言之，將2 μg/mL之SIRP中之每一者的胞外域塗佈於高蛋白結合板上且阻斷。純化之抗體以滴定方式添加至經塗佈之板中。藉由抗大鼠IgG或抗小鼠IgG抗體及化學發光受質偵測抗體。

【0287】 圖3A-3C顯示藉由ELISA，SIRP抗體及具有人類Fc之兩種同型對照與人類SIRPα V1、人類SIRPβ1、人類SIRPγ及食蟹獼猴SIRPα之結合曲線。自實例1之所選SIRP抗體為人類製成的。同型對照1為具有無

關CDR之不相關人類IgG1抗體。同型對照2與同型對照1相同，但在Fc區中含有與所選SIRP抗體中之一些相同的胺基酸取代以增加FcγR結合(參考表11)。DNA暫時轉染至CHO細胞中持續7天。如先前在圖2A-2B中描述藉由蛋白A自細胞上清液純化抗體且經由ELISA在滴定中進行分析，使用抗人類IgG抗體作為偵測抗體。

【0288】 圖3D-3E顯示藉由ELISA，SIRP抗體與人類SIRPα V1、人類SIRPβ1、人類SIRPγ、食蟹獼猴SIRPα、食蟹獼猴SIRPβ及食蟹獼猴SIRPγ之結合曲線。自實例1之所選SIRP抗體為人類製成的。DNA暫時轉染至CHO細胞中持續7天。如先前在圖2C-2H中描述藉由蛋白A自細胞上清液純化抗體且經由ELISA在滴定中進行分析，使用抗人類IgG抗體作為偵測抗體。

【0289】 測試所選抗體對兩種hSIRPα變異體(V1及V2)及食蟹獼猴(本文中稱為「cyno」) SIRPα之親和力。此等抗體之組成呈現於表10及表11中。使用表面電漿子共振測定此等SIRP抗體之親和力。SIRP抗體流動至晶片上且藉由共價偶合於晶片表面之抗小鼠IgG或抗人類IgG捕捉。根據製造商的推薦方案對hSIRPα之胞外域進行三點滴定。使用1:1結合模型對所得動力學資料進行分析且全局擬合，且所計算之親和力呈現於下表13及表14中。表顯示所選抗體與單體人類SIRPα及單體食蟹獼猴SIRPα之結合的KD (親和力)，如藉由BIACORE所測定。

【0290】 使用生物層干涉法(BLI) Octet系統(Pall ForteBio)測試所選SIRP抗體與人類SIRPα、SIRPβ1及SIRPγ之親和力。此等抗體之組成呈現於表10及表11中。藉由抗小鼠IgG捕捉(AMC)將具有大鼠或小鼠Fc之各SIRP抗體固定於生物感測器尖端上。用牙齦K酶消化具有人類Fc之抗體，

得到經生物素化之單體 F(ab')，隨後塗佈於抗生蛋白鏈菌素生物感測器上。使三種濃度(100 nM、33.3 nM、11.1 nM)之SIRP-His單體蛋白暴露於生物感測器以量測與SIRP-His蛋白結合之SIRP抗體之結合速率動力學。生物感測器隨後暴露於洗滌緩衝液以量測解離速率動力學。分析所得動力學資料且使用1:1結合模型擬合，其中k_{on}及k_{dis}分別在各SIRP-His蛋白質濃度下擬合。K_D親和力計算為SIRP-His之各濃度下之k_{dis}與k_{on}比率且取平均值。各抗體之K_D親和力的此平均值呈現於下表15中。表顯示所選抗體與單體人類SIRPα、SIRPβ1及SIRPγ之結合的K_D (親和力)，如藉由ForteBio Octet所測定。

表13：具有大鼠Fc之SIRP抗體對人類SIRPα V1及食蟹獼猴SIRPα的親和力(K_D)

抗體編號	人類SIRPα V1 (M)	食蟹獼猴SIRPα (M)
1	5.79E-07	5.81E-07
3	4.57E-09	5.13E-07
7	4.98E-08	5.61E-08
13	1.26E-08	1.67E-08

表14：具有人類Fc之SIRP抗體對人類SIRPα V1及食蟹獼猴SIRPα的親和力(K_D)

抗體編號	人類SIRPα V1 (M)	人類 SIRPα V2 (M)	食蟹獼猴 SIRPα (M)
21	3.01E-08	3.66E-08	7.54E-08
23	3.23E-07	3.74E-07	3.84E-07
24	2.89E-09	2.26E-08	1.50E-08
25	1.14E-08	9.09E-09	1.26E-08
26	3.89E-08	not tested	6.60E-08
28	3.11E-07	3.73E-07	3.61E-07
29	8.32E-9	1.03E-08	1.11E-08

表15：具有大鼠、小鼠或人類Fc之SIRP抗體對人類SIRPα V1、

SIRPβ1及SIRPγ的親和力(K_D)

抗體編號	人類SIRPα V1 (M)	人類SIRPβ1 (M)	人類SIRPγ (M)
1	3.71E-08	3.52E-06	9.73E-07
3	3.10E-09	7.50E-06	1.03E-07
4	4.61E-08	N/A	2.41E-08
7	3.83E-08	N/A	3.27E-07
8	4.66E-08	7.89E-08	5.00E-08
9	1.24E-09	1.36E-08	8.05E-09
10	5.76E-08	N/A	1.37E-09
11	3.74E-09	6.19E-08	1.33E-08
12	5.31E-09	N/A	<1.0E-12 +
13	9.22E-10	2.99E-06	<1.0E-12 +
14	9.84E-06	N/A	3.87E-08
15	2.44E-10	N/A	5.44E-08
28	1.49E-08	5.55E-07	1.34E-06

N/A=不適用，擬合R^2<0.75

+分析之時間範圍(600秒)中未發現解離

【0291】

實例3：經由流式細胞量測術使SIRP抗體與細胞活體外結合

測試所選抗體及兩種同型對照與人類單核球、嗜中性球、T淋巴細胞及B淋巴細胞之結合。圖4A顯示與兩種同型對照相比，用SIRP抗體對人類全血中之單核球、嗜中性球、T淋巴細胞及B淋巴細胞進行之結合研究的結果。將50 μg/mL螢光染料結合之SIRP抗體或同型對照與來自兩個正常供體之全血一起培育。經由流式細胞量測術偵測單核球及嗜中性球上之正信號。當與同型對照相比時，T淋巴細胞及B淋巴細胞未偵測到信號。單核球經鑑定為CD45+及CD14+細胞群。嗜中性球鑑別為CD45+、CD14-、CD19-、SSC^{high}及CD16+細胞群。T淋巴細胞鑑別為CD45+、CD14-、CD19-、SSC^{low}、CD3+及CD16-細胞群。B淋巴細胞鑑別為

CD45+、SSC^{low}及CD19+細胞群。圖示描繪各群體之中值螢光強度(MFI)。測試所選抗體及兩種同型對照與食蟹獼猴單核球、粒細胞及T淋巴細胞之結合。所用同型對照與人類結合實驗相同。圖4B顯示用SIRP抗體及同型對照對食蟹獼猴全血中之單核球、粒細胞及T淋巴細胞進行之結合研究的結果。將50 μg/mL螢光染料結合之SIRP抗體與來自三個正常供體之全血一起培育。經由流式細胞量測術偵測單核球、粒細胞及T淋巴細胞上之正信號。單核球經鑑定為CD45+及CD14+細胞群。粒細胞鑑別為CD45+、CD14-、CD19-及SSC^{high}細胞群。T淋巴細胞鑑別為CD45+、CD14-、CD19-、SSC^{low}、CD3+及CD16-細胞群。圖示描繪各群體之中值螢光強度(MFI)。

【0292】經由流式細胞量測術測試所選抗體與穩定轉染之人類SIRPα、SIRPβ1 (經DAP12共轉染)或SIRPγ中國倉鼠卵巢(CHO)細胞之結合。將SIRP抗體之滴定添加至細胞且使用經螢光標記之二級抗體偵測。圖示描繪在各濃度下之中值螢光強度(MFI)。圖4C-4E顯示使用抗大鼠或抗小鼠IgG抗體偵測之SIRP抗體與人類表現SIRPα、SIRPβ或SIRPγ之CHO細胞之結合曲線。圖4F顯示使用抗人類IgG抗體偵測之SIRP抗體與人類表現SIRPα、SIRPβ或SIRPγ之CHO細胞之結合曲線。

【0293】

實例4：SIRP抗體對ADCC之作用

評估表現SIRPα之人類單核球細胞株之藉由所選SIRP抗體誘導的抗體依賴性細胞介導之細胞毒性(ADCC)。將永生化人類單核球樣細胞株THP-1使用細胞內染料(CellTracker™)染色且以各種濃度暴露於測試物品(SIRPα抗體或同型對照)。人類NK (效應子)細胞隨後與經SIRP抗體調理

素化之THP-1 (目標)細胞以1:1之效應子細胞:目標細胞比率在37℃下共培育4小時。使用DAPI染色死亡細胞且經由流式細胞量測術分析樣品。圖5描繪雙DAPI+及CellTracker+ THP-1細胞之百分比。資料顯示藉由本揭示案之所選抗體誘導之THP-1細胞的ADCC。ADCC作用為抗體劑量依賴性的。結果與同型對照(具有無關CDR之不相關IgG1抗體)進行了比較。

【0294】 評估初級單核球上藉由所選SIRP抗體誘導的抗體依賴性細胞介導之細胞毒性(ADCC)。表現SIRPα之人類初級單核球(目標)細胞以各種濃度暴露於測試製品中，洗滌，且隨後與人類NK (效應子)細胞以1:1之效應細胞:目標細胞比率在37℃下共培育4小時。樣品用抗CD14抗體染色隨後DAPI染色且經由流式細胞量測術分析。圖6A中之圖示描繪雙DAPI+及CD14+細胞之百分比。圖6A顯示藉由本揭示案之所選抗體誘導之人類單核球的ADCC。ADCC作用為抗體劑量依賴性的。結果與同型對照1 (具有無關CDR之不相關IgG1抗體)進行了比較。

【0295】 評估初級人類及食蟹獼猴及靜息T淋巴細胞上藉由所選SIRP抗體誘導的ADCC。表現SIRP之人類及食蟹獼猴初級單核球靜息T淋巴細胞(目標)細胞經細胞內用CellTracker™綠色染色，洗滌且以各種濃度暴露於SIRP抗體。目標細胞與人類NK (效應子)細胞以2:1之效應細胞:目標細胞比率在37℃下培育4小時。樣品用Zombie紫蘿蘭色染料染色且經由流式細胞量測術分析。圖6B-6D中之圖示描繪對Zombie紫蘿蘭色染料呈陽性之細胞相對於對CellTracker™綠色呈陽性之總細胞的細胞百分比(%ADCC)。圖6B顯示藉由本揭示案之所選抗體誘導之人類及食蟹獼猴單核球的ADCC。圖6C顯示藉由所選抗體誘導之人類及食蟹獼猴CD4+ T細胞的ADCC。圖6D顯示藉由所選抗體誘導之人類及食蟹獼猴CD8+ T細胞

的ADCC。ADCC作用為抗體劑量依賴性的。結果與同型對照進行了比較。同型對照1為具有無關CDR之不相關IgG1抗體。同型對照2與同型對照1相同，但在Fc區中含有與所選SIRP抗體中之一些相同的高親和力取代。

【0296】

實例5：SIRP抗體對ADCP之作用

評估所選SIRPα抗體誘導之單核球性細胞株的抗體依賴性細胞吞噬作用(ADCP)。兩種人類單核球性細胞株MOLM-13及THP-1用不同有色胞內染料(CellTracker™綠色及CellTracker™深紅色)標記。MOLM-13 (目標)細胞用SIRP抗體以指定濃度調理素化且與THP-1 (吞噬細胞)以1:1之目標細胞:吞噬細胞比率在37℃下共培育2小時。藉由流式細胞量測術分析細胞。圖示描繪對兩種顏色呈陽性之THP-1細胞之百分比。圖7顯示藉由本揭示案之所選抗體誘導之THP-1細胞對MOLM-13細胞的ADCP。

【0297】 評估SIRPα抗體誘導之初級單核球的抗體依賴性細胞吞噬作用(ADCP)。將初級人類CD14+單核球分割成兩組且用不同有色胞內染料(CellTracker™綠色及CellTracker™深紅色)標記。一組(目標)細胞用SIRP抗體以指定濃度調理素化且與另一組(吞噬細胞)以1:1之目標細胞:吞噬細胞比率在37℃下共培育2小時。藉由流式細胞量測術分析細胞。圖示描繪對兩種顏色呈陽性之吞噬細胞之百分比。圖8顯示藉由本揭示案之所選抗體誘導之人類單核球對人類單核球的ADCP。

【0298】

實例6：SIRP抗體對所選細胞類型之活體內耗竭的作用

評估經靜脈內給藥所選SIRP抗體對食蟹獼猴中單核球的作用。由在

給藥後不同時間收集之全血樣品產生資料且根據測試設施的標準操作程序(SOP)處理。在自動化血液學分析儀上分析樣品。圖示描繪相對於時間繪製之絕對單核球數目/微升全血樣品之平均值(n=3隻猴)。觀測到單核球之耗竭。作用為短暫但可逆的。圖9顯示，靜脈內投與本揭示案之所選抗體在指定劑量下使得食蟹獼猴中單核球短暫活體內耗竭。

【0299】 評估經靜脈內給藥所選SIRP抗體對食蟹獼猴中嗜中性球的作用。由在給藥後不同時間收集之全血樣品產生資料且根據測試設施的標準操作方案(SOP)處理。在自動化血液學分析儀上分析樣品。圖示描繪相對於時間繪製之絕對嗜中性球數目/微升全血樣品之平均值(n=3隻猴)。圖10顯示，靜脈內投與本揭示案之所選抗體在指定劑量下使得食蟹獼猴中嗜中性球短暫活體內耗竭。

【0300】 評估經靜脈內給藥所選SIRP抗體對食蟹獼猴中淋巴細胞的作用。由在給藥後不同時間收集之全血樣品產生資料且根據測試設施的標準操作方案(SOP)處理。在自動化血液學分析儀上分析樣品。圖示描繪相對於時間繪製之絕對淋巴細胞數目/微升全血樣品之平均值(n=3隻猴)。圖11顯示，靜脈內投與本揭示案之所選抗體在指定劑量下使得食蟹獼猴中淋巴細胞短暫活體內耗竭。

【0301】 評估經靜脈內給藥所選SIRP抗體對食蟹獼猴中嗜酸性球的作用。由在給藥後不同時間收集之全血樣品產生資料且根據測試設施的標準操作方案(SOP)處理。在自動化血液學分析儀上分析樣品。圖示描繪相對於時間繪製之絕對嗜酸性球數目/微升全血樣品之平均值(n=3隻猴)。圖12顯示，靜脈內投與本揭示案之所選抗體在指定劑量下使得食蟹獼猴中嗜酸性球短暫活體內耗竭。

【0302】 評估經靜脈內給藥所選SIRP抗體對食蟹獼猴中嗜鹼性球的作用。由在給藥後不同時間收集之全血樣品產生資料且根據測試設施的標準操作方案(SOP)處理。在自動化血液學分析儀上分析樣品。圖示描繪相對於時間繪製之絕對嗜鹼性球數目/微升全血樣品之平均值(n=3隻猴)。圖13顯示，靜脈內投與本揭示案之所選抗體在指定劑量下使得食蟹獼猴中嗜鹼性球短暫活體內耗竭。

【0303】

實例7：測定SIRP抗體與CD47競爭以結合SIRPα

進行ELISA分析以評定本揭示案之SIRP抗體是否與CD47-Fc競爭以結合hSIRPα，且SIRP抗體中之任一者是否可置換CD47-Fc與hSIRPα的結合。為了進行競爭實驗，將SIRPα之胞外域塗佈至384孔板上且使其培育隔夜。隨後，添加阻斷溶液。隨後，將濃度為10 μg/mL之各SIRP抗體在板上培育1小時。接著添加2.5 μg/mL濃度之經生物素化之CD47-Fc且使其平衡1小時。隨後，在洗滌之後，添加抗生蛋白鏈菌素HRP，且再次洗滌板，且隨後使用受質根據標準方案顯影。隨後在板讀取器上讀取板以評估發光。使用非SIRPα結合人類IgG4單株抗體作為陰性結合對照。非經生物素化之CD47-Fc用作陽性對照。所測試且示出於圖14中之抗體子集顯示CD47-Fc與hSIRPα之結合明顯破壞。所測試且示出於圖14中之抗體子集顯示CD47-Fc與hSIRPα之結合無破壞或可忽略的破壞。抗體1及13不破壞CD47的結合，其不與CD47競爭。抗體3及7至少部分抑制CD47與SIRPα之結合。圖14中所示之競爭資料顯示所測試抗體之不同發光程度，表明一些抗體與SIRPα上之不同區域結合。

【0304】 使用生物層干涉法(BLI) Octet系統(Pall ForteBio)測試

SIRP抗體干擾SIRP-CD47結合之能力。抗生蛋白鏈菌素(SA)生物感測器用經生物素化之重組CD47-His塗佈。測試與Fc區結合之人類SIRPα或SIRPγ以確定它們與生物感測器上固定之CD47結合的能力且對每種結合產生響應值。為了測試SIRP-CD47結合之抑制，將各所選SIRP抗體(200 nM)與SIRP-Fc蛋白(20 nM)以10倍莫耳過量預培育且接著測試它們阻斷SIRPα-Fc或SIRPγ-Fc與生物感測器上固定之CD47-His-生物素結合的能力。表16顯示量測各抗體-SIRPα-Fc或SIRPγ-Fc錯合物之結合期間計算的總響應值且以響應百分比形式與僅SIRPα-Fc或SIRPγ-Fc與CD47之結合相比較。大於或等於100%響應指示抗體:SIRP抗原錯合物與CD47受體之結合無阻斷。小於100%反應指示抗體:SIRP抗原錯合物與CD47受體有阻斷或部分阻斷。

表16：SIRP抗體阻斷SIRPα-CD47或SIRPγ-CD47相互作用的評估

抗體編號	SIRPα-CD47響應(%)	SIRPγ-CD47響應(%)
1	130.00	109.56
3	-4.69	-7.23
4	-4.60	-6.94
7	62.40	51.68
8	-3.27	-4.94
9	-1.77	-4.72
10	-3.65	-4.29
11	-3.86	-3.80
12	126.87	120.02
13	126.98	110.72
14	52.17	14.41
15	115.26	129.39
24	-7.55	-37.86
28	173.16	144.06

【0305】

實例8：SIRP抗體對生發中心之作用

來自非人類靈長類動物研究之初步組織學資料表明活體內投與SIRP抗體使得脾臟中之生發中心細胞含量降低，其特徵在於活性生發中心之尺寸減小、較大淋巴細胞及易染體巨噬細胞之數目較少或完全不存在生發中心。此等觀測結果與本文所描述之抗體之作用機制相符，該等抗體能夠耗竭生發中心中發現之表現SIRP之細胞(即樹突狀細胞(SIRPα及SIRPβ1)及淋巴細胞(SIRPγ))。此等觀察結果表明本文所描述之抗體可在異位生發中心或異位淋巴樣結構促成病變之疾病中提供治療作用，該等疾病包括自體免疫性病症，諸如全身性紅斑狼瘡、類風濕性關節炎、修格蘭氏症候群、多發性硬化症、橋本氏甲狀腺炎、原發性硬化性膽管炎及原發性膽汁性肝硬化及重症肌無力。

【序列表】

<110> 美商電子療法股份有限公司(ELECTRA THERAPEUTICS, INC.)

<120> SIRPα、SIRPβ1及SIRPγ抗體及其用途

<130> ELTH-001/01TW 336159-2007

<140> TW 110116827
<141> 2021-05-10

<150> US 63/022,309
<151> 2020-05-08

<160> 175

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
<211> 504
<212> PRT
<213> 智人

<400> 1

Met Glu Pro Ala Gly Pro Ala Pro Gly Arg Leu Gly Pro Leu Leu Cys
1 5 10 15

Leu Leu Leu Ala Ala Ser Cys Ala Trp Ser Gly Val Ala Gly Glu Glu
20 25 30

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

Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ala Thr Ser Leu Ile Pro Val Gly
50 55 60

Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Glu Leu Ile Tyr
65 70 75 80

Asn Gln Lys Glu Gly His Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser Asp Leu
85 90 95

```
Thr Lys Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Gly Asn Ile Thr
            100                 105                 110

Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys Gly Ser
        115                 120                 125

Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu Ser Val
    130                 135                 140

Arg Ala Lys Pro Ser Ala Pro Val Val Ser Gly Pro Ala Ala Arg Ala
145                 150                 155                 160

Thr Pro Gln His Thr Val Ser Phe Thr Cys Glu Ser His Gly Phe Ser
                165                 170                 175

Pro Arg Asp Ile Thr Leu Lys Trp Phe Lys Asn Gly Asn Glu Leu Ser
            180                 185                 190

Asp Phe Gln Thr Asn Val Asp Pro Val Gly Glu Ser Val Ser Tyr Ser
        195                 200                 205

Ile His Ser Thr Ala Lys Val Val Leu Thr Arg Glu Asp Val His Ser
    210                 215                 220

Gln Val Ile Cys Glu Val Ala His Val Thr Leu Gln Gly Asp Pro Leu
225                 230                 235                 240

Arg Gly Thr Ala Asn Leu Ser Glu Thr Ile Arg Val Pro Pro Thr Leu
                245                 250                 255

Glu Val Thr Gln Gln Pro Val Arg Ala Glu Asn Gln Val Asn Val Thr
            260                 265                 270

Cys Gln Val Arg Lys Phe Tyr Pro Gln Arg Leu Gln Leu Thr Trp Leu
        275                 280                 285

Glu Asn Gly Asn Val Ser Arg Thr Glu Thr Ala Ser Thr Val Thr Glu
```

290 295 300

Asn Lys Asp Gly Thr Tyr Asn Trp Met Ser Trp Leu Leu Val Asn Val
305 310 315 320

Ser Ala His Arg Asp Asp Val Lys Leu Thr Cys Gln Val Glu His Asp
325 330 335

Gly Gln Pro Ala Val Ser Lys Ser His Asp Leu Lys Val Ser Ala His
340 345 350

Pro Lys Glu Gln Gly Ser Asn Thr Ala Ala Glu Asn Thr Gly Ser Asn
355 360 365

Glu Arg Asn Ile Tyr Ile Val Val Gly Val Val Cys Thr Leu Leu Val
370 375 380

Ala Leu Leu Met Ala Ala Leu Tyr Leu Val Arg Ile Arg Gln Lys Lys
385 390 395 400

Ala Gln Gly Ser Thr Ser Ser Thr Arg Leu His Glu Pro Glu Lys Asn
405 410 415

Ala Arg Glu Ile Thr Gln Asp Thr Asn Asp Ile Thr Tyr Ala Asp Leu
420 425 430

Asn Leu Pro Lys Gly Lys Lys Pro Ala Pro Gln Ala Ala Glu Pro Asn
435 440 445

Asn His Thr Glu Tyr Ala Ser Ile Gln Thr Ser Pro Gln Pro Ala Ser
450 455 460

Glu Asp Thr Leu Thr Tyr Ala Asp Leu Asp Met Val His Leu Asn Arg
465 470 475 480

Thr Pro Lys Gln Pro Ala Pro Lys Pro Glu Pro Ser Phe Ser Glu Tyr
485 490 495

Ala Ser Val Gln Val Pro Arg Lys
500

<210> 2
<211> 507
<212> PRT
<213> 智人

<400> 2

Met Glu Pro Ala Gly Pro Ala Pro Gly Arg Leu Gly Pro Leu Leu Cys
1 5 10 15

Leu Leu Leu Ala Ala Ser Cys Ala Trp Ser Gly Val Ala Gly Glu Glu
20 25 30

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

Glu Ser Ala Ile Leu His Cys Thr Val Thr Ser Leu Ile Pro Val Gly
50 55 60

Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Ala Arg Glu Leu Ile Tyr
65 70 75 80

Asn Gln Lys Glu Gly His Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser Glu Ser
85 90 95

Thr Lys Arg Glu Asn Met Asp Phe Ser Ile Ser Ile Ser Asn Ile Thr
100 105 110

Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys Gly Ser
115 120 125

Pro Asp Thr Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu Ser Val Arg
130 135 140

Ala Lys Pro Ser Ala Pro Val Val Ser Gly Pro Ala Ala Arg Ala Thr
145 150 155 160

Pro Gln His Thr Val Ser Phe Thr Cys Glu Ser His Gly Phe Ser Pro
165 170 175

Arg Asp Ile Thr Leu Lys Trp Phe Lys Asn Gly Asn Glu Leu Ser Asp
180 185 190

Phe Gln Thr Asn Val Asp Pro Val Gly Glu Ser Val Ser Tyr Ser Ile
195 200 205

His Ser Thr Ala Lys Val Val Leu Thr Arg Glu Asp Val His Ser Gln
210 215 220

Val Ile Cys Glu Val Ala His Val Thr Leu Gln Gly Asp Pro Leu Arg
225 230 235 240

Gly Thr Ala Asn Leu Ser Glu Thr Ile Arg Val Pro Pro Thr Leu Glu
245 250 255

Val Thr Gln Gln Pro Val Arg Ala Glu Asn Gln Val Asn Val Thr Cys
260 265 270

Gln Val Arg Lys Phe Tyr Pro Gln Arg Leu Gln Leu Thr Trp Leu Glu
275 280 285

Asn Gly Asn Val Ser Arg Thr Glu Thr Ala Ser Thr Val Thr Glu Asn
290 295 300

Lys Asp Gly Thr Tyr Asn Trp Met Ser Trp Leu Leu Val Asn Val Ser
305 310 315 320

Ala His Arg Asp Asp Val Lys Leu Thr Cys Gln Val Glu His Asp Gly
325 330 335

Gln Pro Ala Val Ser Lys Ser His Asp Leu Lys Val Ser Ala His Pro
340 345 350

Lys Glu Gln Gly Ser Asn Thr Ala Ala Glu Asn Thr Gly Ser Asn Glu
355 360 365

Arg Asn Ile Tyr Ile Val Val Gly Val Val Cys Thr Leu Leu Val Ala
370 375 380

Leu Leu Met Ala Ala Leu Tyr Leu Val Arg Ile Arg Gln Lys Lys Ala
385 390 395 400

Gln Gly Ser Thr Ser Ser Thr Arg Leu His Glu Pro Glu Lys Asn Ala
405 410 415

Arg Glu Ile Thr Gln Val Gln Ser Leu Asp Thr Asn Asp Ile Thr Tyr
420 425 430

Ala Asp Leu Asn Leu Pro Lys Gly Lys Lys Pro Ala Pro Gln Ala Ala
435 440 445

Glu Pro Asn Asn His Thr Glu Tyr Ala Ser Ile Gln Thr Ser Pro Gln
450 455 460

Pro Ala Ser Glu Asp Thr Leu Thr Tyr Ala Asp Leu Asp Met Val His
465 470 475 480

Leu Asn Arg Thr Pro Lys Gln Pro Ala Pro Lys Pro Glu Pro Ser Phe
485 490 495

Ser Glu Tyr Ala Ser Val Gln Val Pro Arg Lys
500 505

<210> 3
<211> 330
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Fc域

<400> 3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 4
<211> 330
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Fc域

<400> 4

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

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

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

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

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

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

Lys Ala Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

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

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

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

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 5
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDR-L1

<400> 5

Gln Ser Leu Leu His Gly Asn Gly Phe Asn Tyr
1 5 10

<210> 6
<211> 508
<212> PRT
<213> 智人

<400> 6

Met Glu Pro Ala Gly Pro Ala Pro Gly Arg Leu Gly Pro Leu Leu Cys

```
1               5                   10                  15

Leu Leu Leu Ala Ala Ser Cys Ala Trp Ser Gly Val Ala Gly Glu Glu
            20                  25                  30

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

Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ala Thr Ser Leu Ile Pro Val Gly
    50                  55                  60

Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Glu Leu Ile Tyr
65                  70                  75                  80

Asn Gln Lys Glu Gly His Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser Asp Leu
                85                  90                  95

Thr Lys Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Gly Asn Ile Thr
            100                 105                 110

Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys Gly Ser
        115                 120                 125

Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu Ser Val
    130                 135                 140

Arg Ala Lys Pro Ser Ala Pro Val Val Ser Gly Pro Ala Ala Arg Ala
145                 150                 155                 160

Thr Pro Gln His Thr Val Ser Phe Thr Cys Glu Ser His Gly Phe Ser
                165                 170                 175

Pro Arg Asp Ile Thr Leu Lys Trp Phe Lys Asn Gly Asn Glu Leu Ser
            180                 185                 190

Asp Phe Gln Thr Asn Val Asp Pro Val Gly Glu Ser Val Ser Tyr Ser
        195                 200                 205
```

Ile His Ser Thr Ala Lys Val Val Leu Thr Arg Glu Asp Val His Ser
210 215 220

Gln Val Ile Cys Glu Val Ala His Val Thr Leu Gln Gly Asp Pro Leu
225 230 235 240

Arg Gly Thr Ala Asn Leu Ser Glu Thr Ile Arg Val Pro Pro Thr Leu
245 250 255

Glu Val Thr Gln Gln Pro Val Arg Ala Glu Asn Gln Val Asn Val Thr
260 265 270

Cys Gln Val Arg Lys Phe Tyr Pro Gln Arg Leu Gln Leu Thr Trp Leu
275 280 285

Glu Asn Gly Asn Val Ser Arg Thr Glu Thr Ala Ser Thr Val Thr Glu
290 295 300

Asn Lys Asp Gly Thr Tyr Asn Trp Met Ser Trp Leu Leu Val Asn Val
305 310 315 320

Ser Ala His Arg Asp Asp Val Lys Leu Thr Cys Gln Val Glu His Asp
325 330 335

Gly Gln Pro Ala Val Ser Lys Ser His Asp Leu Lys Val Ser Ala His
340 345 350

Pro Lys Glu Gln Gly Ser Asn Thr Ala Ala Glu Asn Thr Gly Ser Asn
355 360 365

Glu Arg Asn Ile Tyr Ile Val Val Gly Val Val Cys Thr Leu Leu Val
370 375 380

Ala Leu Leu Met Ala Ala Leu Tyr Leu Val Arg Ile Arg Gln Lys Lys
385 390 395 400

Ala Gln Gly Ser Thr Ser Ser Thr Arg Leu His Glu Pro Glu Lys Asn

405 410 415

Ala Arg Glu Ile Thr Gln Val Gln Ser Leu Asp Thr Asn Asp Ile Thr
420 425 430

Tyr Ala Asp Leu Asn Leu Pro Lys Gly Lys Lys Pro Ala Pro Gln Ala
435 440 445

Ala Glu Pro Asn Asn His Thr Glu Tyr Ala Ser Ile Gln Thr Ser Pro
450 455 460

Gln Pro Ala Ser Glu Asp Thr Leu Thr Tyr Ala Asp Leu Asp Met Val
465 470 475 480

His Leu Asn Arg Thr Pro Lys Gln Pro Ala Pro Lys Pro Glu Pro Ser
485 490 495

Phe Ser Glu Tyr Ala Ser Val Gln Val Pro Arg Lys
500 505

<210> 7
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDR-L1

<400> 7

Gln Gly Ile Ser Gly Tyr
1 5

<210> 8
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDR-L1

<400> 8

Gln Asp Phe Ser Asn Tyr
1 5

<210> 9
<211> 398
<212> PRT
<213> 智人

<400> 9

Met Pro Val Pro Ala Ser Trp Pro His Leu Pro Ser Pro Phe Leu Leu
1 5 10 15

Met Thr Leu Leu Leu Gly Arg Leu Thr Gly Val Ala Gly Glu Asp Glu
20 25 30

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

Ser Ala Thr Leu Arg Cys Ala Met Thr Ser Leu Ile Pro Val Gly Pro
50 55 60

Ile Met Trp Phe Arg Gly Ala Gly Ala Gly Arg Glu Leu Ile Tyr Asn
65 70 75 80

Gln Lys Glu Gly His Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser Glu Leu Thr
85 90 95

Lys Arg Asn Asn Leu Asp Phe Ser Ile Ser Ile Ser Asn Ile Thr Pro
100 105 110

Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys Gly Ser Pro
115 120 125

Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu Ser Val Arg
130 135 140

Ala Lys Pro Ser Ala Pro Val Val Ser Gly Pro Ala Val Arg Ala Thr
145 150 155 160

Pro Glu His Thr Val Ser Phe Thr Cys Glu Ser His Gly Phe Ser Pro
165 170 175

Arg Asp Ile Thr Leu Lys Trp Phe Lys Asn Gly Asn Glu Leu Ser Asp
180 185 190

Phe Gln Thr Asn Val Asp Pro Ala Gly Asp Ser Val Ser Tyr Ser Ile
195 200 205

His Ser Thr Ala Arg Val Val Leu Thr Arg Gly Asp Val His Ser Gln
210 215 220

Val Ile Cys Glu Ile Ala His Ile Thr Leu Gln Gly Asp Pro Leu Arg
225 230 235 240

Gly Thr Ala Asn Leu Ser Glu Ala Ile Arg Val Pro Pro Thr Leu Glu
245 250 255

Val Thr Gln Gln Pro Met Arg Ala Glu Asn Gln Ala Asn Val Thr Cys
260 265 270

Gln Val Ser Asn Phe Tyr Pro Arg Gly Leu Gln Leu Thr Trp Leu Glu
275 280 285

Asn Gly Asn Val Ser Arg Thr Glu Thr Ala Ser Thr Leu Ile Glu Asn
290 295 300

Lys Asp Gly Thr Tyr Asn Trp Met Ser Trp Leu Leu Val Asn Thr Cys
305 310 315 320

Ala His Arg Asp Asp Val Val Leu Thr Cys Gln Val Glu His Asp Gly
325 330 335

Gln Gln Ala Val Ser Lys Ser Tyr Ala Leu Glu Ile Ser Ala His Gln
340 345 350

Lys Glu His Gly Ser Asp Ile Thr His Glu Ala Ala Leu Ala Pro Thr
355 360 365

Ala Pro Leu Leu Val Ala Leu Leu Leu Gly Pro Lys Leu Leu Leu Val
370 375 380

Val Gly Val Ser Ala Ile Tyr Ile Cys Trp Lys Gln Lys Ala
385 390 395

<210> 10
<211> 387
<212> PRT
<213> 智人

<400> 10

Met Pro Val Pro Ala Ser Trp Pro His Pro Pro Gly Pro Phe Leu Leu
1 5 10 15

Leu Thr Leu Leu Leu Gly Leu Thr Glu Val Ala Gly Glu Glu Glu Leu
20 25 30

Gln Met Ile Gln Pro Glu Lys Leu Leu Leu Val Thr Val Gly Lys Thr
35 40 45

Ala Thr Leu His Cys Thr Val Thr Ser Leu Leu Pro Val Gly Pro Val
50 55 60

Leu Trp Phe Arg Gly Val Gly Pro Gly Arg Glu Leu Ile Tyr Asn Gln
65 70 75 80

Lys Glu Gly His Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser Asp Leu Thr Lys
85 90 95

Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Ser Ser Ile Thr Pro Ala
100 105 110

Asp Val Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys Gly Ser Pro Glu
115 120 125

```
Asn Val Glu Phe Lys Ser Gly Pro Gly Thr Glu Met Ala Leu Gly Ala
    130                 135                 140

Lys Pro Ser Ala Pro Val Val Leu Gly Pro Ala Ala Arg Thr Thr Pro
145                 150                 155                 160

Glu His Thr Val Ser Phe Thr Cys Glu Ser His Gly Phe Ser Pro Arg
                165                 170                 175

Asp Ile Thr Leu Lys Trp Phe Lys Asn Gly Asn Glu Leu Ser Asp Phe
            180                 185                 190

Gln Thr Asn Val Asp Pro Thr Gly Gln Ser Val Ala Tyr Ser Ile Arg
        195                 200                 205

Ser Thr Ala Arg Val Val Leu Asp Pro Trp Asp Val Arg Ser Gln Val
    210                 215                 220

Ile Cys Glu Val Ala His Val Thr Leu Gln Gly Asp Pro Leu Arg Gly
225                 230                 235                 240

Thr Ala Asn Leu Ser Glu Ala Ile Arg Val Pro Pro Thr Leu Glu Val
                245                 250                 255

Thr Gln Gln Pro Met Arg Val Gly Asn Gln Val Asn Val Thr Cys Gln
            260                 265                 270

Val Arg Lys Phe Tyr Pro Gln Ser Leu Gln Leu Thr Trp Ser Glu Asn
        275                 280                 285

Gly Asn Val Cys Gln Arg Glu Thr Ala Ser Thr Leu Thr Glu Asn Lys
    290                 295                 300

Asp Gly Thr Tyr Asn Trp Thr Ser Trp Phe Leu Val Asn Ile Ser Asp
305                 310                 315                 320

Gln Arg Asp Asp Val Val Leu Thr Cys Gln Val Lys His Asp Gly Gln
```

325 330 335

Leu Ala Val Ser Lys Arg Leu Ala Leu Glu Val Thr Val His Gln Lys
340 345 350

Asp Gln Ser Ser Asp Ala Thr Pro Gly Pro Ala Ser Ser Leu Thr Ala
355 360 365

Leu Leu Leu Ile Ala Val Leu Leu Gly Pro Ile Tyr Val Pro Trp Lys
370 375 380

Gln Lys Thr
385

<210> 11
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDR-L1

<400> 11

Asn Ile Gly Ser Lys Ser
1 5

<210> 12
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDR-L1

<400> 12

Lys Leu Gly Asp Lys Tyr
1 5

<210> 13
<211> 6
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> CDR-L1

<400> 13

Lys Leu Gly Asp Arg Tyr
1 5

<210> 14
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDR-L1

<400> 14

Gln Asp Ile Ser Ser Trp
1 5

<210> 15
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDR-L1

<400> 15

Gln Ser Val Ser Ser Asn
1 5

<210> 16
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDR-L1

<400> 16

Gln Ser Val Ser Arg Asn

1 5

<210> 17
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDR-L1

<400> 17

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

<210> 18
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDR-L1

<400> 18

Gln Asp Ile Asn Arg Tyr
1 5

<210> 19
<211> 330
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IgG1 Fc域

<400> 19

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

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

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

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

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

Lys Ala Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

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

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

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

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 20
<211> 330
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IgG1 Fc域

<220>
<221> SITE
<222> (98)..(98)
<223> Xaa爲Val或Ala

<400> 20

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

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

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

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

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

Lys Xaa Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

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

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

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

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 21
<211> 330
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IgG1 Fc域

<220>
<221> SITE
<222> (98)..(98)
<223> Xaa爲Val或Ala

<220>
<221> SITE
<222> (119)..(119)
<223> Xaa爲Gly或Ala

<220>
<221> SITE
<222> (122)..(122)
<223> Xaa爲Ser或Asp

<220>

<221> SITE
<222> (215)..(215)
<223> Xaa爲Ile或Glu

<400> 21

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

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

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

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

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

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

Lys Xaa Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
            100                 105                 110

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

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

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

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175
```

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
                325                 330
```

<210> 22
<211> 330
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IgG1 Fc域

<220>

<221> SITE
<222> (98)..(98)
<223> Xaa爲Val或Ala

<400> 22

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

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

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

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

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

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

Lys Xaa Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
            100                 105                 110

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

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

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

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175
```

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
                325                 330
```

<210> 23
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDR-L2

<400> 23

Leu Gly Ser
1

<210> 24
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDR-L2

<400> 24

Ala Ala Ser
1

<210> 25
<211> 330
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IgG1 Fc域

<220>
<221> SITE
<222> (98)..(98)
<223> Xaa爲Val或Ala

<220>
<221> SITE
<222> (311)..(311)
<223> Xaa爲Met或Leu

<220>
<221> SITE
<222> (317)..(317)
<223> Xaa爲Asn或Ser

<400> 25

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

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

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

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

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

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

Lys Xaa Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

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

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

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

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
                325                 330
```

<210> 26
<211> 330
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IgG1 Fc域

<220>
<221> SITE
<222> (97)..(97)
<223> Xaa爲Lys或Arg

<220>
<221> SITE
<222> (239)..(239)
<223> Xaa爲Asp或Glu

<220>
<221> SITE
<222> (241)..(241)

<223> Xaa爲Leu或Met

<400> 26

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 27
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDR-L2

<400> 27

Asp Asp Ser
1

<210> 28
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDR-L2

<400> 28

His Asp Asp
1

<210> 29
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDR-L2

<400> 29

Gln Asp Asp
1

<210> 30
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDR-L2

<400> 30

Gln Asp Thr
1

<210> 31
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> CDR-L2

<400> 31

Gly Ala Ser
1

<210> 32
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDR-L2

<400> 32

Trp Ala Ser
1

<210> 33
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDR-L2

<400> 33

Arg Ala Asn
1

<210> 34
<211> 327
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IgG4 Fc域

<400> 34

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

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

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

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

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

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

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro
100 105 110

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

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

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
145 150 155 160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
165 170 175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
180 185 190

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

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
210 215 220

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

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

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

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

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

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

Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
325

<210> 35
<211> 327
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IgG4 Fc域

<400> 35

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

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

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

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

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

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

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110

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

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

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
145 150 155 160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
165 170 175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
180 185 190

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

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
210 215 220

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

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

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

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

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

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

Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
325

<210> 36
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDR-L3

<400> 36

Met Gln Gly Leu Gln Thr Pro Arg Thr
1 5

<210> 37
<211> 327
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IgG4 Fc域

<220>
<221> SITE
<222> (108)..(108)

<223> Xaa爲Ser或Pro

<220>
<221> SITE
<222> (115)..(115)
<223> Xaa爲Leu或Glu

<400> 37

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

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

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

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

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

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

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Xaa Cys Pro Ala Pro
            100                 105                 110

Glu Phe Xaa Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
        115                 120                 125

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

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
145                 150                 155                 160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
```

165 170 175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
180 185 190

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

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
210 215 220

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

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

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

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

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

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

Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
325

<210> 38
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDR-L3

<400> 38

Gln Gln Phe Thr Ser Asp Leu Ile Thr
1 5

<210> 39
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDR-L3

<400> 39

Gln Gln Tyr Asp Asn Leu Pro Tyr Thr
1 5

<210> 40
<211> 503
<212> PRT
<213> 智人

<400> 40

Met Glu Pro Ala Gly Pro Ala Pro Gly Arg Leu Gly Pro Leu Leu Cys
1 5 10 15

Leu Leu Leu Ala Ala Ser Cys Ala Trp Ser Gly Val Ala Gly Glu Glu
20 25 30

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

Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ala Thr Ser Leu Ile Pro Val Gly
50 55 60

Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Glu Leu Ile Tyr
65 70 75 80

Asn Gln Lys Glu Gly His Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser Asp Leu
85 90 95

Thr Lys Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Gly Asn Ile Thr
100 105 110

Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys Gly Ser
115 120 125

Pro Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu Ser Val Arg
130 135 140

Ala Lys Pro Ser Ala Pro Val Val Ser Gly Pro Ala Ala Arg Ala Thr
145 150 155 160

Pro Gln His Thr Val Ser Phe Thr Cys Glu Ser His Gly Phe Ser Pro
165 170 175

Arg Asp Ile Thr Leu Lys Trp Phe Lys Asn Gly Asn Glu Leu Ser Asp
180 185 190

Phe Gln Thr Asn Val Asp Pro Val Gly Glu Ser Val Ser Tyr Ser Ile
195 200 205

His Ser Thr Ala Lys Val Val Leu Thr Arg Glu Asp Val His Ser Gln
210 215 220

Val Ile Cys Glu Val Ala His Val Thr Leu Gln Gly Asp Pro Leu Arg
225 230 235 240

Gly Thr Ala Asn Leu Ser Glu Thr Ile Arg Val Pro Pro Thr Leu Glu
245 250 255

Val Thr Gln Gln Pro Val Arg Ala Glu Asn Gln Val Asn Val Thr Cys
260 265 270

Gln Val Arg Lys Phe Tyr Pro Gln Arg Leu Gln Leu Thr Trp Leu Glu
275 280 285

Asn Gly Asn Val Ser Arg Thr Glu Thr Ala Ser Thr Val Thr Glu Asn
290 295 300

Lys Asp Gly Thr Tyr Asn Trp Met Ser Trp Leu Leu Val Asn Val Ser
305 310 315 320

Ala His Arg Asp Asp Val Lys Leu Thr Cys Gln Val Glu His Asp Gly
325 330 335

Gln Pro Ala Val Ser Lys Ser His Asp Leu Lys Val Ser Ala His Pro
340 345 350

Lys Glu Gln Gly Ser Asn Thr Ala Ala Glu Asn Thr Gly Ser Asn Glu
355 360 365

Arg Asn Ile Tyr Ile Val Val Gly Val Val Cys Thr Leu Leu Val Ala
370 375 380

Leu Leu Met Ala Ala Leu Tyr Leu Val Arg Ile Arg Gln Lys Lys Ala
385 390 395 400

Gln Gly Ser Thr Ser Ser Thr Arg Leu His Glu Pro Glu Lys Asn Ala
405 410 415

Arg Glu Ile Thr Gln Asp Thr Asn Asp Ile Thr Tyr Ala Asp Leu Asn
420 425 430

Leu Pro Lys Gly Lys Lys Pro Ala Pro Gln Ala Ala Glu Pro Asn Asn
435 440 445

His Thr Glu Tyr Ala Ser Ile Gln Thr Ser Pro Gln Pro Ala Ser Glu
450 455 460

Asp Thr Leu Thr Tyr Ala Asp Leu Asp Met Val His Leu Asn Arg Thr
465 470 475 480

Pro Lys Gln Pro Ala Pro Lys Pro Glu Pro Ser Phe Ser Glu Tyr Ala
485 490 495

Ser Val Gln Val Pro Arg Lys
500

<210> 41
<211> 330
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IgG1 Fc域

<400> 41

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 42
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDR-L3

<400> 42

Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His Tyr Val
1 5 10

<210> 43
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDR-L3

<400> 43

Gln Thr Trp Asp Ser Ser Thr Val Val
1 5

<210> 44
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDR-L3

<400> 44

Gln Ala Trp Asp Ser Ser Thr Ala Val
1 5

<210> 45
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDR-L3

<400> 45

Gln Ala Cys Asp Ser Ser Thr Ala Val
1 5

<210> 46
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDR-L3

<400> 46

Gln Glu Ala Asn Ser Phe Pro Tyr Thr
1 5

<210> 47
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDR-L3

<400> 47

Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Tyr Thr
1 5

<210> 48
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDR-L3

<400> 48

Gln Gln Tyr Tyr Asn Thr Pro Pro Trp Thr
1 5 10

<210> 49
<211> 9

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDR-L3

<400> 49

Leu Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Phe Thr
1 5

<210> 50
<211> 330
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IgG1 Fc域

<400> 50

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

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

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

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

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

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

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

```
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Asp Val Phe Leu Phe Pro Pro
        115                 120                 125

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

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

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 51
<211> 330
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IgG1 Fc域

<400> 51

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 52
<211> 330
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IgG1 Fc域

<400> 52

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 53
<211> 330
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> IgG1 Fc域

<400> 53

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

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

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

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

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

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

Lys Ala Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
            100                 105                 110

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

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

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

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 54
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDR-H1

<400> 54

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser Asn Trp
1 5

<210> 55
<211> 330
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IgG1 Fc域

<400> 55

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 56
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDR-H1

<400> 56

Asp Tyr Ser Ile Ser Ser Gly Tyr Tyr
1 5

<210> 57
<211> 330
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IgG1 Fc域

<400> 57

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 58
<211> 330
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IgG1 Fc域

<400> 58

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

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

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

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

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

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

Lys Ala Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

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

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

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

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 59
<211> 8

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDR-H1

<400> 59

Gly Phe Thr Phe Ser Lys Phe Gly
1 5

<210> 60
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDR-H1

<400> 60

Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr Tyr
1 5

<210> 61
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDR-H1

<400> 61

Gly Gly Ser Phe Ser Thr Tyr Tyr
1 5

<210> 62
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDR-H1

<400> 62

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala
1 5

<210> 63
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDR-H1

<400> 63

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Trp
1 5

<210> 64
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDR-H1

<400> 64

Gly Phe Ile Phe Ser Asn Tyr Gly
1 5

<210> 65
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDR-H1

<400> 65

Gly Tyr Thr Phe Arg Asn Phe Gly
1 5

<210> 66
<211> 330
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IgG1 Fc域

<400> 66

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

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

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

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

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

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

Lys Ala Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
            100                 105                 110

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

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

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

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175
```

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
                325                 330
```

<210> 67
<211> 330
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IgG1 Fc域

<400> 67

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 68
<211> 330
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IgG1 Fc域

<400> 68

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 69
<211> 330
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IgG1 Fc域

<400> 69

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 70
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDR-H2

<400> 70

Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr
1 5

<210> 71
<211> 330
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IgG1 Fc域

<400> 71

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 72
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDR-H2

<400> 72

Ile Tyr His Ser Gly Asn Thr
1 5

<210> 73
<211> 330
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> IgG1 Fc域

<400> 73

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

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

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

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

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

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

Lys Ala Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
            100                 105                 110

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

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

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

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
                325                 330
```

<210> 74
<211> 330
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IgG1 Fc域

<400> 74

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

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

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

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

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

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

Lys Ala Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

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

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

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

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 75
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDR-H2

<400> 75

Ile Ser Tyr Asp Gly Asn Asn Lys
1 5

<210> 76
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDR-H2

<400> 76

Ile Asn His Ser Gly Ser Thr
1 5

<210> 77
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDR-H2

<400> 77

Ile Ser Gly Ser Gly Gly Asp Thr
1 5

<210> 78
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDR-H2

<400> 78

Ile His Asn Asp Gly Ser Arg Thr
1 5

<210> 79
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDR-H2

<400> 79

Ile Ser Gly Ser Gly Ser Ser Thr
1 5

<210> 80
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDR-H2

<400> 80

Ile Ser Tyr Asp Gly Arg Asn Glu
1 5

<210> 81
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDR-H2

<400> 81

Ile Asp Thr Asn Thr Gly Glu Pro
1 5

<210> 82
<211> 327
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IgG4 Fc域

<400> 82

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

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

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

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

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

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

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro
100 105 110

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

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

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
145 150 155 160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
165 170 175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
180 185 190

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

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
210 215 220

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

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

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

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

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

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

Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
325

<210> 83
<211> 327
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IgG4 Fc域

<400> 83

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

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

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

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

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

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

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110

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

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

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
145 150 155 160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
165 170 175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
180 185 190

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

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
210 215 220

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

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

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

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

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

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

Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
325

<210> 84
<211> 327
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IgG4 Fc域

<400> 84

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

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

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

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

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

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

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro
100 105 110

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

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

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
145 150 155 160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
165 170 175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
180 185 190

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

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
210 215 220

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

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

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

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

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

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

Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
325

<210> 85
<211> 327
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IgG4 Fc域

<400> 85

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

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

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

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

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

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

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro
100 105 110

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

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

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
145 150 155 160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
165 170 175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
180 185 190

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

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
210 215 220

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

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

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

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

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

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

Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
325

<210> 86
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDR-H3

<400> 86

Ala Arg Arg Gly Ile Trp Phe Gly Val Gly Pro
1 5 10

<210> 87
<211> 327
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IgG4 Fc域

<400> 87

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

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

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

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

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

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

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro
100 105 110

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

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

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
145 150 155 160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
165 170 175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
180 185 190

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

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
210 215 220

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

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

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

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

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

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

Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
325

<210> 88
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDR-H3

<400> 88

Ala Arg Glu Gly Ile Glu Gly Tyr Tyr Phe Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 89
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDR-H3

<400> 89

Ala Arg Asp Lys Cys Ser Thr Thr Thr Cys Ser Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 90

<400> 90
000

<210> 91

<400> 91

000

<210> 92
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDR-H3

<400> 92

Trp Ala Ala Ala Gly Ala Phe Tyr Ile
1 5

<210> 93
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDR-H3

<400> 93

Ser Arg Val Asp Ser Gly Ser Tyr Pro Tyr Tyr Asp Gly Leu Asp Val
1 5 10 15

<210> 94
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDR-H3

<400> 94

Ala Ser Ser His Tyr Gly Ser Gly Ser Phe Pro Asp Ser Tyr Gly Met
1 5 10 15

Asp Val

<210> 95
<211> 13

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDR-H3

<400> 95

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

<210> 96
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDR-H3

<400> 96

Thr Arg Asp Pro Pro Pro Tyr Asp Ile Leu Thr Gly Tyr Pro Phe Asp
1 5 10 15

Tyr

<210> 97
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDR-H3

<400> 97

Ala Ala Tyr Ser Gly Ser Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10

<210> 98
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> CDR-H3

<400> 98

Ala Lys Gly Ser Gly Ser Tyr Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

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

<220>
<223> CDR-H3

<400> 99

Ala Arg Ser Arg Gly Asn Tyr Phe Ala Met Glu Tyr
1 5 10

<210> 100

<400> 100
000

<210> 101

<400> 101
000

<210> 102

<400> 102
000

<210> 103

<400> 103
000

<210> 104
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH序列

<400> 104

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

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

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

Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

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

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

Ala Arg Arg Gly Ile Trp Phe Gly Val Gly Pro Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 105

<400> 105
000

<210> 106
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH序列

<400> 106

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

1 5 10 15

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

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

Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Gly Ile Glu Gly Tyr Tyr Phe Tyr Tyr Gly Met Asp Val
100 105 110

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

<210> 107
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH序列

<400> 107

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

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

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

35 40 45

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

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

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

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

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 108

<400> 108
000

<210> 109

<400> 109
000

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

<220>
<223> VH序列

<400> 110

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

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

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

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

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

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

Trp Ala Ala Ala Gly Ala Phe Tyr Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 111
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH序列

<400> 111

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

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

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

Gly Glu Ile Asn His Ser Gly Ser Thr Asn Phe Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

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

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

Arg Val Asp Ser Gly Ser Tyr Pro Tyr Tyr Asp Gly Leu Asp Val Trp
100 105 110

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

<210> 112
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH序列

<400> 112

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

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

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

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

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

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

Ser Ser His Tyr Gly Ser Gly Ser Phe Pro Asp Ser Tyr Gly Met Asp
100 105 110

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

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

<220>
<223> VH序列

<400> 113

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

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

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

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

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

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

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

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 114
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH序列

<400> 114

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 115
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH序列

<400> 115

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

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

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

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

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

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

Ala Ala Tyr Ser Gly Ser Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 116
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH序列

<400> 116

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

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

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

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

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

Ala Ala Tyr Ser Gly Ser Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 117
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH序列

<400> 117

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

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

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

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Arg Asn Glu Asp His Val Asp Ser Val

50 55 60

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

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

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

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 118
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH序列

<400> 118

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

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

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

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

Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys

85 90 95

Ala Arg Ser Arg Gly Asn Tyr Phe Ala Met Glu Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 119

<400> 119
000

<210> 120

<400> 120
000

<210> 121

<400> 121
000

<210> 122

<400> 122
000

<210> 123
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL序列

<400> 123

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

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

Asn Gly Phe Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser

35 40 45

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

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

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

Leu Gln Thr Pro Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 124

<400> 124
000

<210> 125
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL序列

<400> 125

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 Gly Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 126
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL序列

<400> 126

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp Phe 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 Ala Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

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

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

<210> 127

<400> 127
000

<210> 128

<400> 128
000

<210> 129
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL序列

<400> 129

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

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

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

Asp Asp Ser Gly Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Leu Ser Gly Ser
50 55 60

Lys Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His
85 90 95

Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
100 105

<210> 130
<211> 106

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL序列

<400> 130

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

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

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

His Asp Asp Arg Arg Pro Ala Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ala Gly Ser
50 55 60

Ala Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Met
65 70 75 80

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

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 131
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL序列

<400> 131

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

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

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

Gln Asp Asp Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Met
65 70 75 80

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

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 132
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL序列

<400> 132

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

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

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

Gln Asp Thr Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Met
65 70 75 80

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

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 133
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL序列

<400> 133

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

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

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

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

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

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

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

<210> 134
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL序列

<400> 134

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30

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

Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala 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 Gly Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Tyr
85 90 95

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

<210> 135
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL序列

<400> 135

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Arg Asn
20 25 30

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

Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala 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 Gly Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Tyr
85 90 95

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

<210> 136
<211> 114
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL序列

<400> 136

Asp Ile Val Leu 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 Asn Ser
20 25 30

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

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Ile 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 Asn Thr Pro Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu
100 105 110

Ile Lys

<210> 137
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL序列

<400> 137

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

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

Leu Ser Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Lys Thr Leu Ile
35 40 45

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

Ser Gly Ser Gly Gln Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Tyr
65 70 75 80

Glu Asp Met Gly Phe Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 138

<400> 138
000

<210> 139

<400> 139
000

<210> 140

<400> 140
000

<210> 141

<400> 141
000

<210> 142
<211> 354
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> VH序列

<400> 142
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggggac cctgtccctc 60

acctgcgctg tctctggtgg ctccatcagc agtagtaact ggtggagttg ggtccgccag 120

cccccaggga aggggctgga atggattggg gaaatctatc atagtgggag caccaactac 180

aacccgtccc tcaagagtcg agtcaccata tcagtagaca agtccaagaa ccagttctcc 240

ctgaagctga gttctgtgac cgccgcggac acggccgtgt attactgtgc gagaaggggg 300

atatggttcg gggtcggtcc ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctca 354

<210> 143

<400> 143
000

<210> 144
<211> 369
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> VH序列

<400> 144
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggggac cctgtctctc 60

acctgcgctg tctctggtgg ctccatcagc agtagtaact ggtggagttg ggtccgccag 120

cccccaggga aggggctgga gtggattggg gaaatctatc atagtgggaa caccaactac 180

aacccgtccc tcaagagtcg agtcaccata tcagtagaca agtccaagaa ccagttctcc 240

ctgaagctga gctctgtgac cgccgcggac acggccgtgt attactgtgc gagagagggt 300

atagaggggt actacttcta ctacggtatg gacgtctggg gccaagggac cacggtcacc 360

gtctcctca 369

<210> 145
<211> 363
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> VH序列

<400> 145
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctgctgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcgctg tctctgatta ctccatcagc agtggttact actggggctg gatccggcag 120

cccccgggga aggggctgga gtggattggg agtatctatc atagtgggaa tacctattat 180

aacccgtccc tcaagagtcg agtcaccata ttagtagaca cgtccaagaa ccagttctcc 240

ctgaagctga gctctgtgac cgccgcagac acggccgtgt attactgtgc gagagataaa 300

tgtagtacta caacctgctc ctttgactac tggggccagg gaaccctggt caccgtctcc 360

tca 363

<210> 146

<400> 146
000

<210> 147

<400> 147
000

<210> 148
<211> 348
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> VH序列

<400> 148
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt aaatttggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaaataa taaatactat 180

acagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaggaa cacgctgtat 240

ctgcaaatgg acagcgtgaa acctgaggac acggctgtgt actattcctg ggcagcagct 300

ggtgcttttt atatctgggg ccaagggaca atggtcaccg tctcttca 348

<210> 149
<211> 366
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> VH序列

<400> 149
caggtgcagc tacagcagtg gggcgcagga ctgttgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcgctg tctatggtgg gtccttcagt ggttactact ggagctggat tcgccagccc 120

ccagggaagg ggctggagtg gattggggaa atcaatcata gtggaagcac caacttcaac 180

ccgtccctca agagtcgagt caccatatca gtagacacgt ccaagaacca gttctccctg 240

aagctgaggt ctgtgaccgc cgcggacacg gctgtgtatt actgttcgag agtcgatagt 300

gggagctatc cctactacga cggtttggac gtctggggcc aagggaccac ggtcaccgtc 360

tcctca 366

<210> 150
<211> 372
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> VH序列

<400> 150
caggtgcagc tacagcagtg gggcgcagga ctgttgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcgctg tctatggtgg gtccttcagt acttactact ggaactggat ccgccagccc 120

ccagggaagg ggctggagtg gattggggaa atcaatcata gtggaagcac caactacaac 180

ccgtccctca agagtcgagt catcatatca gtagacacgt ccaagaacca gttctccctg 240

aagctgagct ctgtgaccgc cgcggacacg gctgtgtatt actgtgcgag cagtcattat 300

ggttcgggga gttttcccga ctcctacggt atggacgtct ggggccaagg gaccacggtc 360

accgtctccg ca 372

<210> 151
<211> 360
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> VH序列

<400> 151
gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt cacgtttagc agctatgcca tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtctcagct attagtggta gtggtggtga cacttactac 180

gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagag cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagacggt 300

gggagctact acccccccctt tgactactgg ggccagggaa ccctggtcac cgtctcctca 360

<210> 152
<211> 372
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> VH序列

<400> 152
gaggtgcagc tggtggagtc cgggggaggc ttagttcagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcttgtgcag cctctggatt caccttcagt agctactgga tgcactgggt ccgccaagct 120

ccagggaagg ggctggtgtg ggtctcacgt attcataatg atgggagtag aacaagttac 180

gcggactccg tgaagggccg attcactatc tccagagaca acgccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga gcagtctgcg agccgaggac acggctgtgt attactgtac aagagatccc 300

cctccttacg atattttgac tggttacccc tttgactact ggggccaggg aaccctggtc 360

accgtctcct ca 372

<210> 153
<211> 363
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> VH序列

<400> 153
gaggtgcagg tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttttagc agctatgcca tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtctcagct attagtggta gtggtagtag cacacactac 180

gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc ggcgtatagt 300

gggagctact actactatgg aatggacgtc tggggacaag ggaccacggt caccgtctcc 360

tca 363

<210> 154
<211> 363
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> VH序列

<400> 154
gaggtgcaga tgttggagtc tgggggaggc ttggttcagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt cacctttagc agctatgcca tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtctcagct attagtggta gtggtagtag cacacactac 180

gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgttt attactgtgc ggcgtatagt 300

gggagctact actactatgg aatggacgtc tggggacagg ggaccacggt caccgtctcc 360

tca 363

<210> 155
<211> 354
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> VH序列

<400> 155
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgtag cctctggatt catcttcagt aactatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaagaaa tgaagaccat 180

gtagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtat attactgtgc gaaagggtcg 300

gggagctact actttgacta ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctca 354

<210> 156
<211> 357
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>
<223> VH序列

<400> 156
cagatccagt tggtgcagtc tggacctgag ctgaagaagc ctggagagac agtcaagatc 60

tcctgcaagg gttctgggta taccttcaga aactttggaa tgaattgggt gaagcaggct 120

ccaggaatgg gtttaaagtg gatggtgtgg atagacacca acactggaga gccaacatat 180

gctgaagagt tcaagggacg gtttgccttc tctttggaaa cctctgccag cactgcctat 240

ttgcagatca acaacctcaa aaatgaggac acggctacat atttctgtgc aagatcgaga 300

ggtaactact ttgctatgga gtattggggg caaggaacct cagtcaccgt ctcctca 357

<210> 157

<400> 157
000

<210> 158

<400> 158
000

<210> 159

<400> 159
000

<210> 160

<400> 160
000

<210> 161
<211> 336
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> VL序列

<400> 161
gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60

atctcctgca ggtctagtca gagcctccta catggtaatg gattcaacta tttggattgg 120

tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctcctgatct atttgggttc taatcgggcc 180

tccggggtcc ctgacaggtt cactggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240

agcagagtgg aggctgagga tgttggggtt tattactgca tgcaaggtct acaaactcct 300

cggacgttcg gccaagggac caaggtggaa atcaaa 336

<210> 162

<400> 162
000

<210> 163
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> VL序列

<400> 163
gacatccagt tgacccagtc tccatccttc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggccagtca gggcattagc ggttatttag actggtatca gcaaaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccactt tacaaagagg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcaatctca caatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttatta ctgtcaacag tttactagtg acctcatcac cttcggccaa 300

gggacacgac tggagattaa a 321

<210> 164
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> VL序列

<400> 164
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc aggcgagtca ggactttagc aactatttaa attggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctacgct gcatccaatt tggaaacagg ggtcccatcg 180

aggttcagtg gaagtggatc tgggacagat tttactttca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagatattg cagtatatta ctgtcaacag tatgataatc tcccgtacac ttttggccag 300

gggaccaagc tggagatcaa a 321

<210> 165

<400> 165
000

<210> 166

<400> 166
000

<210> 167
<211> 324
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> VL序列

<400> 167
tcctatgtgc tgactcagcc accctcggtg tcagtggccc caggacagac ggccaggatt 60

acctgtgggg gatacaacat tggaagtaaa agtgtgcact ggtaccagca gaaggcaggc 120

caggcccctg tgctggtcgt ctatgatgat agcggccggc cctcagggat ccctgagcga 180

ttgtctggct ccaagtctgg gaacacggcc accctgacca tcagcagggt cgaagccggg 240

gatgaggccg actattactg tcaggtgtgg gatagtagta gtgatcatta tgtcttcgga 300

actgggacca aggtcaccgt ccta 324

<210> 168
<211> 318
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> VL序列

<400> 168
tcctctgaat tgactcagcc accctcagtg tccgtgtccc caggacagac agccagcatc 60

acctgctctg gagataaatt gggggataaa tatgtttact ggtatcaaca gaagccaggc 120

cagtcccctg tgttggtcat ctatcatgat gatcggcggc ccgctgggat ccctgagcga 180

ttcgctggct ccgcttctgg gaacacagcc actctgacca tcagcgggac ccaggctatg 240

gatgaggctg actattactg tcagacgtgg gacagcagca ctgtggtttt cggcggaggg 300

accaagctga ccgtccta 318

<210> 169
<211> 318
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> VL序列

<400> 169
tcctatgaat tgactcagtc accctcagtg tccgtgtccc caggacagac agccagcatc 60

acctgctctg gagataaatt gggggataga tatgcttggt ggtatcagca gaagccaggc 120

cagtcccctg tgctggtcat ctatcaagat gacaagcggc cctcagggat ccctgagcga 180

ttctctggct ccaactctgg gaacacagcc actctgacca tcagcgggac ccaggctatg 240

gatgaggctg actattactg tcaggcgtgg gacagcagca ctgcggtatt cggcggaggg 300

accaagctga ccgtccta 318

<210> 170
<211> 318
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> VL序列

<400> 170
tcctatgagc tgactcagcc accctcagtg tccgtgtccc caggacagac agccagcatc 60

acctgctctg gagataaatt gggggataga tatgcttgct ggtatcagca gaagccaggc 120

cagtcccctg tactggtcat ctatcaagat accaagcggc cctcagggat ccctgagcga 180

ttctctggct ccaactctgg gaacacagcc actctgacca tcagcgggac ccaggctatg 240

gatgaggctg actattactg tcaggcgtgc gacagcagca ctgcggtgtt cggcggaggg 300

accaagctga ccgtccta 318

<210> 171
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> VL序列

<400> 171
gacatccaga tgacccagtc tccgtcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgtc gggcgagtca ggatattagc agctggttag cctggtttca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatggt gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttacta ttgtcaagag gctaacagtt tcccgtatac ttttggccag 300

gggaccaagc tggagatcaa a 321

<210> 172
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> VL序列

<400> 172
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcaacttag cctggtacca gcagaaatct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240

gaagattttg caggttatta ctgccagcag tataataact ggccgtacac ttttggccag 300

gggaccaagc tggagatcaa a 321

<210> 173
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> VL序列

<400> 173
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagt aggaatttag cctggtacca gcagaaatct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240

gaagattttg caggttatta ctgccagcag tataataact ggccgtacac ttttggccag 300

gggaccaagc tggagatcaa a 321

<210> 174
<211> 342
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> VL序列

<400> 174
gacatcgtgc tgacccagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcga gagggccacc 60

atcaactgca agtccagcca gactgtttta aacagctcca acaataagaa ctacctagct 120

tggtaccagc agaaaccagg acagcctcct aagctgctca tttactgggc atctatccgg 180

gaatccgggg tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc 240

atcagcagcc tgcaggctga agatgtggca gtttattact gtcagcaata ttataatact 300

cctccgtgga cgttcggcca agggaccaag gtggaaatca aa 342

<210> 175
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> VL序列

<400> 175
gacatcaaga tgacccagtc tccatcttcc atgtatgcat ctctaggaga gagagtcact 60

gtcacttgca aggcgagtca ggacattaat cgctatttaa gctggttcca gcagaaacca 120

gggaaatctc ctaagaccct gatctatcgt gcaaacagat tggtagatgg ggtcccatca 180

aggttcagtg gcagtggatc tgggcaagat tattctctca ccatcagcag cctggagtat 240

gaagatatgg gattttatta ttgtctacag tatgatgagt ttccattcac gttcggctcg 300

gggacaaagt tggaaataaa a 321

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種含Fc之抗體，其對SIRPα及SIRPβ1中之一或多者具有特異性，且亦對SIRPγ具有特異性，其中該抗體與細胞上SIRPα、SIRPβ1及SIRPγ中之一或多者的結合誘導該細胞耗竭。

【請求項2】

一種抗體，其對SIRPα及SIRPβ1中之一或多者具有特異性且對SIRPγ具有特異性，其中該抗體包含重鏈可變區及輕鏈可變區，且

其中該重鏈可變區包含：

i. 互補決定區1 (CDR-H1)序列，其選自由SEQ ID NO: 54、56及59至65組成之群，及

ii. CDR-H2序列，其選自由SEQ ID NO: 70、72及75至81組成之群；及

iii. CDR-H3序列，其選自由SEQ ID NO: 86、88至89及92至99組成之群；及/或

其中該輕鏈可變區包含：

i. 輕鏈CDR 1 (CDR-L1)序列，其選自由SEQ ID NO: 5、7至8及11至18組成之群；

ii. CDR-L2序列，其選自由SEQ ID NO: 23至24及27至33組成之群；及

iii. CDR-H3序列，其選自由SEQ ID NO: 36、38至39及42至49組成之群。

【請求項3】

如請求項1或2之抗體，其中該抗體包含選自由以下組成之群的重鏈及輕鏈可變鏈CDR序列組合：

a. SEQ ID NO: 5、SEQ ID NO: 23、SEQ ID NO: 36、SEQ ID NO: 54、SEQ ID NO: 70及SEQ ID NO: 86；

b. SEQ ID NO: 7、SEQ ID NO: 24、SEQ ID NO: 38、SEQ ID NO: 54、SEQ ID NO: 72及SEQ ID NO: 88；

c. SEQ ID NO: 8、SEQ ID NO: 24、SEQ ID NO: 39、SEQ ID NO: 56、SEQ ID NO: 72及SEQ ID NO: 89；

d. SEQ ID NO: 11、SEQ ID NO: 27、SEQ ID NO: 42、SEQ ID NO: 59、SEQ ID NO: 75及SEQ ID NO: 92；

e. SEQ ID NO: 12、SEQ ID NO: 28、SEQ ID NO: 43、SEQ ID NO: 60、SEQ ID NO: 76及SEQ ID NO: 93；

f. SEQ ID NO: 13、SEQ ID NO: 29、SEQ ID NO: 44、SEQ ID NO: 61、SEQ ID NO: 76及SEQ ID NO: 94；

g. SEQ ID NO: 13、SEQ ID NO: 30、SEQ ID NO: 45、SEQ ID NO: 62、SEQ ID NO: 77及SEQ ID NO: 95；

h. SEQ ID NO: 14、SEQ ID NO: 31、SEQ ID NO: 46、SEQ ID NO: 63、SEQ ID NO: 78及SEQ ID NO: 96；

i. SEQ ID NO: 15、SEQ ID NO: 31、SEQ ID NO: 47、SEQ ID NO: 62、SEQ ID NO: 79及SEQ ID NO: 97；

j. SEQ ID NO: 16、SEQ ID NO: 31、SEQ ID NO: 47、SEQ ID NO: 62、SEQ ID NO: 79及SEQ ID NO: 97；

k. SEQ ID NO: 17、SEQ ID NO: 32、SEQ ID NO: 48、SEQ ID NO:

64、SEQ ID NO: 80及SEQ ID NO: 98；及

l. SEQ ID NO: 18、SEQ ID NO: 33、SEQ ID NO: 49、SEQ ID NO: 65、SEQ ID NO: 81及SEQ ID NO: 99。

【請求項4】

如請求項1至3中任一項之抗體，其中該重鏈可變區包含選自由SEQ ID NO: 104、106至107及110至118組成之群的序列。

【請求項5】

如請求項1至4中任一項之抗體，其中該輕鏈可變區包含選自由SEQ ID NO: 123、125至126及129至137組成之群的序列。

【請求項6】

如請求項1至5中任一項之抗體，其中該重鏈可變區序列及該輕鏈可變區序列係選自由以下組成之群：

a. SEQ ID NO: 104及SEQ ID NO: 123；

b. SEQ ID NO: 106及SEQ ID NO: 125；

c. SEQ ID NO: 107及SEQ ID NO: 126；

d. SEQ ID NO: 110及SEQ ID NO: 129；

e. SEQ ID NO: 111及SEQ ID NO: 130；

f. SEQ ID NO: 112及SEQ ID NO: 131；

g. SEQ ID NO: 113及SEQ ID NO: 132；

h. SEQ ID NO: 114及SEQ ID NO: 133；

i. SEQ ID NO: 115及SEQ ID NO: 134；

j. SEQ ID NO: 116及SEQ ID NO: 135；

k. SEQ ID NO: 117及SEQ ID NO: 136；及

l. SEQ ID NO: 118及SEQ ID NO: 137。

【請求項7】

如請求項1至5中任一項之抗體，其中該抗體之該重鏈可變域包含胺基酸序列SEQ ID NO: 104或與其具有至少80%序列一致性之胺基酸序列；及/或其中該抗體之該輕鏈可變域包含胺基酸序列SEQ ID NO: 123或與其具有至少80%序列一致性之胺基酸序列。

【請求項8】

如請求項1至5中任一項之抗體，其中該抗體之該重鏈可變域包含胺基酸序列SEQ ID NO: 106或與其具有至少80%序列一致性之胺基酸序列；及/或其中該抗體之該輕鏈可變域包含胺基酸序列SEQ ID NO: 125或與其具有至少80%序列一致性之胺基酸序列。

【請求項9】

如請求項1至5中任一項之抗體，其中該抗體之該重鏈可變域包含胺基酸序列SEQ ID NO: 107或與其具有至少80%序列一致性之胺基酸序列；及/或其中該抗體之該輕鏈可變域包含胺基酸序列SEQ ID NO: 126或與其具有至少80%序列一致性之胺基酸序列。

【請求項10】

如請求項1至5中任一項之抗體，其中該抗體之該重鏈可變域包含胺基酸序列SEQ ID NO: 110或與其具有至少80%序列一致性之胺基酸序列；及/或其中該抗體之該輕鏈可變域包含胺基酸序列SEQ ID NO: 129或與其具有至少80%序列一致性之胺基酸序列。

【請求項11】

如請求項1至5中任一項之抗體，其中該抗體之該重鏈可變域包含胺

基酸序列SEQ ID NO: 111或與其具有至少80%序列一致性之胺基酸序列；及/或其中該抗體之該輕鏈可變域包含胺基酸序列SEQ ID NO: 130或與其具有至少80%序列一致性之胺基酸序列。

【請求項12】

如請求項1至5中任一項之抗體，其中該抗體之該重鏈可變域包含胺基酸序列SEQ ID NO: 112或與其具有至少80%序列一致性之胺基酸序列；及/或其中該抗體之該輕鏈可變域包含胺基酸序列SEQ ID NO: 131或與其具有至少80%序列一致性之胺基酸序列。

【請求項13】

如請求項1至5中任一項之抗體，其中該抗體之該重鏈可變域包含胺基酸序列SEQ ID NO: 113或與其具有至少80%序列一致性之胺基酸序列；及/或其中該抗體之該輕鏈可變域包含胺基酸序列SEQ ID NO: 132或與其具有至少80%序列一致性之胺基酸序列。

【請求項14】

如請求項1至5中任一項之抗體，其中該抗體之該重鏈可變域包含胺基酸序列SEQ ID NO: 114或與其具有至少80%序列一致性之胺基酸序列；及/或其中該抗體之該輕鏈可變域包含胺基酸序列SEQ ID NO: 133或與其具有至少80%序列一致性之胺基酸序列。

【請求項15】

如請求項1至5中任一項之抗體，其中該抗體之該重鏈可變域包含胺基酸序列SEQ ID NO: 115或與其具有至少80%序列一致性之胺基酸序列；及/或其中該抗體之該輕鏈可變域包含胺基酸序列SEQ ID NO: 134或與其具有至少80%序列一致性之胺基酸序列。

【請求項16】

如請求項1至5中任一項之抗體，其中該抗體之該重鏈可變域包含胺基酸序列SEQ ID NO: 116或與其具有至少80%序列一致性之胺基酸序列；及/或其中該抗體之該輕鏈可變域包含胺基酸序列SEQ ID NO: 135或與其具有至少80%序列一致性之胺基酸序列。

【請求項17】

如請求項1至5中任一項之抗體，其中該抗體之該重鏈可變域包含胺基酸序列SEQ ID NO: 117或與其具有至少80%序列一致性之胺基酸序列；及/或其中該抗體之該輕鏈可變域包含胺基酸序列SEQ ID NO: 136或與其具有至少80%序列一致性之胺基酸序列。

【請求項18】

如請求項1至5中任一項之抗體，其中該抗體之該重鏈可變域包含胺基酸序列SEQ ID NO: 118或與其具有至少80%序列一致性之胺基酸序列；及/或其中該抗體之該輕鏈可變域包含胺基酸序列SEQ ID NO: 137或與其具有至少80%序列一致性之胺基酸序列。

【請求項19】

如請求項2至18中任一項之抗體，其中該抗體包含Fc域。

【請求項20】

如請求項1至19中任一項之抗體，其中該抗體為含FcR之抗體，且該抗體與細胞上SIRPα、SIRPβ1及SIRPγ中之一或多者的結合誘導該細胞耗竭。

【請求項21】

如請求項1至20中任一項之抗體，其中該細胞耗竭涉及抗體依賴性細

胞吞噬作用(antibody dependent cellular phagocytosis；ADCP)。

【請求項22】

如請求項1至21中任一項之抗體，其中該細胞耗竭涉及抗體依賴性細胞毒性(antibody dependent cellular cytotoxicity；ADCC)。

【請求項23】

如請求項1至22中任一項之方法，其中該細胞耗竭涉及SIRPγ陽性細胞之耗竭。

【請求項24】

如請求項1至23中任一項之抗體，其中該等SIRPγ細胞為淋巴細胞。

【請求項25】

如請求項24之抗體，其中該等淋巴細胞為T細胞或NK細胞。

【請求項26】

如請求項25之抗體，其中該等T細胞為細胞毒性T細胞、輔助T細胞、記憶T細胞、調節T細胞、自然殺手T細胞、黏膜相關恆定T細胞、γδT細胞或其組合。

【請求項27】

如請求項1至22中任一項之抗體，其中該細胞耗竭涉及SIRPγ陽性細胞與SIRPα及/或SIRPβ1陽性細胞之耗竭。

【請求項28】

如請求項27之抗體，其中該等SIRPα及/或SIRPβ1細胞為骨髓細胞或骨髓祖細胞。

【請求項29】

如請求項27或28之抗體，其中該等SIRPα及/或SIRPβ1細胞係選自由

以下組成之群：骨髓細胞祖細胞、單核球、巨噬細胞、樹突狀細胞、嗜鹼性球、嗜酸性球、嗜中性球及肥大細胞。

【請求項30】

如請求項1至29中任一項之抗體，其中該抗體為單株抗體。

【請求項31】

如請求項1至29中任一項之抗體，其中該抗體為抗體片段。

【請求項32】

如請求項1至29中任一項之抗體，其中該抗體為人類抗體。

【請求項33】

如請求項1至29中任一項之抗體，其中該抗體為人源化抗體。

【請求項34】

如請求項1至29中任一項之抗體，其中該抗體為嵌合抗體。

【請求項35】

如請求項1至29中任一項之抗體，其中該抗體為全長抗體。

【請求項36】

如請求項1或19至35中任一項之抗體，其中該Fc域係選自由人類IgG1、IgG2、IgG3及IgG4組成之群。

【請求項37】

如請求項36之抗體，其中該Fc域包含SEQ ID NO: 3、SEQ ID NO: 4或SEQ ID NO: 26。

【請求項38】

如請求項36之抗體，其中該Fc域包含相對於SEQ ID NO: 3、SEQ ID NO: 4或SEQ ID NO: 26之一或多個胺基酸取代。

【請求項39】

如請求項36之抗體，其中該抗體之該Fc域為人類IgG1且在選自由以下組成之群的位置處包含至少一個胺基酸取代：214、215、221、222、228、234、235、236、239、240、241、243、244、245、247、250、252、254、256、262、263、264、265、266、267、268、269、270、292、296、297、298、299、300、305、313、324、325、326、327、328、329、330、332、333、334、345、356、358、396、428、430、433、434及440，其中胺基酸殘基之位置編號屬於EU編號方案。

【請求項40】

如請求項36之抗體，其中該IgG1 Fc包含選自由以下組成之群的序列：

a. SEQ ID NO: 19；

b. SEQ ID NO: 20，其中X_1為V或A；

c. SEQ ID NO: 21，其中X_1為V或A；X_2為G或A；X_3為S或D；且X_4為I或E；

d. SEQ ID NO: 22，其中X_1為V或A；

e. SEQ ID NO: 25，其中X_1為V或A；X_2為M或L；且X_3為N或S；及

f. SEQ ID NO: 26，其中X_1為K或R；X_2為D或E；且X_3為L或M。

【請求項41】

如請求項36之抗體，其中該IgG4 Fc包含SEQ ID NO: 34、35或37之序列，其中SEQ ID NO: 37中之X_1為S或P；且SEQ ID NO: 37中之X_2為L或E。

【請求項42】

如請求項1至41中任一項之抗體，其中該抗體之結合不破壞CD47與SIRPα之間的相互作用，及/或CD47與SIRPγ之間的相互作用。

【請求項43】

如請求項1至41中任一項之抗體，其中該抗體之結合破壞CD47與SIRPα之間及/或CD47與SIRPγ之間的相互作用。

【請求項44】

如請求項1至43中任一項之抗體，其中該抗體與SIRPα、SIRPβ1及SIRPγ結合。

【請求項45】

如請求項1至43中任一項之抗體，其中該抗體與SIRPα及SIRPγ結合且對SIRPβ1展現出極少結合或不結合。

【請求項46】

如請求項1至43中任一項之抗體，其中該抗體與SIRPβ1及SIRPγ結合且對SIRPα展現出極少結合或不結合。

【請求項47】

如請求項1至45中任一項之抗體，其中該抗體與SIRPα之結合親和力包含約100 pm、約1 nM、約5 nM、約10 nM、約50 nM、約100 nM、約500 nM或約1 μM。

【請求項48】

如請求項1至47中任一項之抗體，其中該抗體對SIRPβ1之結合親和力包含約0.05 nM、約0.1 nM、約5 nM、約10 nM、約50 nM、約100 nM、約500 nM、約1 μM、約5 μM或約10 μM。

【請求項49】

如請求項1至47中任一項之抗體，其中該抗體對SIRPγ之結合親和力包含約0.0001 nM、約0.0005 nM、約0.001 nM、約0.005 nM、約0.1 nM、約0.05 nM、約0.1 nM、約0.5 nM、約1 nM、約5 nM、約10 nM、約50 nM、約100 nM、約500 nM、約1 μM、約2 μM或約3 μM。

【請求項50】

一種醫藥組合物，其包含如請求項1至49之抗體中之任一者及視情況選用之醫藥學上可接受之載劑。

【請求項51】

一種核酸，其編碼如請求項1至49中任一項之抗體。

【請求項52】

如請求項51之核酸，其包含選自由SEQ ID NO: 142、144至145、148至156、161、163至164及167至175組成之群的核酸序列。

【請求項53】

如請求項51或52之核酸，其中該重鏈可變域由核酸序列SEQ ID NO: 142或與其具有至少80%序列一致性之核酸序列編碼；及/或其中該輕鏈可變域由核酸序列SEQ ID NO: 161或與其具有至少80%序列一致性之核酸序列編碼。

【請求項54】

如請求項51或52之核酸，其中該重鏈可變域由核酸序列SEQ ID NO: 144或與其具有至少80%序列一致性之核酸序列編碼；及/或其中該輕鏈可變域由核酸序列SEQ ID NO: 163或與其具有至少80%序列一致性之核酸序列編碼。

【請求項55】

如請求項51或52之核酸，其中該重鏈可變域由核酸序列SEQ ID NO: 145或與其具有至少80%序列一致性之核酸序列編碼；及/或其中該輕鏈可變域由核酸序列SEQ ID NO: 164或與其具有至少80%序列一致性之核酸序列編碼。

【請求項56】

如請求項51或52之核酸，其中該重鏈可變域由核酸序列SEQ ID NO: 148或與其具有至少80%序列一致性之核酸序列編碼；及/或其中該輕鏈可變域由核酸序列SEQ ID NO: 167或與其具有至少80%序列一致性之核酸序列編碼。

【請求項57】

如請求項51或52之核酸，其中該重鏈可變域由核酸序列SEQ ID NO: 149或與其具有至少80%序列一致性之核酸序列編碼；及/或其中該輕鏈可變域由核酸序列SEQ ID NO: 168或與其具有至少80%序列一致性之核酸序列編碼。

【請求項58】

如請求項51或52之核酸，其中該重鏈可變域由核酸序列SEQ ID NO: 150或與其具有至少80%序列一致性之核酸序列編碼；及/或其中該輕鏈可變域由核酸序列SEQ ID NO: 169或與其具有至少80%序列一致性之核酸序列編碼。

【請求項59】

如請求項51或52之核酸，其中該重鏈可變域由核酸序列SEQ ID NO: 151或與其具有至少80%序列一致性之核酸序列編碼；及/或其中該輕鏈可變域由核酸序列SEQ ID NO: 170或與其具有至少80%序列一致性之核酸序

列編碼。

【請求項60】

如請求項51或52之核酸，其中該重鏈可變域由核酸序列SEQ ID NO: 152或與其具有至少80%序列一致性之核酸序列編碼；及/或其中該輕鏈可變域由核酸序列SEQ ID NO: 171或與其具有至少80%序列一致性之核酸序列編碼。

【請求項61】

如請求項51或52之核酸，其中該重鏈可變域由核酸序列SEQ ID NO: 153或與其具有至少80%序列一致性之核酸序列編碼；及/或其中該輕鏈可變域由核酸序列SEQ ID NO: 172或與其具有至少80%序列一致性之核酸序列編碼。

【請求項62】

如請求項51或52之核酸，其中該重鏈可變域由核酸序列SEQ ID NO: 154或與其具有至少80%序列一致性之核酸序列編碼；及/或其中該輕鏈可變域由核酸序列SEQ ID NO: 173或與其具有至少80%序列一致性之核酸序列編碼。

【請求項63】

如請求項51或52之核酸，其中該重鏈可變域由核酸序列SEQ ID NO: 155或與其具有至少80%序列一致性之核酸序列編碼；及/或其中該輕鏈可變域由核酸序列SEQ ID NO: 174或與其具有至少80%序列一致性之核酸序列編碼。

【請求項64】

如請求項51或52之核酸，其中該重鏈可變域由核酸序列SEQ ID NO:

156或與其具有至少80%序列一致性之核酸序列編碼；及/或其中該輕鏈可變域由核酸序列SEQ ID NO: 175或與其具有至少80%序列一致性之核酸序列編碼。

【請求項65】

一種載體，其包含如請求項51至64中任一項之核酸。

【請求項66】

一種誘導細胞群體耗竭之方法，該方法包含使該細胞群體與如請求項1至49中任一項之抗體接觸。

【請求項67】

如請求項66之方法，其中該細胞群體之至少一子集表現SIRPγ。

【請求項68】

如請求項66之方法，其中該表現SIRPγ之細胞群體包含淋巴細胞。

【請求項69】

如請求項68之方法，其中該等淋巴細胞包含T細胞或NK細胞。

【請求項70】

如請求項66至69中任一項之方法，其中該細胞群體之至少一子集表現SIRPα及/或SIRPβ1。

【請求項71】

如請求項70之方法，其中該表現SIRPα及/或SIRPβ1之細胞群體包含骨髓細胞或骨髓祖細胞。

【請求項72】

如請求項70之方法，其中該表現SIRPα及/或SIRPβ1之細胞群體包含單核球、巨噬細胞、樹突狀細胞、嗜鹼性球、嗜酸性球、嗜中性球或肥大

細胞。

【請求項73】

如請求項66至72中任一項之方法，其中該方法為活體外的。

【請求項74】

如請求項66至72中任一項之方法，其中該方法為活體內的。

【請求項75】

如請求項66至74中任一項之方法，其中該細胞群體包含組織常駐細胞。

【請求項76】

如請求項66至75中任一項之方法，其中該細胞群體包含循環細胞。

【請求項77】

如請求項66至76中任一項之方法，其中該細胞耗竭涉及ADCC。

【請求項78】

如請求項66至77中任一項之方法，其中該細胞耗竭涉及ADCP。

【請求項79】

如請求項66至78中任一項之方法，其中該細胞耗竭涉及ADCC及ADCP。

【請求項80】

一種治療有需要個體中疾病或病況的方法，其包含向該個體投與治療有效量之如請求項1至49中任一項之抗體或如請求項50之醫藥組合物。

【請求項81】

如請求項80之方法，其中該疾病或病況之特徵在於淋巴細胞過度活化及/或過度增殖，且該抗體誘導淋巴細胞耗竭。

【請求項82】

如請求項81之方法，其中該等淋巴細胞為T細胞。

【請求項83】

如請求項82或83之方法，其中該疾病或病況包含再生不良性貧血、細胞介導之實體器官移植排斥反應、造血幹細胞移植後移植物衰竭(graft failure post-HSCT (hematopoietic stem cell transplant))、淋巴細胞變異型嗜伊紅性白血球過多症、異位性皮膚炎、淋巴細胞性心肌炎、中軸型脊椎關節炎、乳糜瀉或拉斯穆森腦炎(Rasmussen's encephalitis)。

【請求項84】

如請求項80之方法，其中該疾病或病況之特徵在於骨髓細胞過度活化及/或過度增殖，且該抗體誘導骨髓細胞耗竭。

【請求項85】

如請求項84之方法，其中該等骨髓細胞包含單核球、巨噬細胞、樹突狀細胞、嗜鹼性球、嗜酸性球、嗜中性球或肥大細胞。

【請求項86】

如請求項85之方法，其中該等骨髓細胞包含嗜酸性球，且該疾病或病況包含急性嗜酸性球性肺炎、慢性嗜酸性球性肺炎、嗜酸性球性食道炎、嗜酸性球性胃炎、嗜酸性球性胃腸炎、嗜酸性球性腸炎、嗜酸性球性結腸炎、淋巴細胞變異型嗜伊紅性白血球過多症、嗜酸性球性心肌病/勒夫勒心內膜炎(Loeffler endocarditis)、洛夫勒症候群(Löffler syndrome)或間歇性血管性水腫伴嗜酸性球增多/格萊希症候群(Gleich syndrome)。

【請求項87】

如請求項85之方法，其中該等骨髓細胞包含肥大細胞，且其中該疾

病或病況包含皮膚肥大細胞增多症、肥大細胞增多性小腸結腸炎、全身性肥大細胞增多症、肥大細胞活化症候群、遺傳性α胰蛋白酶血症症候群、慢性蕁麻疹或重度過敏性結膜炎。

【請求項88】

如請求項85之方法，其中該等骨髓細胞包含嗜中性球，且其中該疾病或病況包含嗜中性皮膚病、牛皮癬性關節炎、全身性膿皰型牛皮癬、壞疽性膿皮病、斯威特氏症候群(Sweet's syndrome)、角層下膿皰性皮膚病、嗜中性球汗腺炎、腸相關性皮膚病-關節炎症候群(BADAS)、類風濕性嗜中性皮膚炎或貝賽特氏症(Behçet's disease)。

【請求項89】

如請求項80之方法，其中該疾病或病況包含與淋巴細胞及骨髓細胞兩者相關之疾病或病症。

【請求項90】

如請求項89之方法，其中該疾病或病症包含組織細胞增多症。

【請求項91】

如請求項90之方法，其中該組織細胞增多症包含噬血細胞性淋巴組織細胞增多症(hemophagocytic lymphohistiocytosis；HLH) (包括原發性及繼發性HLH)、巨噬細胞活化症候群、蘭格漢氏細胞組織細胞增多症(Langerhans cell histiocytosis，LCH)、未定型細胞組織細胞增多症、埃德海姆-切斯特病(Erdheim-Chester disease，ECD)、混合性LCH/ECD、羅薩伊多爾夫曼病(Rosai Dorfman disease)、惡性組織細胞增多症、皮膚非LCH組織細胞增多症、青少年黃色肉芽瘤、病毒相關之HLH、細菌相關之HLH、寄生蟲相關之HLH、真菌相關(真菌誘導)之HLH、自身免疫性

疾病介導之HLH或惡性疾病觸發之HLH。

【請求項92】

如請求項91之方法，其中該惡性疾病觸發之HLH包括由血液科惡性疾病或實體腫瘤觸發之HLH。

【請求項93】

如請求項89之方法，其中該疾病或病症包含非孟德爾繼發性HLH (繼發性HLH或sHLH)。

【請求項94】

如請求項93之方法，其中該繼發性HLH包含感染相關之HLH。

【請求項95】

如請求項93之方法，其中該sHLH與風濕病況相關。

【請求項96】

如請求項93之方法，其中該sHLH與腎臟移植或血液幹細胞移植相關。

【請求項97】

如請求項80之方法，其中該疾病或病況包含細胞激素釋放症候群(cytokine release syndrome；CRS)。

【請求項98】

如請求項97之方法，其中該CRS與醫原性免疫活化、感染、T細胞療法或T細胞活化雙特異性抗體療法相關。

【請求項99】

如請求項80之方法，其中該疾病或病況包含與醫原性免疫活化、感染、T細胞療法、嵌合抗原受體T細胞(CAR-T)療法、T細胞受體T細胞療

法(TCR-T)、T細胞活化雙特異性抗體療法或醫原性免疫抑制相關之sHLH或CRS。

【請求項100】

如請求項80之方法，其中該疾病或病症包含肉芽腫性疾病或病況，或以多核巨細胞之存在為特徵的疾病。

【請求項101】

如請求項100之方法，其中該疾病或病況包含類肉瘤病、克羅恩氏病(Crohn's disease)、高安氏動脈炎(Takayasu arteritis)、巨細胞動脈炎、牛皮癬性關節炎、肉芽腫病伴多血管炎(韋格納氏肉芽腫病(Wegener's Granulomatosis))、巨細胞心肌炎、慢性肉芽腫病、嗜酸性球性肉芽腫病伴多血管炎(查格-施特勞斯症候群(Churg-Strauss Syndrome))或慢性鈹疾病(鈹中毒症)。

【請求項102】

如請求項80之方法，其中該疾病或病況包含自體免疫性病症或發炎性病症。

【請求項103】

如請求項102之方法，其中該自體免疫性病症包含係由該個體次級淋巴組織之生發中心中之抗原呈遞樹突狀細胞來呈遞自身抗原。

【請求項104】

如請求項80之方法，其中該疾病或病況與病理性異體抗體或自體抗體相關。

【請求項105】

如請求項80之方法，其中該疾病或病症包含血液科惡性疾病。

【請求項106】

如請求項80至105中任一項之方法，其中該個體為人類。

【請求項107】

如請求項80至106中任一項之方法，其中該抗體或醫藥組合物係經靜脈內投與。

【請求項108】

如請求項80至106中任一項之方法，其中該抗體或醫藥組合物係經皮下投與。

【請求項109】

一種表現SIRPγ之細胞，其中該細胞與如請求項1至49中任一項之抗體結合，其中該抗體與該SIRPγ結合。

【請求項110】

一種套組或製品，其包含如請求項1至49中任一項之抗體或如請求項50之醫藥組合物。

【請求項111】

一種如請求項1至49中任一項之抗體或如請求項50之醫藥組合物之用途，其係用於治療有需要個體之疾病或病症。

【請求項112】

一種如請求項1至49中任一項之抗體或如請求項50之醫藥組合物之用途，其係用於製造用以治療有需要個體之疾病或病症的藥劑。

【發明圖式】

圖7A

人類SRC5
食蟹猴SRC5
發光
5×10⁶
4×10⁶
3×10⁶
2×10⁶
1×10⁶
0
抗體13
非結合物

人類SRC5
食蟹猴SRC5
發光
4×10⁶
3×10⁶
2×10⁶
1×10⁶
0
抗體7
抗體8
抗體9
抗體10
非結合物

發光
5×10⁶
4×10⁶
3×10⁶
2×10⁶
1×10⁶
0
抗體1
抗體2
抗體3
抗體4
非結合物

發光
5×10⁶
4×10⁶
3×10⁶
2×10⁶
1×10⁶
0
抗體11
抗體12
抗體13
抗體14
非結合物

圖3

人類SR22
人類SR23
人類SR24
水分
非結合物
外層1
外層2
外層3
外層4
外層5
外層6
外層7
外層8
外層9
外層10
非結合物
水分
人類SR22
人類SR23
人類SR24
水分
非結合物
外層11
外層12
外層13
外層14
非結合物
水分

吸入第3R2α之結合
吸光度(mg/mL)
水分
吸入第3R2α之結合
吸光度(mg/mL)
水分
吸入第3R2α之結合
吸光度(mg/mL)
水分
吸入第3R2α之結合
吸光度(mg/mL)
水分

圖2A

比較例1
基体表面粗度SRaと金合
比較例2
比較例3
比較例4
水分
2×10⁻³
1.5×10⁻³
1×10⁻³
5×10⁻⁴
0
0.000
0.02
0.04
0.06
0.08
0.10
水蒸気吸着量(g/m²)
実施例1
実施例2
実施例3
実施例4
実施例5
実施例6
水分
6×10⁻³
5×10⁻³
4×10⁻³
3×10⁻³
2×10⁻³
1×10⁻³
0
0.000
0.02
0.04
0.06
0.08
0.10
水蒸気吸着量(g/m²)

【図23】

実施例SR23-2の結果
相関発光計数(RLU)
お湯流速(μg/mm²)
実施例SR23-3の結果
相関発光計数(RLU)
お湯流速(μg/mm²)
実施例SR23-4の結果
相関発光計数(RLU)
お湯流速(μg/mm²)
実施例SR23-5の結果
相関発光計数(RLU)
お湯流速(μg/mm²)
軸3
軸2
軸1

第 2C 圖

載入錯誤SRAM之容量
相關係數比較(R.U)
3x10^5
2x10^5
1x10^5
0
0.00
0.00
0.00
0.00
0.00
步驟次數(...g/mm)
最小錯誤率SRAM之容量
相關係數比較(R.U)
3x10^5
2x10^5
1x10^5
0
0.00
0.00
0.00
0.00
0.00
步驟次數(...g/mm)
轉換表
十十十

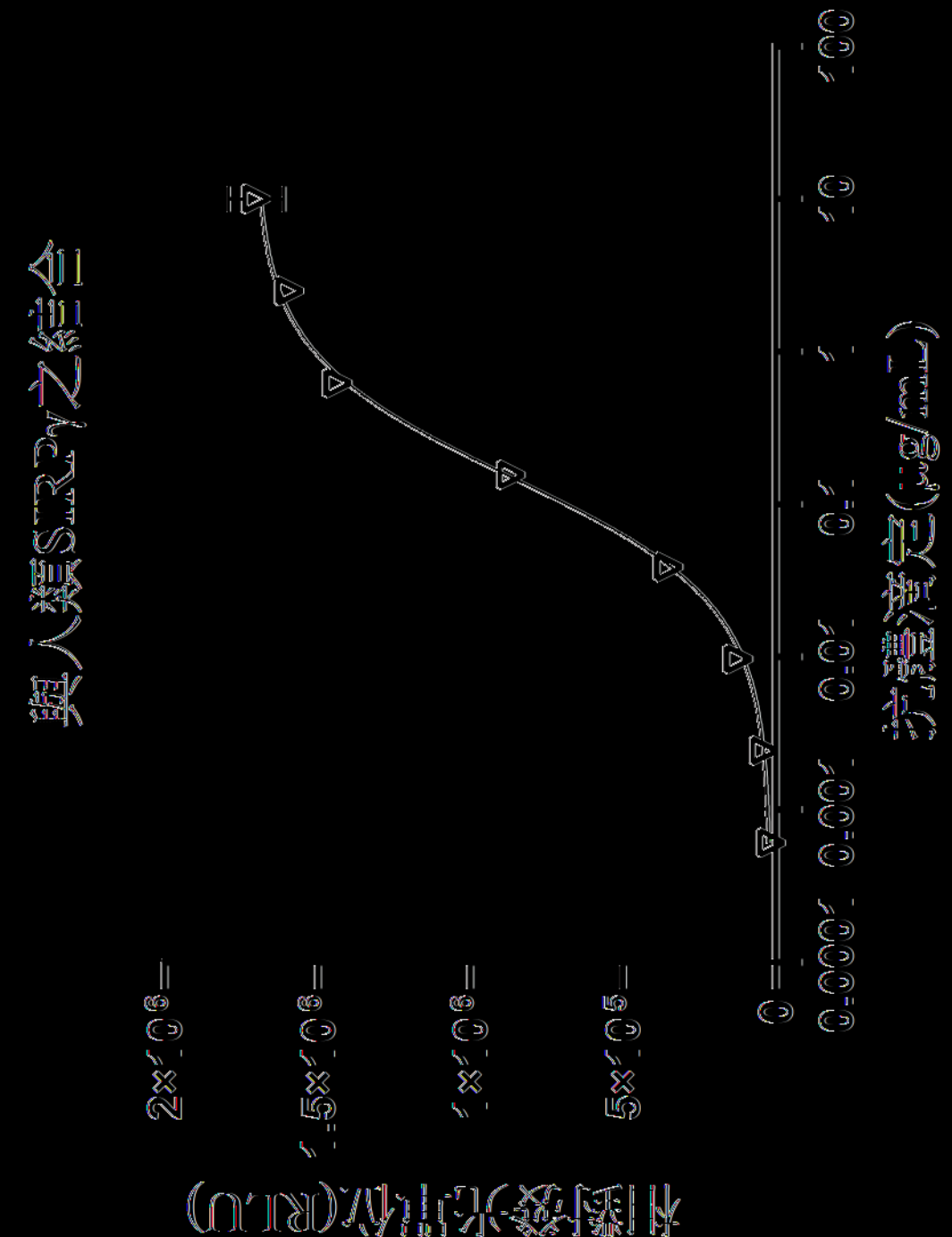
第2a圖

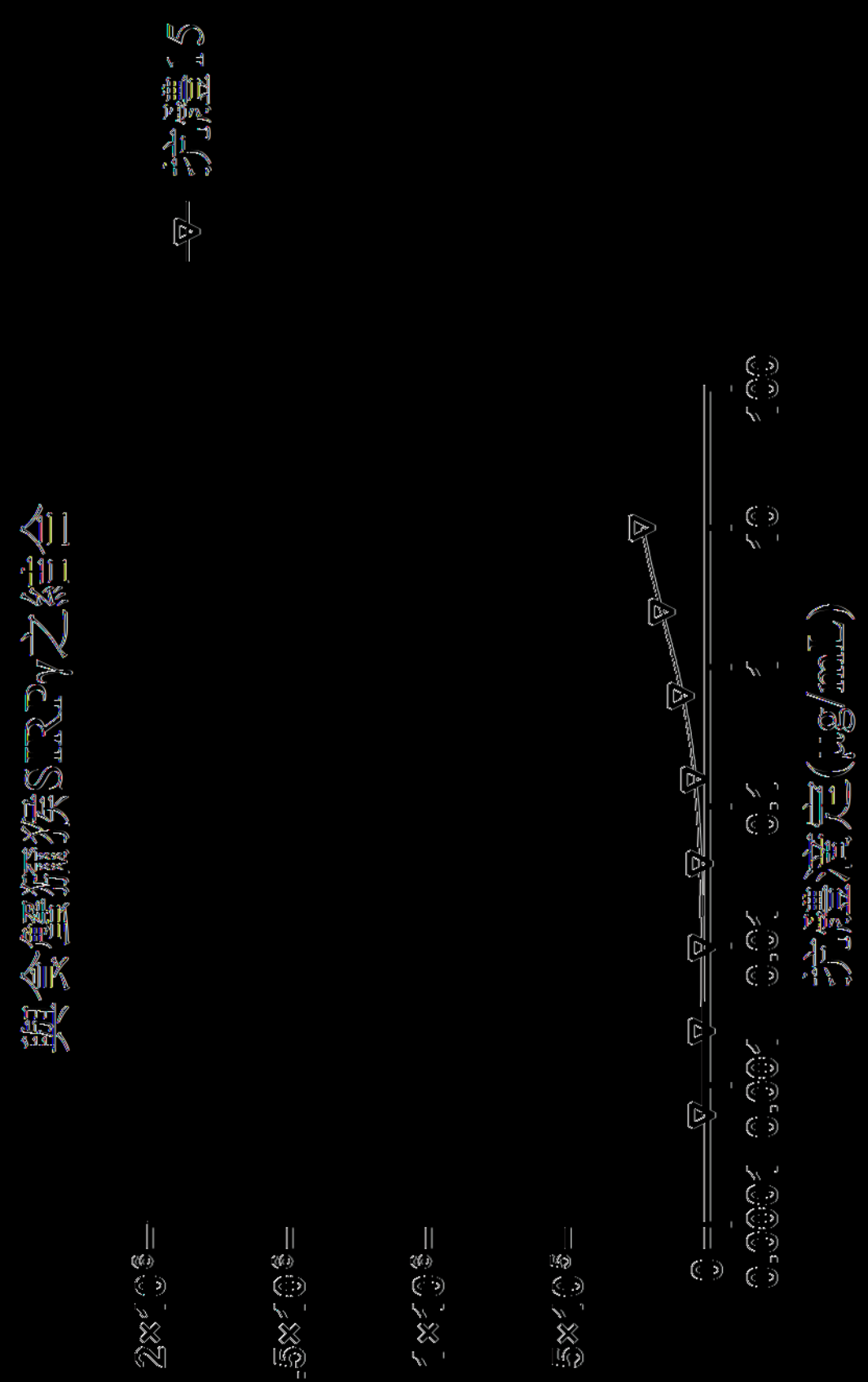
第1圖
第2圖
第3圖
第4圖
第5圖
第6圖
第7圖
第8圖
第9圖
第10圖
第11圖
第12圖
第13圖
第14圖
第15圖
第16圖
第17圖
第18圖
第19圖
第20圖
第21圖
第22圖
第23圖
第24圖
第25圖
第26圖
第27圖
第28圖
第29圖
第30圖
第31圖
第32圖
第33圖
第34圖
第35圖
第36圖
第37圖
第38圖
第39圖
第40圖
第41圖
第42圖
第43圖
第44圖
第45圖
第46圖
第47圖
第48圖
第49圖
第50圖
第51圖
第52圖
第53圖
第54圖
第55圖
第56圖
第57圖
第58圖
第59圖
第60圖
第61圖
第62圖
第63圖
第64圖
第65圖
第66圖
第67圖
第68圖
第69圖
第70圖
第71圖
第72圖
第73圖
第74圖
第75圖
第76圖
第77圖
第78圖
第79圖
第80圖
第81圖
第82圖
第83圖
第84圖
第85圖
第86圖
第87圖
第88圖
第89圖
第90圖
第91圖
第92圖
第93圖
第94圖
第95圖
第96圖
第97圖
第98圖
第99圖
第100圖
第101圖
第102圖
第103圖
第104圖
第105圖
第106圖
第107圖
第108圖
第109圖
第110圖
第111圖
第112圖
第113圖
第114圖
第115圖
第116圖
第117圖
第118圖
第119圖
第120圖
第121圖
第122圖
第123圖
第124圖
第125圖
第126圖
第127圖
第128圖
第129圖
第130圖
第131圖
第132圖
第133圖
第134圖
第135圖
第136圖
第137圖
第138圖
第139圖
第140圖
第141圖
第142圖
第143圖
第144圖
第145圖
第146圖
第147圖
第148圖
第149圖
第150圖
第151圖
第152圖
第153圖
第154圖
第155圖
第156圖
第157圖
第158圖
第159圖
第160圖
第161圖
第162圖
第163圖
第164圖
第165圖
第166圖
第167圖
第168圖
第169圖
第170圖
第171圖
第172圖
第173圖
第174圖
第175圖
第176圖
第177圖
第178圖
第179圖
第180圖
第181圖
第182圖
第183圖
第184圖
第185圖
第186圖
第187圖
第188圖
第189圖
第190圖
第191圖
第192圖
第193圖
第194圖
第195圖
第196圖
第197圖
第198圖
第199圖
第200圖
第201圖
第202圖
第203圖
第204圖
第205圖
第206圖
第207圖
第208圖
第209圖
第210圖
第211圖
第212圖
第213圖
第214圖
第215圖
第216圖
第217圖
第218圖
第219圖
第220圖
第221圖
第222圖
第223圖
第224圖
第225圖
第226圖
第227圖
第228圖
第229圖
第230圖
第231圖
第232圖
第233圖
第234圖
第235圖
第236圖
第237圖
第238圖
第239圖
第240圖
第241圖
第242圖
第243圖
第244圖
第245圖
第246圖
第247圖
第248圖
第249圖
第250圖
第251圖
第252圖
第253圖
第254圖
第255圖
第256圖
第257圖
第258圖
第259圖
第260圖
第261圖
第262圖
第263圖
第264圖
第265圖
第266圖
第267圖
第268圖
第269圖
第270圖
第271圖
第272圖
第273圖
第274圖
第275圖
第276圖
第277圖
第278圖
第279圖
第280圖
第281圖
第282圖
第283圖
第284圖
第285圖
第286圖
第287圖
第288圖
第289圖
第290圖
第291圖
第292圖
第293圖
第294圖
第295圖
第296圖
第297圖
第298圖
第299圖
第300圖
第301圖
第302圖
第303圖
第304圖
第305圖
第306圖
第307圖
第308圖
第309圖
第310圖
第311圖
第312圖
第313圖
第314圖
第315圖
第316圖
第317圖
第318圖
第319圖
第320圖
第321圖
第322圖
第323圖
第324圖
第325圖
第326圖
第327圖
第328圖
第329圖
第330圖
第331圖
第332圖
第333圖
第334圖
第335圖
第336圖
第337圖
第338圖
第339圖
第340圖
第341圖
第342圖
第343圖
第344圖
第345圖
第346圖
第347圖
第348圖
第349圖
第350圖
第351圖
第352圖
第353圖
第354圖
第355圖
第356圖
第357圖
第358圖
第359圖
第360圖
第361圖
第362圖
第363圖
第364圖
第365圖
第366圖
第367圖
第368圖
第369圖
第370圖
第371圖
第372圖
第373圖
第374圖
第375圖
第376圖
第377圖
第378圖
第379圖
第380圖
第381圖
第382圖
第383圖
第384圖
第385圖
第386圖
第387圖
第388圖
第389圖
第390圖
第391圖
第392圖
第393圖
第394圖
第395圖
第396圖
第397圖
第398圖
第399圖
第400圖
第401圖
第402圖
第403圖
第404圖
第405圖
第406圖
第407圖
第408圖
第409圖
第410圖
第411圖
第412圖
第413圖
第414圖
第415圖
第416圖
第417圖
第418圖
第419圖
第420圖
第421圖
第422圖
第423圖
第424圖
第425圖
第426圖
第427圖
第428圖
第429圖
第430圖
第431圖
第432圖
第433圖
第434圖
第435圖
第436圖
第437圖
第438圖
第439圖
第440圖
第441圖
第442圖
第443圖
第444圖
第445圖
第446圖
第447圖
第448圖
第449圖
第450圖
第451圖
第452圖
第453圖
第454圖
第455圖
第456圖
第457圖
第458圖
第459圖
第460圖
第461圖
第462圖
第463圖
第464圖
第465圖
第466圖
第467圖
第468圖
第469圖
第470圖
第471圖
第472圖
第473圖
第474圖
第475圖
第476圖
第477圖
第478圖
第479圖
第480圖
第481圖
第482圖
第483圖
第484圖
第485圖
第486圖
第487圖
第488圖
第489圖
第490圖
第491圖
第492圖
第493圖
第494圖
第495圖
第496圖
第497圖
第498圖
第499圖
第500圖
第501圖
第502圖
第503圖
第504圖
第505圖
第506圖
第507圖
第508圖
第509圖
第510圖
第511圖
第512圖
第513圖
第514圖
第515圖
第516圖
第517圖
第518圖
第519圖
第520圖
第521圖
第522圖
第523圖
第524圖
第525圖
第526圖
第527圖
第528圖
第529圖
第530圖
第531圖
第532圖
第533圖
第534圖
第535圖
第536圖
第537圖
第538圖
第539圖
第540圖
第541圖
第542圖
第543圖
第544圖
第545圖
第546圖
第547圖
第548圖
第549圖
第550圖
第551圖
第552圖
第553圖
第554圖
第555圖
第556圖
第557圖
第558圖
第559圖
第560圖
第561圖
第562圖
第563圖
第564圖
第565圖
第566圖
第567圖
第568圖
第569圖
第570圖
第571圖
第572圖
第573圖
第574圖
第575圖
第576圖
第577圖
第578圖
第579圖
第580圖
第581圖
第582圖
第583圖
第584圖
第585圖
第586圖
第587圖
第588圖
第589圖
第590圖
第591圖
第592圖
第593圖
第594圖
第595圖
第596圖
第597圖
第598圖
第599圖
第600圖
第601圖
第602圖
第603圖
第604圖
第605圖
第606圖
第607圖
第608圖
第609圖
第610圖
第611圖
第612圖
第613圖
第614圖
第615圖
第616圖
第617圖
第618圖
第619圖
第620圖
第621圖
第622圖
第623圖
第624圖
第625圖
第626圖
第627圖
第628圖
第629圖
第630圖
第631圖
第632圖
第633圖
第634圖
第635圖
第636圖
第637圖
第638圖
第639圖
第640圖
第641圖
第642圖
第643圖
第644圖
第645圖
第646圖
第647圖
第648圖
第649圖
第650圖
第651圖
第652圖
第653圖
第654圖
第655圖
第656圖
第657圖
第658圖
第659圖
第660圖
第661圖
第662圖
第663圖
第664圖
第665圖
第666圖
第667圖
第668圖
第669圖
第670圖
第671圖
第672圖
第673圖
第674圖
第675圖
第676圖
第677圖
第678圖
第679圖
第680圖
第681圖
第682圖
第683圖
第684圖
第685圖
第686圖
第687圖
第688圖
第689圖
第690圖
第691圖
第692圖
第693圖
第694圖
第695圖
第696圖
第697圖
第698圖
第699圖
第700圖
第701圖
第702圖
第703圖
第704圖
第705圖
第706圖
第707圖
第708圖
第709圖
第710圖
第711圖
第712圖
第713圖
第714圖
第715圖
第716圖
第717圖
第718圖
第719圖
第720圖
第721圖
第722圖
第723圖
第724圖
第725圖
第726圖
第727圖
第728圖
第729圖
第730圖
第731圖
第732圖
第733圖
第734圖
第735圖
第736圖
第737圖
第738圖
第739圖
第740圖
第741圖
第742圖
第743圖
第744圖
第745圖
第746圖
第747圖
第748圖
第749圖
第750圖
第751圖
第752圖
第753圖
第754圖
第755圖
第756圖
第757圖
第758圖
第759圖
第760圖
第761圖
第762圖
第763圖
第764圖
第765圖
第766圖
第767圖
第768圖
第769圖
第770圖
第771圖
第772圖
第773圖
第774圖
第775圖
第776圖
第777圖
第778圖
第779圖
第780圖
第781圖
第782圖
第783圖
第784圖
第785圖
第786圖
第787圖
第788圖
第789圖
第790圖
第791圖
第792圖
第793圖
第794圖
第795圖
第796圖
第797圖
第798圖
第799圖
第800圖
第801圖
第802圖
第803圖
第804圖
第805圖
第806圖
第807圖
第808圖
第809圖
第810圖
第811圖
第812圖
第813圖
第814圖
第815圖
第816圖
第817圖
第818圖
第819圖
第820圖
第821圖
第822圖
第823圖
第824圖
第825圖
第826圖
第827圖
第828圖
第829圖
第830圖
第831圖
第832圖
第833圖
第834圖
第835圖
第836圖
第837圖
第838圖
第839圖
第840圖
第841圖
第842圖
第843圖
第844圖
第845圖
第846圖
第847圖
第848圖
第849圖
第850圖
第851圖
第852圖
第853圖
第854圖
第855圖
第856圖
第857圖
第858圖
第859圖
第860圖
第861圖
第862圖
第863圖
第864圖
第865圖
第866圖
第867圖
第868圖
第869圖
第870圖
第871圖
第872圖
第873圖
第874圖
第875圖
第876圖
第877圖
第878圖
第879圖
第880圖
第881圖
第882圖
第883圖
第884圖
第885圖
第886圖
第887圖
第888圖
第889圖
第890圖
第891圖
第892圖
第893圖
第894圖
第895圖
第896圖
第897圖
第898圖
第899圖
第900圖
第901圖
第902圖
第903圖
第904圖
第905圖
第906圖
第907圖
第908圖
第909圖
第910圖
第911圖
第912圖
第913圖
第914圖
第915圖
第916圖
第917圖
第918圖
第919圖
第920圖
第921圖
第922圖
第923圖
第924圖
第925圖
第926圖
第927圖
第928圖
第929圖
第930圖
第931圖
第932圖
第933圖
第934圖
第935圖
第936圖
第937圖
第938圖
第939圖
第940圖
第941圖
第942圖
第943圖
第944圖
第945圖
第946圖
第947圖
第948圖
第949圖
第950圖
第951圖
第952圖
第953圖
第954圖
第955圖
第956圖
第957圖
第958圖
第959圖
第960圖
第961圖
第962圖
第963圖
第964圖
第965圖
第966圖
第967圖
第968圖
第969圖
第970圖
第971圖
第972圖
第973圖
第974圖
第975圖
第976圖
第977圖
第978圖
第979圖
第980圖
第981圖
第982圖
第983圖
第984圖
第985圖
第986圖
第987圖
第988圖
第989圖
第990圖
第991圖
第992圖
第993圖
第994圖
第995圖
第996圖
第997圖
第998圖
第999圖
第1000圖

図 12

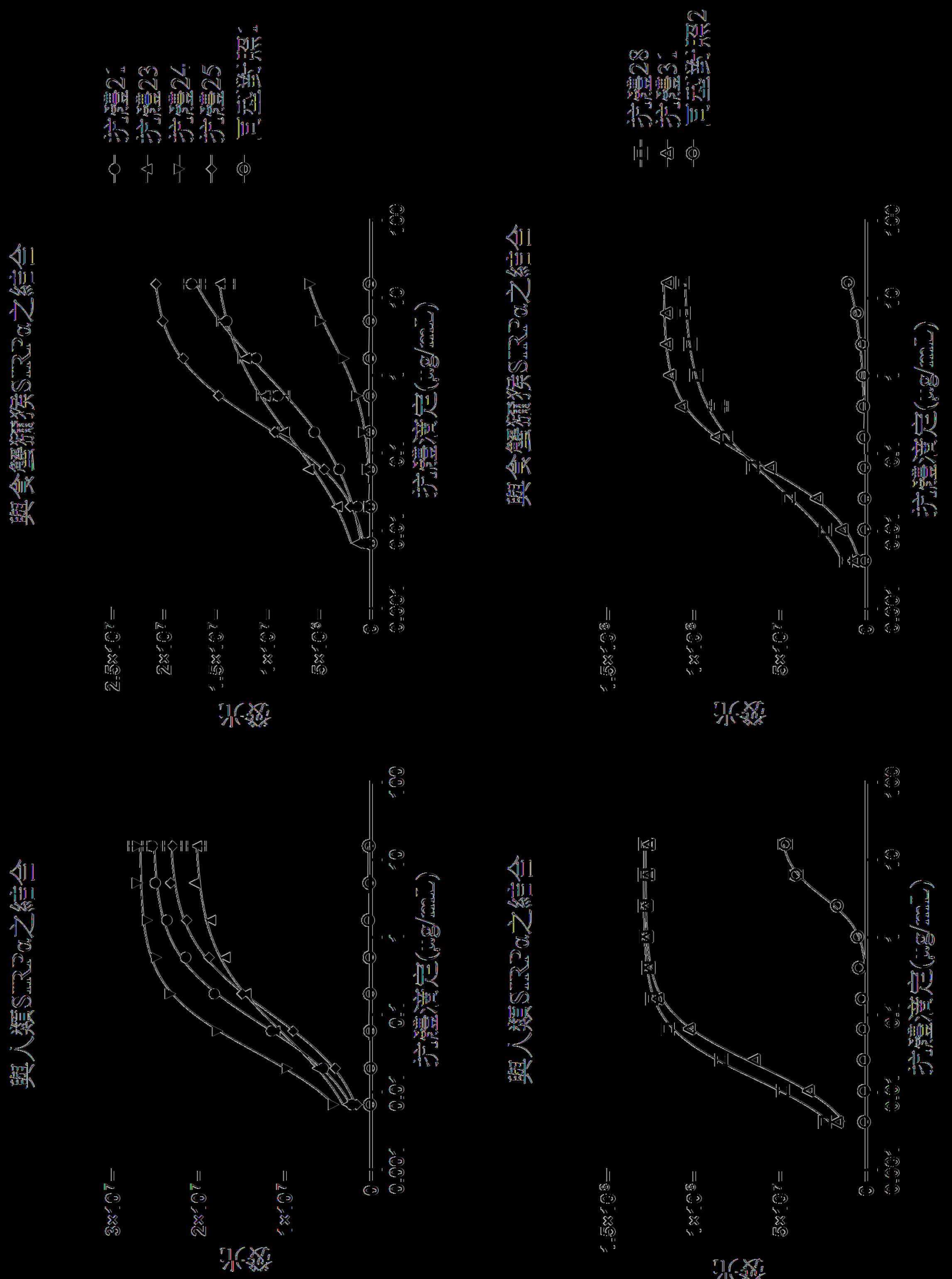
相關發光計收(RLU)
載入樣SLR23之結合
步驟次數(mM)
相關發光計收(RLU)
載入樣SLR23之結合
步驟次數(mM)
相關發光計收(RLU)
載入樣SLR23之結合
步驟次數(mM)
相關發光計收(RLU)
載入樣SLR23之結合
步驟次數(mM)

【圖2G】


與人類SIRPγ之結合
相對發光單位(RLU)
2×10⁸
1.5×10⁸
1×10⁸
5×10⁵
0
0.0001
0.001
0.01
0.1
1
10
100
抗體濃度(μg/mL)


與食蟹獼猴SIRPγ之結合
相對發光單位(RLU)
2×10⁸
1.5×10⁸
1×10⁸
5×10⁵
0
0.0001
0.001
0.01
0.1
1
10
100
抗體濃度(μg/mL)
抗體15

【圖2】


與人類SIRPα之結合
與食蟹獼猴SIRPα之結合
抗體21
抗體23
抗體24
抗體25
同型對照1
抗體28
抗體31
同型對照2
發光
3×10⁷
2×10⁷
1×10⁷
2.5×10⁷
1.5×10⁷
5×10⁶
1.5×10⁸
1×10⁸
5×10⁷
0
0.001
0.01
0.1
1
10
100
抗體濃度(μg/mL)

【圖3A】

相関発光計数(cps)
2.5×10⁴
2×10⁴
1.5×10⁴
1×10⁴
5×10³
0
0.000
0.001
0.002
0.003
0.004
お試験(mg/mL)
試験2
試験1
お試験25
お試験24
お試験23
お試験22
試験2
試験1
お試験25
お試験24
お試験23
お試験22
試験2
試験1
お試験25
お試験24
お試験23
お試験22
試験2
試験1
お試験25
お試験24
お試験23
お試験22

【図33】

第1圖(c)
相對發光計值(RLU)
步驟(μg/mL)
0
0.000
0.001
0.002
0.003
1×10⁷
2×10⁷
3×10⁷
5×10⁶
1×10⁷
1.5×10⁷
2×10⁷
實入樣SR3之結合
實入樣SR2之結合
實入樣SR1之結合
*含篩狀SR之不溶性
+ 步驟29*
= 步驟32

[図3]
抗菌発光比(RLU)
お薬の足(μg/mL)
黄金黄色ブドウ球菌SR23:Zの結合
お薬28
お薬32
抗菌発光比(RLU)
お薬の足(μg/mL)
黄金黄色ブドウ球菌SR23:Zの結合
お薬28
お薬32
抗菌発光比(RLU)
お薬の足(μg/mL)
黄人緑SR23:Zの結合
抗菌発光比(RLU)
お薬の足(μg/mL)
黄人緑SR23:Zの結合

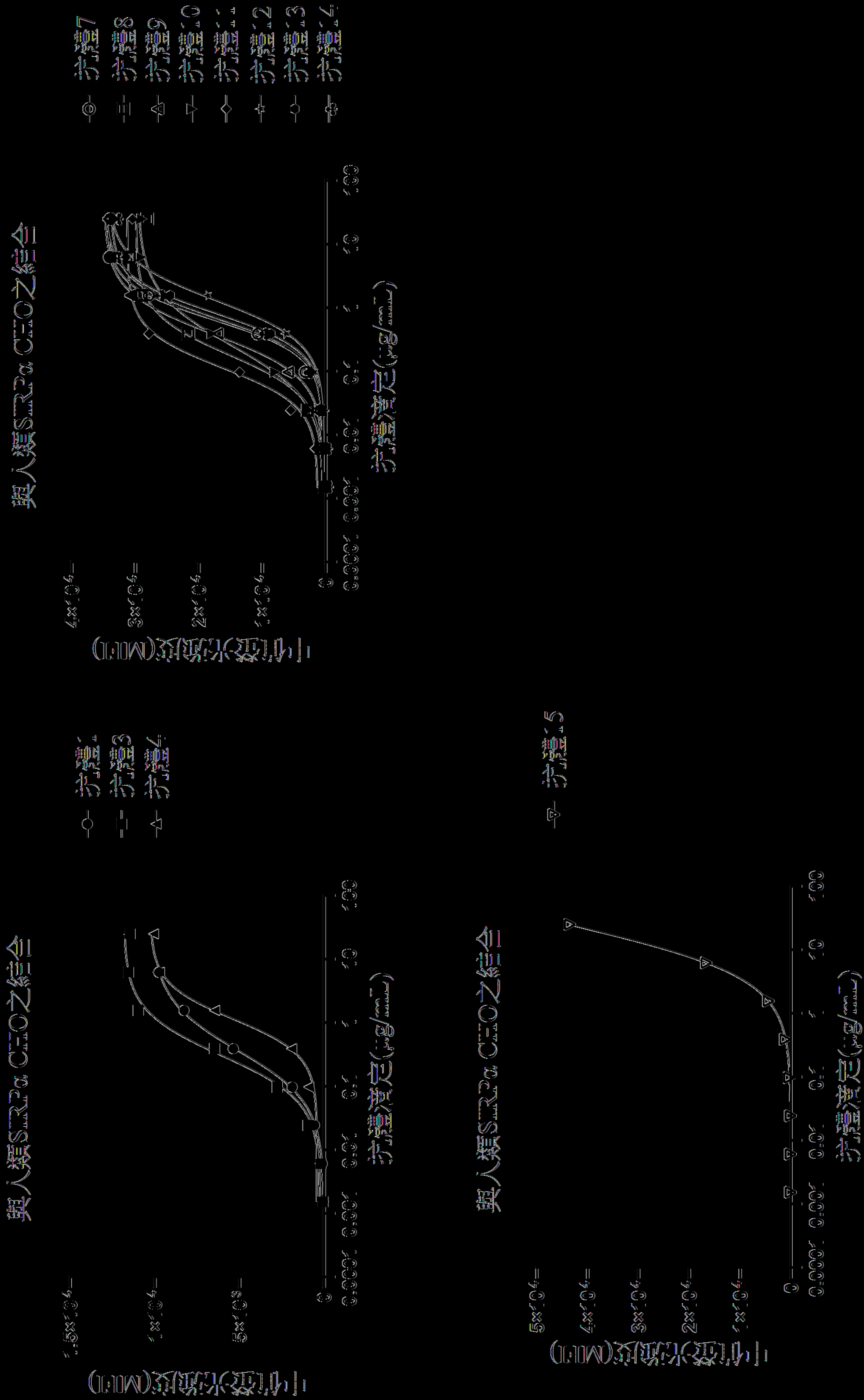
導入後SSRアンタゴニスト
相関発光計数(RLU)
6×10⁶
5×10⁶
4×10⁶
3×10⁶
2×10⁶
1×10⁶
0
0.0001
0.001
0.01
0.1
1
10
ホタル型ルシフェラーゼ(pg/mL)
基合物SSRアンタゴニスト
相関発光計数(RLU)
6×10⁶
5×10⁶
4×10⁶
3×10⁶
2×10⁶
1×10⁶
0
0.0001
0.001
0.01
0.1
1
10
ホタル型ルシフェラーゼ(pg/mL)
ホタル型ルシフェラーゼ
ホタル型ルシフェラーゼ

図3

【圖7】

實人樣台一之流三結束之後台
(n=3)
平均壓水強度(MPa)
0
5000
10000
15000
第1層
第2層
第3層
第4層
第5層
實人樣台一之流三結束之後台
(n=2)
平均壓水強度(MPa)
0
2000
4000
6000
第1層
第2層
第3層
第4層
第5層
實人樣台一之流三結束之後台
(n=3)
平均壓水強度(MPa)
0
5000
10000
15000
第1層
第2層
第3層
第4層
第5層
實人樣台一之流三結束之後台
(n=2)
平均壓水強度(MPa)
0
2000
4000
6000
第1層
第2層
第3層
第4層
第5層

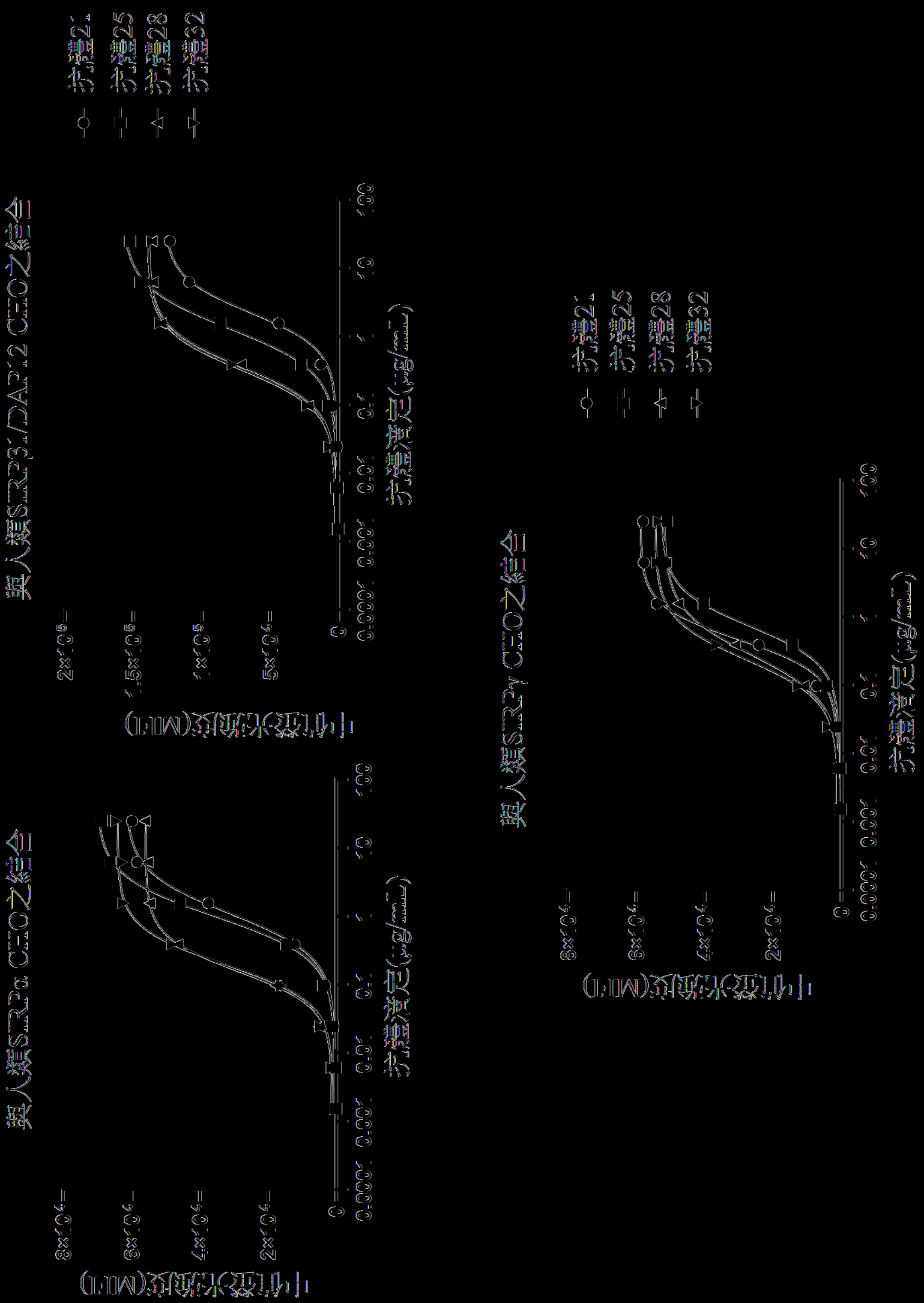
(a)
(b)
(c)
(d)
(e)
(f)
(g)
(h)
(i)
(j)
(k)
(l)
(m)
(n)
(o)
(p)
(q)
(r)
(s)
(t)
(u)
(v)
(w)
(x)
(y)
(z)
(aa)
(ab)
(ac)
(ad)
(ae)
(af)
(ag)
(ah)
(ai)
(aj)
(ak)
(al)
(am)
(an)
(ao)
(ap)
(aq)
(ar)
(as)
(at)
(au)
(av)
(aw)
(ax)
(ay)
(az)
(ba)
(bb)
(bc)
(bd)
(be)
(bf)
(bg)
(bh)
(bi)
(bj)
(bk)
(bl)
(bm)
(bn)
(bo)
(bp)
(bq)
(br)
(bs)
(bt)
(bu)
(bv)
(bw)
(bx)
(by)
(bz)
(ca)
(cb)
(cc)
(cd)
(ce)
(cf)
(cg)
(ch)
(ci)
(cj)
(ck)
(cl)
(cm)
(cn)
(co)
(cp)
(cq)
(cr)
(cs)
(ct)
(cu)
(cv)
(cw)
(cx)
(cy)
(cz)
(da)
(db)
(dc)
(dd)
(de)
(df)
(dg)
(dh)
(di)
(dj)
(dk)
(dl)
(dm)
(dn)
(do)
(dp)
(dq)
(dr)
(ds)
(dt)
(du)
(dv)
(dw)
(dx)
(dy)
(dz)
(ea)
(eb)
(ec)
(ed)
(ee)
(ef)
(eg)
(eh)
(ei)
(ej)
(ek)
(el)
(em)
(en)
(eo)
(ep)
(eq)
(er)
(es)
(et)
(eu)
(ev)
(ew)
(ex)
(ey)
(ez)
(fa)
(fb)
(fc)
(fd)
(fe)
(ff)
(fg)
(fh)
(fi)
(fj)
(fk)
(fl)
(fm)
(fn)
(fo)
(fp)
(fq)
(fr)
(fs)
(ft)
(fu)
(fv)
(fw)
(fx)
(fy)
(fz)
(ga)
(gb)
(gc)
(gd)
(ge)
(gf)
(gg)
(gh)
(gi)
(gj)
(gk)
(gl)
(gm)
(gn)
(go)
(gp)
(gq)
(gr)
(gs)
(gt)
(gu)
(gv)
(gw)
(gx)
(gy)
(gz)
(ha)
(hb)
(hc)
(hd)
(he)
(hf)
(hg)
(hh)
(hi)
(hj)
(hk)
(hl)
(hm)
(hn)
(ho)
(hp)
(hq)
(hr)
(hs)
(ht)
(hu)
(hv)
(hw)
(hx)
(hy)
(hz)
(ia)
(ib)
(ic)
(id)
(ie)
(if)
(ig)
(ih)
(ii)
(ij)
(ik)
(il)
(im)
(in)
(io)
(ip)
(iq)
(ir)
(is)
(it)
(iu)
(iv)
(iw)
(ix)
(iy)
(iz)
(ja)
(jb)
(jc)
(jd)
(je)
(jf)
(jg)
(jh)
(ji)
(jj)
(jk)
(jl)
(jm)
(jn)
(jo)
(jp)
(jq)
(jr)
(js)
(jt)
(ju)
(jv)
(jw)
(jx)
(jy)
(jz)
(ka)
(kb)
(kc)
(kd)
(ke)
(kf)
(kg)
(kh)
(ki)
(kj)
(kk)
(kl)
(km)
(kn)
(ko)
(kp)
(kq)
(kr)
(ks)
(kt)
(ku)
(kv)
(kw)
(kx)
(ky)
(kz)
(la)
(lb)
(lc)
(ld)
(le)
(lf)
(lg)
(lh)
(li)
(lj)
(lk)
(ll)
(lm)
(ln)
(lo)
(lp)
(lq)
(lr)
(ls)
(lt)
(lu)
(lv)
(lw)
(lx)
(ly)
(lz)
(ma)
(mb)
(mc)
(md)
(me)
(mf)
(mg)
(mh)
(mi)
(mj)
(mk)
(ml)
(mm)
(mn)
(mo)
(mp)
(mq)
(mr)
(ms)
(mt)
(mu)
(mv)
(mw)
(mx)
(my)
(mz)
(na)
(nb)
(nc)
(nd)
(ne)
(nf)
(ng)
(nh)
(ni)
(nj)
(nk)
(nl)
(nm)
(nn)
(no)
(np)
(nq)
(nr)
(ns)
(nt)
(nu)
(nv)
(nw)
(nx)
(ny)
(nz)
(oa)
(ob)
(oc)
(od)
(oe)
(of)
(og)
(oh)
(oi)
(oj)
(ok)
(ol)
(om)
(on)
(oo)
(op)
(oq)
(or)
(os)
(ot)
(ou)
(ov)
(ow)
(ox)
(oy)
(oz)
(pa)
(pb)
(pc)
(pd)
(pe)
(pf)
(pg)
(ph)
(pi)
(pj)
(pk)
(pl)
(pm)
(pn)
(po)
(pp)
(pq)
(pr)
(ps)
(pt)
(pu)
(pv)
(pw)
(px)
(py)
(pz)
(qa)
(qb)
(qc)
(qd)
(qe)
(qf)
(qg)
(qh)
(qi)
(qj)
(qk)
(ql)
(qm)
(qn)
(qo)
(qp)
(qq)
(qr)
(qs)
(qt)
(qu)
(qv)
(qw)
(qx)
(qy)
(qz)
(ra)
(rb)
(rc)
(rd)
(re)
(rf)
(rg)
(rh)
(ri)
(rj)
(rk)
(rl)
(rm)
(rn)
(ro)
(rp)
(rq)
(rr)
(rs)
(rt)
(ru)
(rv)
(rw)
(rx)
(ry)
(rz)
(sa)
(sb)
(sc)
(sd)
(se)
(sf)
(sg)
(sh)
(si)
(sj)
(sk)
(sl)
(sm)
(sn)
(so)
(sp)
(sq)
(sr)
(ss)
(st)
(su)
(sv)
(sw)
(sx)
(sy)
(sz)
(ta)
(tb)
(tc)
(td)
(te)
(tf)
(tg)
(th)
(ti)
(tj)
(tk)
(tl)
(tm)
(tn)
(to)
(tp)
(tq)
(tr)
(ts)
(tt)
(tu)
(tv)
(tw)
(tx)
(ty)
(tz)
(ua)
(ub)
(uc)
(ud)
(ue)
(uf)
(ug)
(uh)
(ui)
(uj)
(uk)
(ul)
(um)
(un)
(uo)
(up)
(uq)
(ur)
(us)
(ut)
(uu)
(uv)
(uw)
(ux)
(uy)
(uz)
(va)
(vb)
(vc)
(vd)
(ve)
(vf)
(vg)
(vh)
(vi)
(vj)
(vk)
(vl)
(vm)
(vn)
(vo)
(vp)
(vq)
(vr)
(vs)
(vt)
(vu)
(vv)
(vw)
(vx)
(vy)
(vz)
(wa)
(wb)
(wc)
(wd)
(we)
(wf)
(wg)
(wh)
(wi)
(wj)
(wk)
(wl)
(wm)
(wn)
(wo)
(wp)
(wq)
(wr)
(ws)
(wt)
(wu)
(wv)
(ww)
(wx)
(wy)
(wz)
(xa)
(xb)
(xc)
(xd)
(xe)
(xf)
(xg)
(xh)
(xi)
(xj)
(xk)
(xl)
(xm)
(xn)
(xo)
(xp)
(xq)
(xr)
(xs)
(xt)
(xu)
(xv)
(xw)
(xx)
(xy)
(xz)
(ya)
(yb)
(yc)
(yd)
(ye)
(yf)
(yg)
(yh)
(yi)
(yj)
(yk)
(yl)
(ym)
(yn)
(yo)
(yp)
(yq)
(yr)
(ys)
(yt)
(yu)
(yv)
(yw)
(yx)
(yy)
(yz)
(za)
(zb)
(zc)
(zd)
(ze)
(zf)
(zg)
(zh)
(zi)
(zj)
(zk)
(zl)
(zm)
(zn)
(zo)
(zp)
(zq)
(zr)
(zs)
(zt)
(zu)
(zv)
(zw)
(zx)
(zy)
(zz)


與人類SIRPα CHO之結合
抗體濃度(μg/mL)
抗體7
抗體8
抗體9
抗體10
抗體11
抗體12
抗體13
抗體14
與人類SIRPα CHO之結合
抗體濃度(μg/mL)
抗體1
抗體3
抗體4
與人類SIRPα CHO之結合
抗體濃度(μg/mL)
抗體15

【圖4C】

第1圖

図7
ホスト装置
ストレージ装置
ホスト装置
ストレージ装置
ホスト装置
ストレージ装置
ホスト装置
ストレージ装置
ホスト装置
ストレージ装置
ホスト装置
ストレージ装置
ホスト装置
ストレージ装置
ホスト装置
ストレージ装置


與人類SIRPβ1/DAP12 CHO之結合
與人類SIRPα CHO之結合
與人類SIRPγ CHO之結合
抗體21
抗體25
抗體28
抗體32
中位螢光強度(MFI)
抗體濃度(μg/mL)

【圖43】

圖式23
圖式22
圖式21
圖式
DAPI-TUP-1%
0
2
4
6
8
100
10
1
0.1
0.01
0.001
抗體濃度(ug/mL)

圖 5

圖式23
圖式22
圖式3
圖式2
DAPI：人類特異性%
0
20
40
60
80
100
1
10
100
1,000
10,000
100,000
1
10
100
1,000
10,000
100,000
1
10
100
1,000
10,000
100,000
1
10
100
1,000
10,000
100,000

【圖6A】

人類画像検索之ADCC
訓練時之ADCC%
(百萬次數)
步驟次數(steps)
步驟23(=7)
步驟28(=8)
步驟32(=5)
訓練圖1(=1)
訓練圖2(=8)
人類画像検索之ADCC
訓練時之ADCC%
(百萬次數)
步驟次數(steps)
步驟28(=7)
步驟32(=7)
訓練圖2(=8)

圖 7

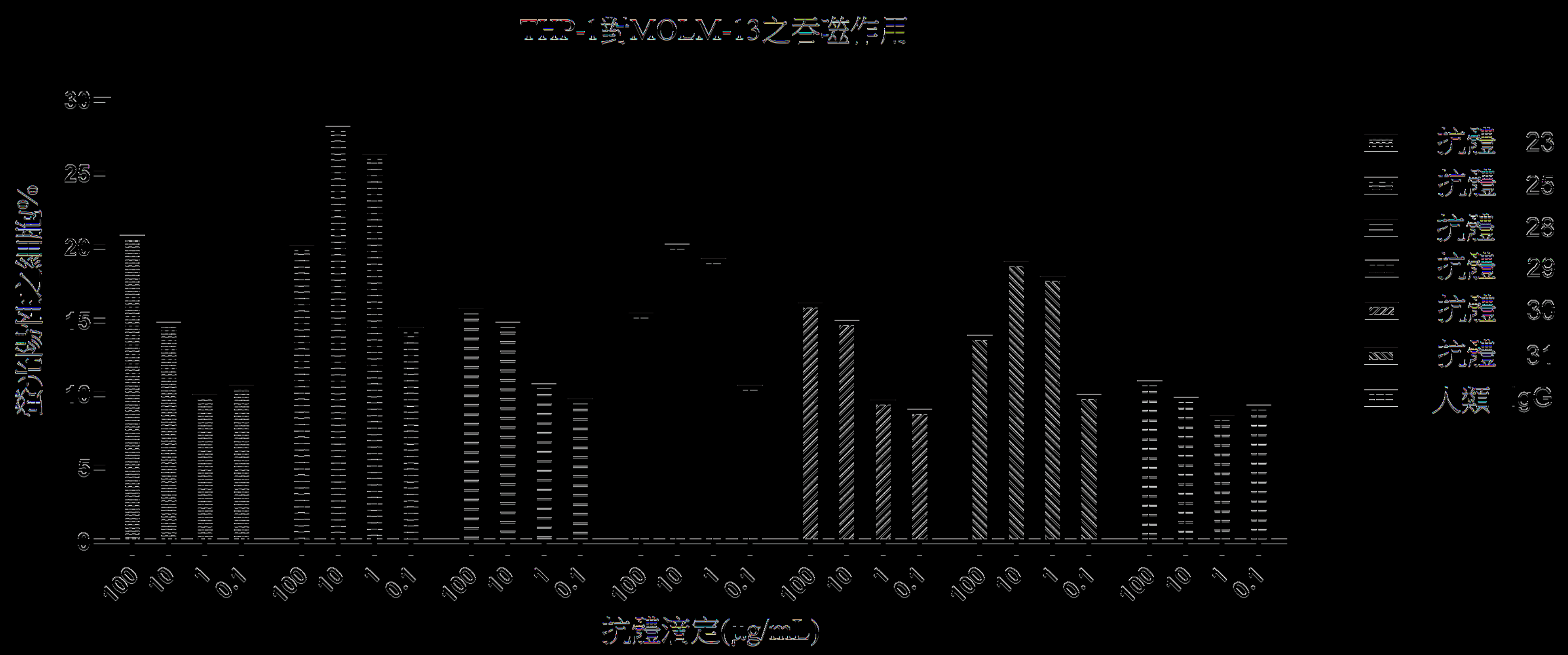
人源CD47-Fc結合之ADCC
抑制肺之ADCC%
(負控之比)
抗體濃度(mg/mL)
0.5
0.05
0.005
0.0005
0.00005
5E-07
0
5
10
15
20
25
抗體
抗CD47
抗PD-L1
抗PD-1
對照組(n=2)
抗體28(n=2)
抗體32(n=2)

食蟹猴CD47-Fc結合之ADCC
抑制肺之ADCC%
(負控之比)
抗體濃度(mg/mL)
0
2
5
8
抗體
抗CD47
抗PD-L1
抗PD-1
對照組(n=2)
抗體28(n=2)
抗體32(n=2)

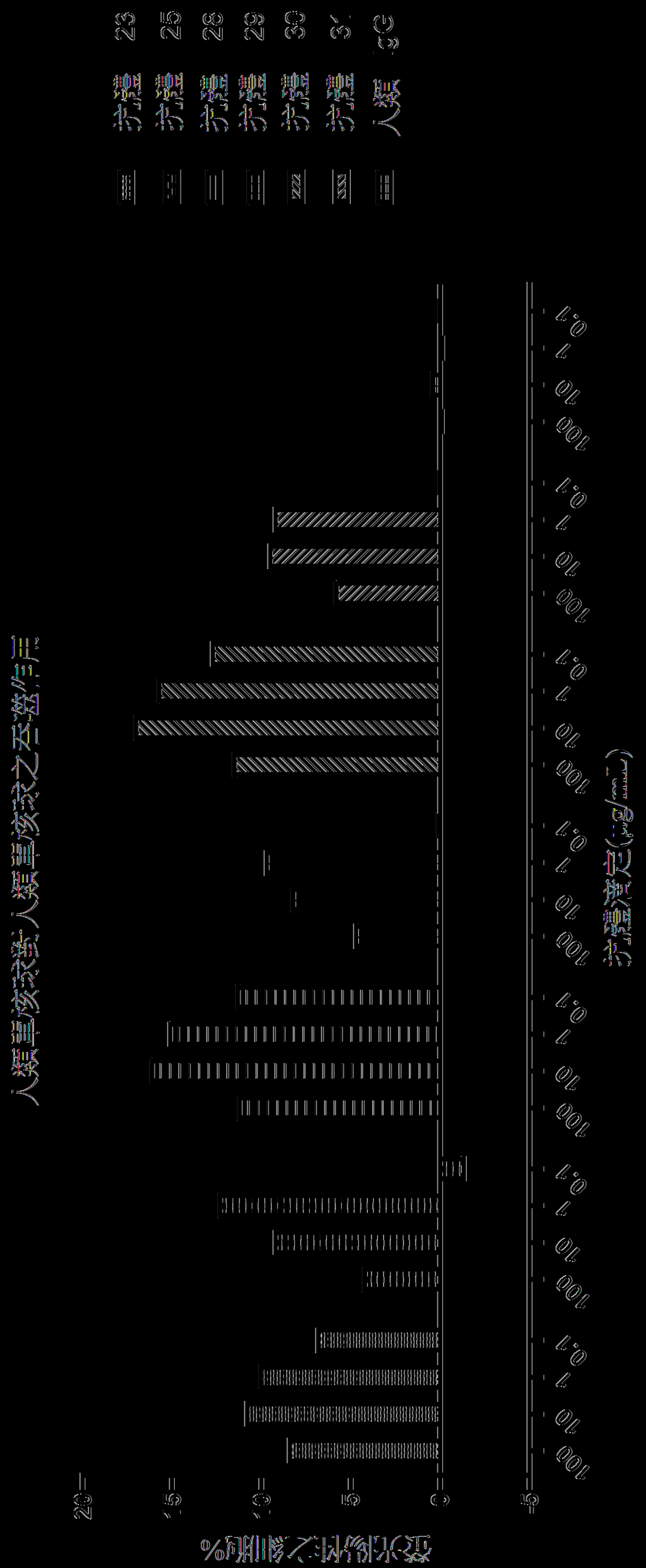
圖 17C

圖7

人類CD8+T細胞之ADCC
抑制肺之ADCC%
(對照之肺)
0.0
0.5
1.0
1.5
2.0
3.0
S
N
5
0.5
0.05
0.005
0.0005
0.00005
0.000005
5E-07
抗體濃度(μg/ml)
食蟹猴CD8+T細胞之ADCC
抑制肺之ADCC%
(對照之肺)
抗體濃度(μg/ml)
5
0.5
0.05
0.005
0.0005
0.00005
0.000005
5E-07
圖式簡單說明：
圖1 表示實施例2(n=2)
圖2 表示實施例2(n=2)
圖3 表示實施例2(n=2)


THP-1對MOLM-13之吞噬作用
螢光陽性之細胞%
0
5
10
15
20
25
30
100
10
1
0.1
抗體濃度(μg/mL)
抗體 23
抗體 25
抗體 28
抗體 29
抗體 30
抗體 31
人類 IgG

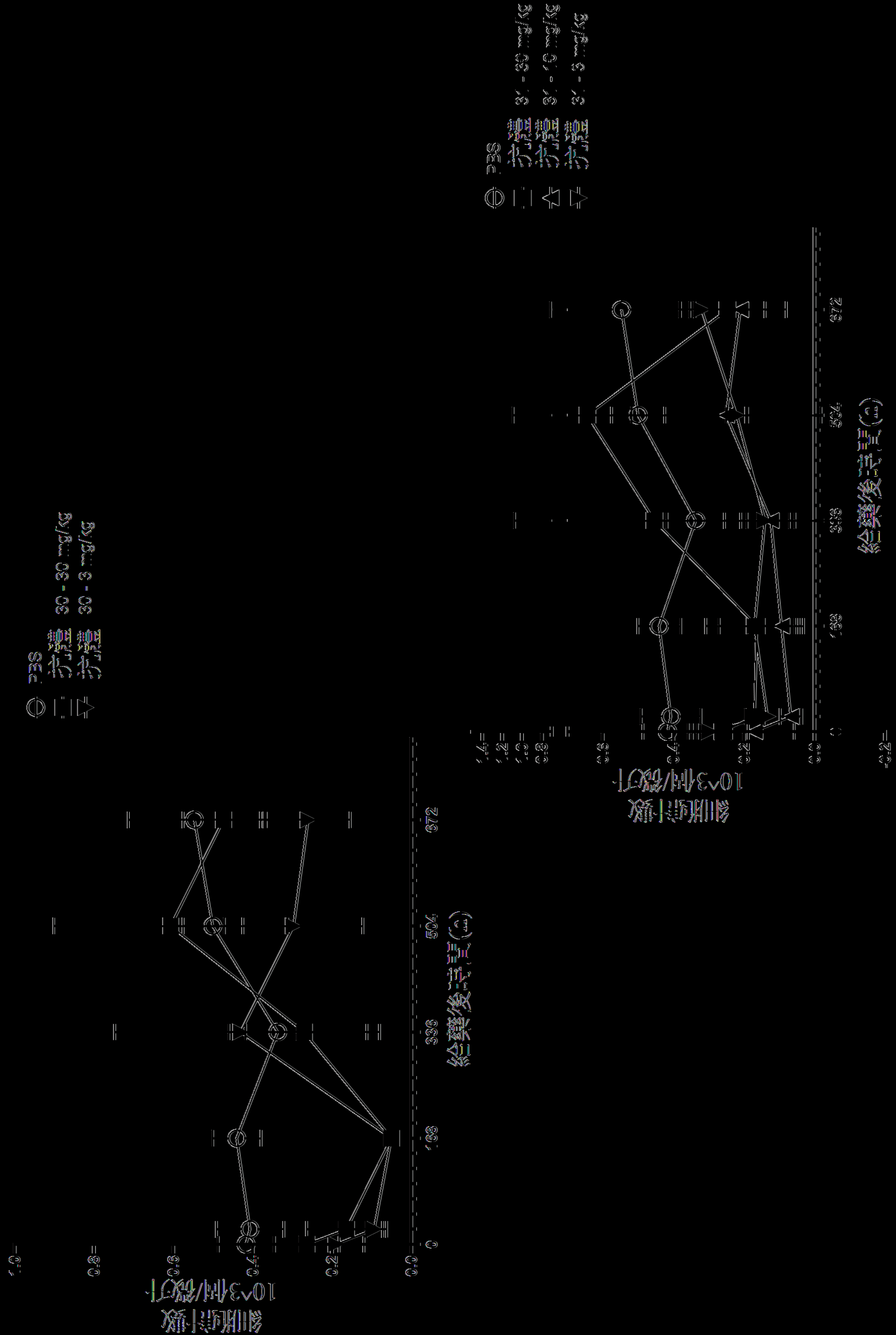
【圖7】


人類單核球對人類單核球之吞噬作用
抗體 23
抗體 25
抗體 28
抗體 29
抗體 30
抗體 31
人類 IgG
抗體濃度(μg/mL)
吞噬作用之細胞%
20
15
10
5
0
-5
100
10
1
0.1

【圖8】

細胞集計數
10^3個/微升
給藥後天數(日)
PBS
化合物 23-30 mg/kg
化合物 23-1 mg/kg
化合物 23-3 mg/kg

圖 7A


PBS
抗體 31 - 30 mg/kg
抗體 31 - 10 mg/kg
抗體 31 - 3 mg/kg
細胞計數
10^3個/微升
給藥後時間(h)
PBS
抗體 30 - 30 mg/kg
抗體 30 - 3 mg/kg
細胞計數
10^3個/微升
給藥後時間(h)

【圖9B】

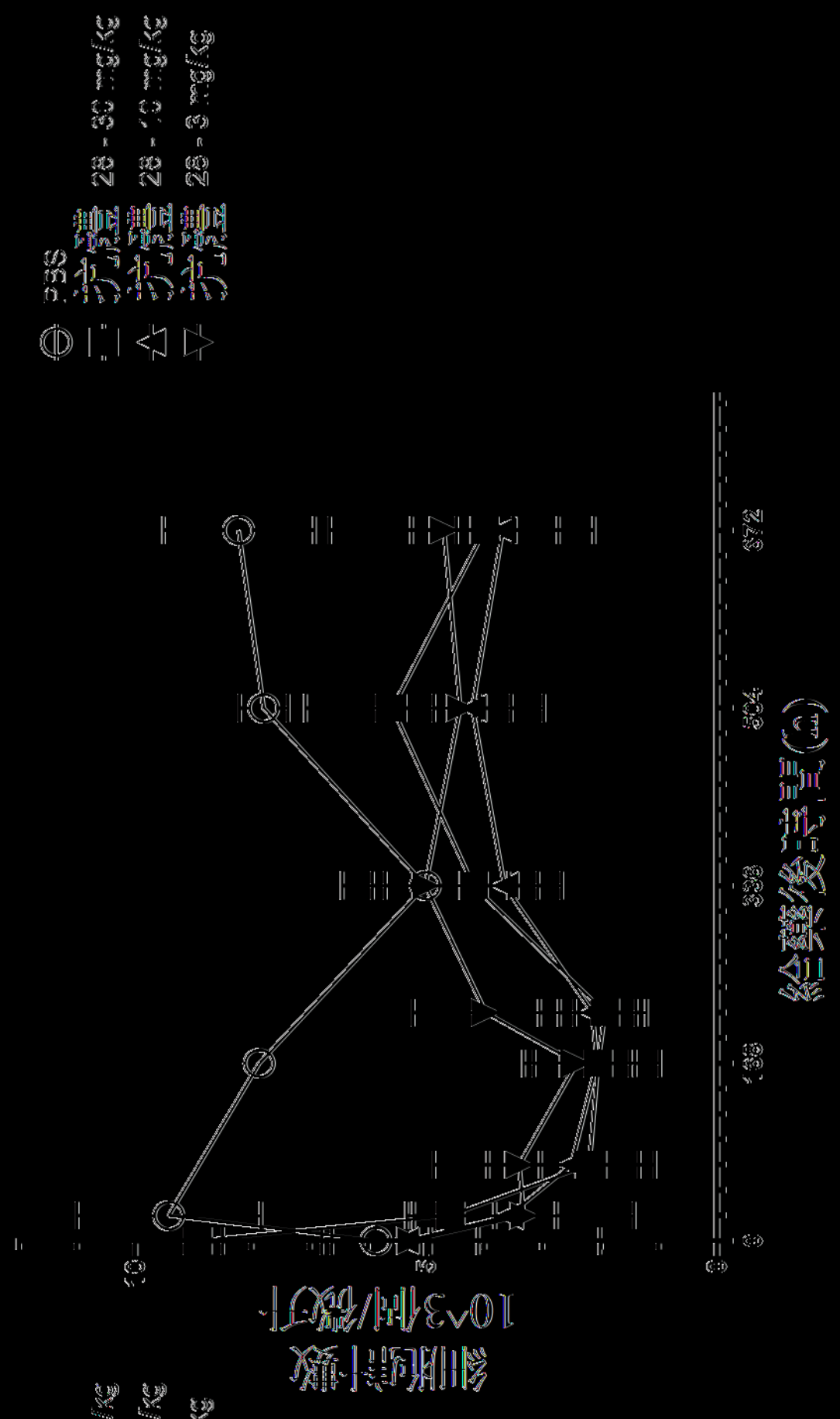
圖 10A
(c)
(d)
(e)
(f)
(g)
(h)
(i)
(j)
(k)
(l)
(m)
(n)
(o)
(p)
(q)
(r)
(s)
(t)
(u)
(v)
(w)
(x)
(y)
(z)
(aa)
(ab)
(ac)
(ad)
(ae)
(af)
(ag)
(ah)
(ai)
(aj)
(ak)
(al)
(am)
(an)
(ao)
(ap)
(aq)
(ar)
(as)
(at)
(au)
(av)
(aw)
(ax)
(ay)
(az)
(ba)
(bb)
(bc)
(bd)
(be)
(bf)
(bg)
(bh)
(bi)
(bj)
(bk)
(bl)
(bm)
(bn)
(bo)
(bp)
(bq)
(br)
(bs)
(bt)
(bu)
(bv)
(bw)
(bx)
(by)
(bz)
(ca)
(cb)
(cc)
(cd)
(ce)
(cf)
(cg)
(ch)
(ci)
(cj)
(ck)
(cl)
(cm)
(cn)
(co)
(cp)
(cq)
(cr)
(cs)
(ct)
(cu)
(cv)
(cw)
(cx)
(cy)
(cz)
(da)
(db)
(dc)
(dd)
(de)
(df)
(dg)
(dh)
(di)
(dj)
(dk)
(dl)
(dm)
(dn)
(do)
(dp)
(dq)
(dr)
(ds)
(dt)
(du)
(dv)
(dw)
(dx)
(dy)
(dz)
(ea)
(eb)
(ec)
(ed)
(ee)
(ef)
(eg)
(eh)
(ei)
(ej)
(ek)
(el)
(em)
(en)
(eo)
(ep)
(eq)
(er)
(es)
(et)
(eu)
(ev)
(ew)
(ex)
(ey)
(ez)
(fa)
(fb)
(fc)
(fd)
(fe)
(ff)
(fg)
(fh)
(fi)
(fj)
(fk)
(fl)
(fm)
(fn)
(fo)
(fp)
(fq)
(fr)
(fs)
(ft)
(fu)
(fv)
(fw)
(fx)
(fy)
(fz)
(ga)
(gb)
(gc)
(gd)
(ge)
(gf)
(gg)
(gh)
(gi)
(gj)
(gk)
(gl)
(gm)
(gn)
(go)
(gp)
(gq)
(gr)
(gs)
(gt)
(gu)
(gv)
(gw)
(gx)
(gy)
(gz)
(ha)
(hb)
(hc)
(hd)
(he)
(hf)
(hg)
(hh)
(hi)
(hj)
(hk)
(hl)
(hm)
(hn)
(ho)
(hp)
(hq)
(hr)
(hs)
(ht)
(hu)
(hv)
(hw)
(hx)
(hy)
(hz)
(ia)
(ib)
(ic)
(id)
(ie)
(if)
(ig)
(ih)
(ii)
(ij)
(ik)
(il)
(im)
(in)
(io)
(ip)
(iq)
(ir)
(is)
(it)
(iu)
(iv)
(iw)
(ix)
(iy)
(iz)
(ja)
(jb)
(jc)
(jd)
(je)
(jf)
(jg)
(jh)
(ji)
(jj)
(jk)
(jl)
(jm)
(jn)
(jo)
(jp)
(jq)
(jr)
(js)
(jt)
(ju)
(jv)
(jw)
(jx)
(jy)
(jz)
(ka)
(kb)
(kc)
(kd)
(ke)
(kf)
(kg)
(kh)
(ki)
(kj)
(kk)
(kl)
(km)
(kn)
(ko)
(kp)
(kq)
(kr)
(ks)
(kt)
(ku)
(kv)
(kw)
(kx)
(ky)
(kz)
(la)
(lb)
(lc)
(ld)
(le)
(lf)
(lg)
(lh)
(li)
(lj)
(lk)
(ll)
(lm)
(ln)
(lo)
(lp)
(lq)
(lr)
(ls)
(lt)
(lu)
(lv)
(lw)
(lx)
(ly)
(lz)
(ma)
(mb)
(mc)
(md)
(me)
(mf)
(mg)
(mh)
(mi)
(mj)
(mk)
(ml)
(mm)
(mn)
(mo)
(mp)
(mq)
(mr)
(ms)
(mt)
(mu)
(mv)
(mw)
(mx)
(my)
(mz)
(na)
(nb)
(nc)
(nd)
(ne)
(nf)
(ng)
(nh)
(ni)
(nj)
(nk)
(nl)
(nm)
(nn)
(no)
(np)
(nq)
(nr)
(ns)
(nt)
(nu)
(nv)
(nw)
(nx)
(ny)
(nz)
(oa)
(ob)
(oc)
(od)
(oe)
(of)
(og)
(oh)
(oi)
(oj)
(ok)
(ol)
(om)
(on)
(oo)
(op)
(oq)
(or)
(os)
(ot)
(ou)
(ov)
(ow)
(ox)
(oy)
(oz)
(pa)
(pb)
(pc)
(pd)
(pe)
(pf)
(pg)
(ph)
(pi)
(pj)
(pk)
(pl)
(pm)
(pn)
(po)
(pp)
(pq)
(pr)
(ps)
(pt)
(pu)
(pv)
(pw)
(px)
(py)
(pz)
(qa)
(qb)
(qc)
(qd)
(qe)
(qf)
(qg)
(qh)
(qi)
(qj)
(qk)
(ql)
(qm)
(qn)
(qo)
(qp)
(qq)
(qr)
(qs)
(qt)
(qu)
(qv)
(qw)
(qx)
(qy)
(qz)
(ra)
(rb)
(rc)
(rd)
(re)
(rf)
(rg)
(rh)
(ri)
(rj)
(rk)
(rl)
(rm)
(rn)
(ro)
(rp)
(rq)
(rr)
(rs)
(rt)
(ru)
(rv)
(rw)
(rx)
(ry)
(rz)
(sa)
(sb)
(sc)
(sd)
(se)
(sf)
(sg)
(sh)
(si)
(sj)
(sk)
(sl)
(sm)
(sn)
(so)
(sp)
(sq)
(sr)
(ss)
(st)
(su)
(sv)
(sw)
(sx)
(sy)
(sz)
(ta)
(tb)
(tc)
(td)
(te)
(tf)
(tg)
(th)
(ti)
(tj)
(tk)
(tl)
(tm)
(tn)
(to)
(tp)
(tq)
(tr)
(ts)
(tt)
(tu)
(tv)
(tw)
(tx)
(ty)
(tz)
(ua)
(ub)
(uc)
(ud)
(ue)
(uf)
(ug)
(uh)
(ui)
(uj)
(uk)
(ul)
(um)
(un)
(uo)
(up)
(uq)
(ur)
(us)
(ut)
(uu)
(uv)
(uw)
(ux)
(uy)
(uz)
(va)
(vb)
(vc)
(vd)
(ve)
(vf)
(vg)
(vh)
(vi)
(vj)
(vk)
(vl)
(vm)
(vn)
(vo)
(vp)
(vq)
(vr)
(vs)
(vt)
(vu)
(vv)
(vw)
(vx)
(vy)
(vz)
(wa)
(wb)
(wc)
(wd)
(we)
(wf)
(wg)
(wh)
(wi)
(wj)
(wk)
(wl)
(wm)
(wn)
(wo)
(wp)
(wq)
(wr)
(ws)
(wt)
(wu)
(wv)
(ww)
(wx)
(wy)
(wz)
(xa)
(xb)
(xc)
(xd)
(xe)
(xf)
(xg)
(xh)
(xi)
(xj)
(xk)
(xl)
(xm)
(xn)
(xo)
(xp)
(xq)
(xr)
(xs)
(xt)
(xu)
(xv)
(xw)
(xx)
(xy)
(xz)
(ya)
(yb)
(yc)
(yd)
(ye)
(yf)
(yg)
(yh)
(yi)
(yj)
(yk)
(yl)
(ym)
(yn)
(yo)
(yp)
(yq)
(yr)
(ys)
(yt)
(yu)
(yv)
(yw)
(yx)
(yy)
(yz)
(za)
(zb)
(zc)
(zd)
(ze)
(zf)
(zg)
(zh)
(zi)
(zj)
(zk)
(zl)
(zm)
(zn)
(zo)
(zp)
(zq)
(zr)
(zs)
(zt)
(zu)
(zv)
(zw)
(zx)
(zy)
(zz)

細胞計數
10^3個/微升
細胞活率(%)
100
80
60
40
20
0
0
48
96
144
192
240
288
336
384
432
480
528
576
培養時間(小時)
對照組
實施例1
實施例2
實施例3

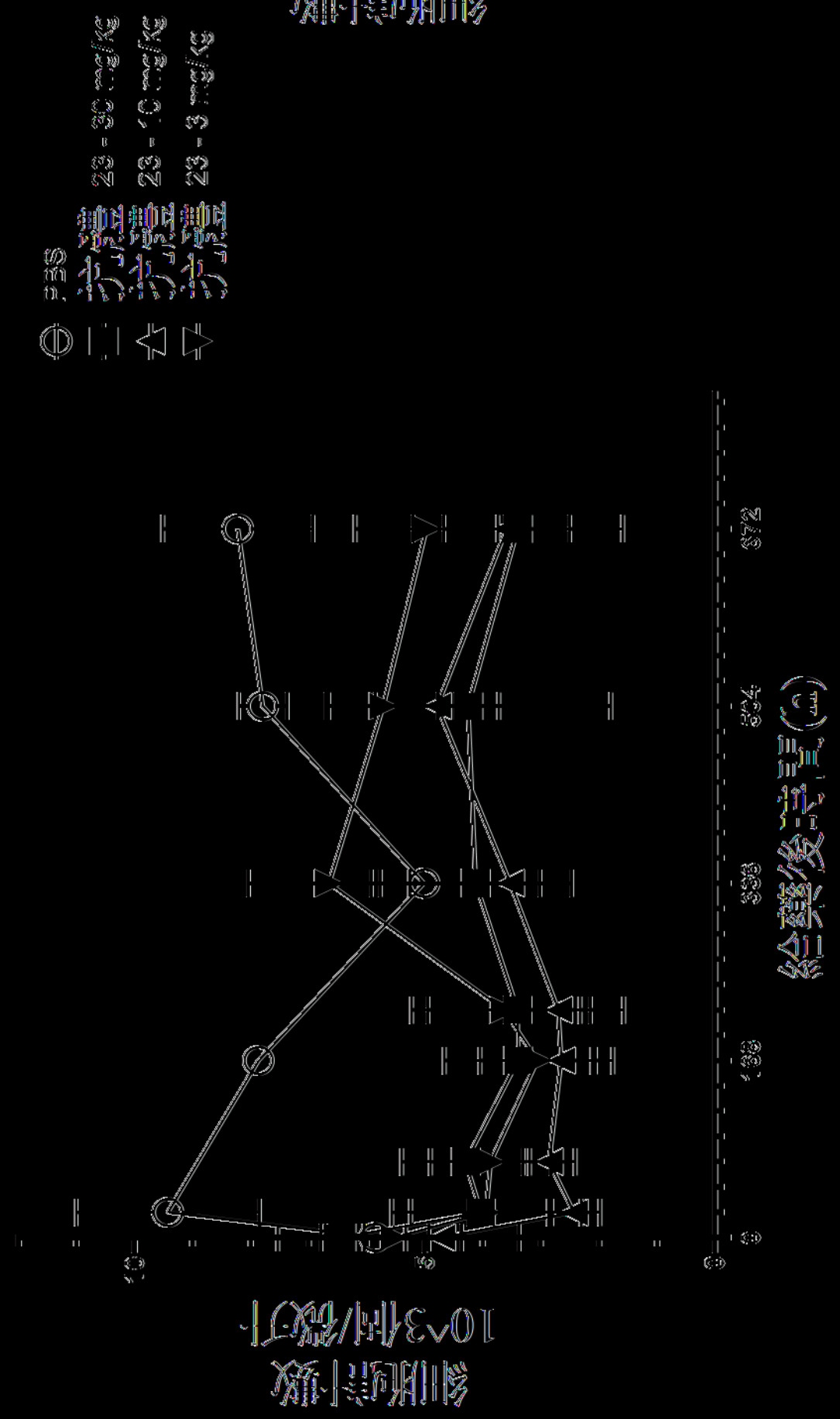
細胞計數
10^3個/微升
細胞活率(%)
100
80
60
40
20
0
0
48
96
144
192
240
288
336
384
432
480
528
576
培養時間(小時)
對照組
實施例1
實施例2
實施例3

細胞計數
10^3個/微升
細胞活率(%)
100
80
60
40
20
0
0
48
96
144
192
240
288
336
384
432
480
528
576
培養時間(小時)
對照組
實施例1
實施例2
實施例3

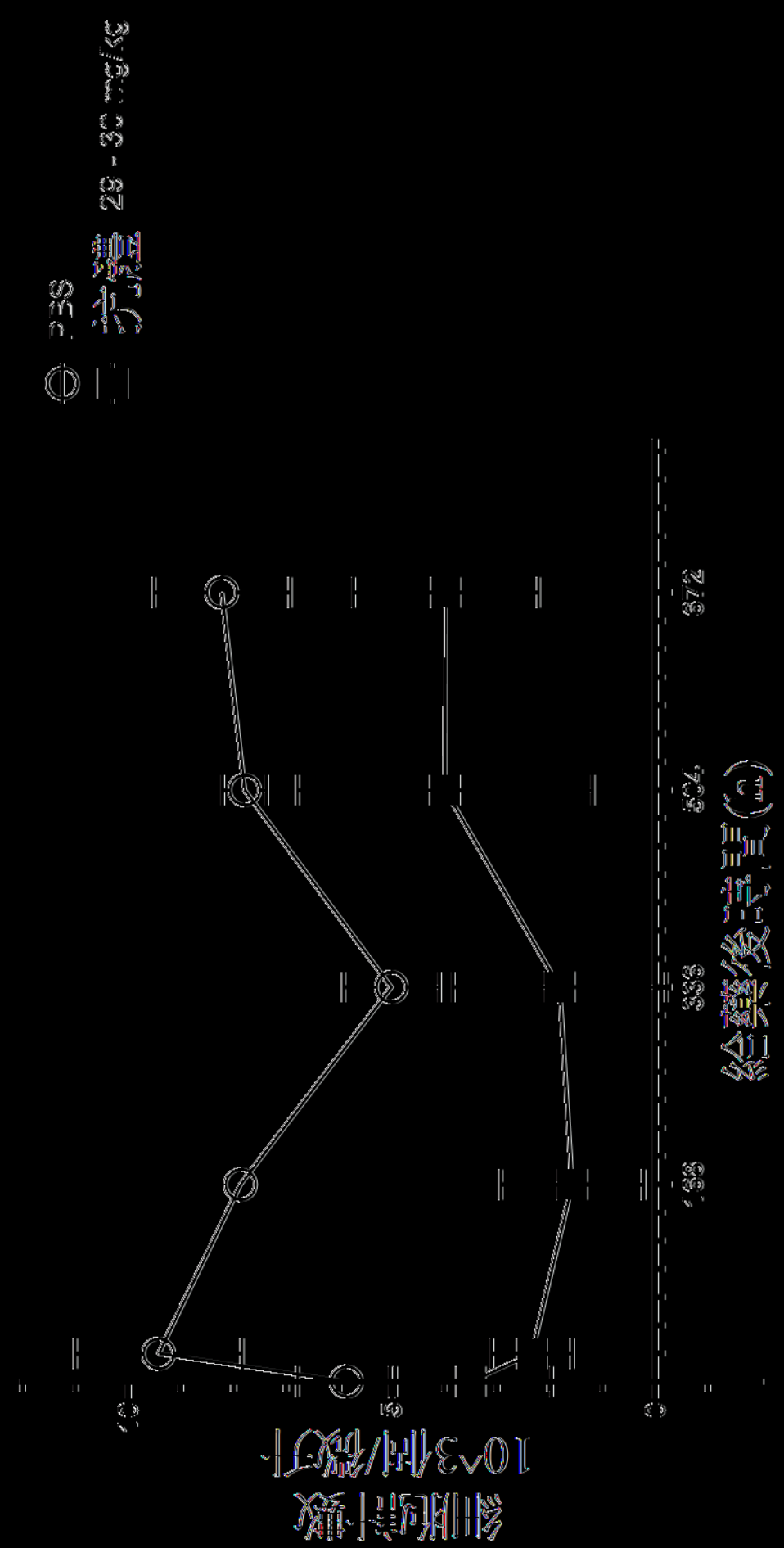
圖3



PBS
抗體 28 - 30 mg/kg
抗體 28 - 10 mg/kg
抗體 28 - 3 mg/kg
細胞計數
10^3個/微升
給藥後天數(日)
0
5
10
0
168
336
504
672

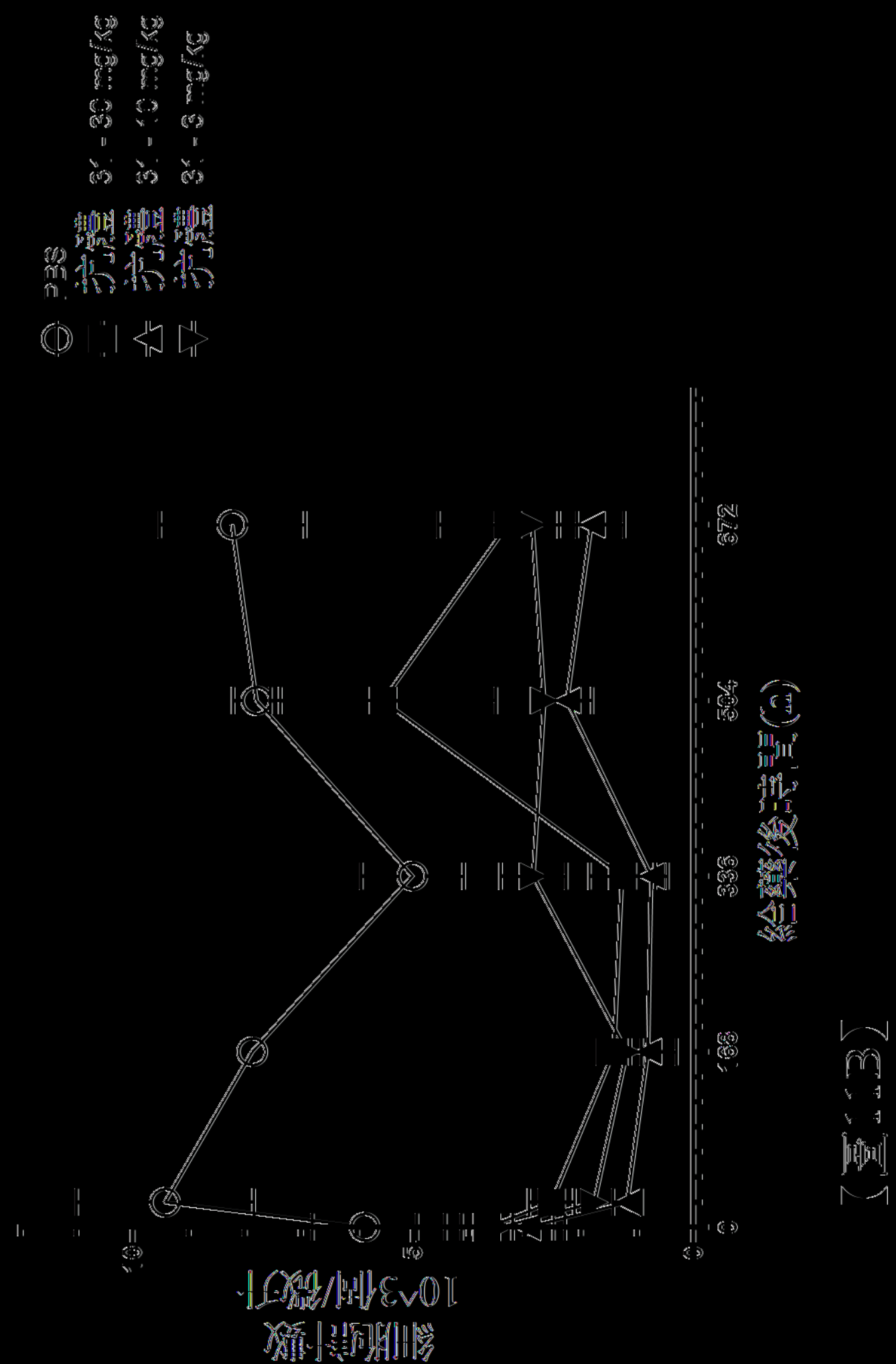


PBS
抗體 23 - 30 mg/kg
抗體 23 - 10 mg/kg
抗體 23 - 3 mg/kg
細胞計數
10^3個/微升
給藥後天數(日)
0
5
10
0
168
336
504
672

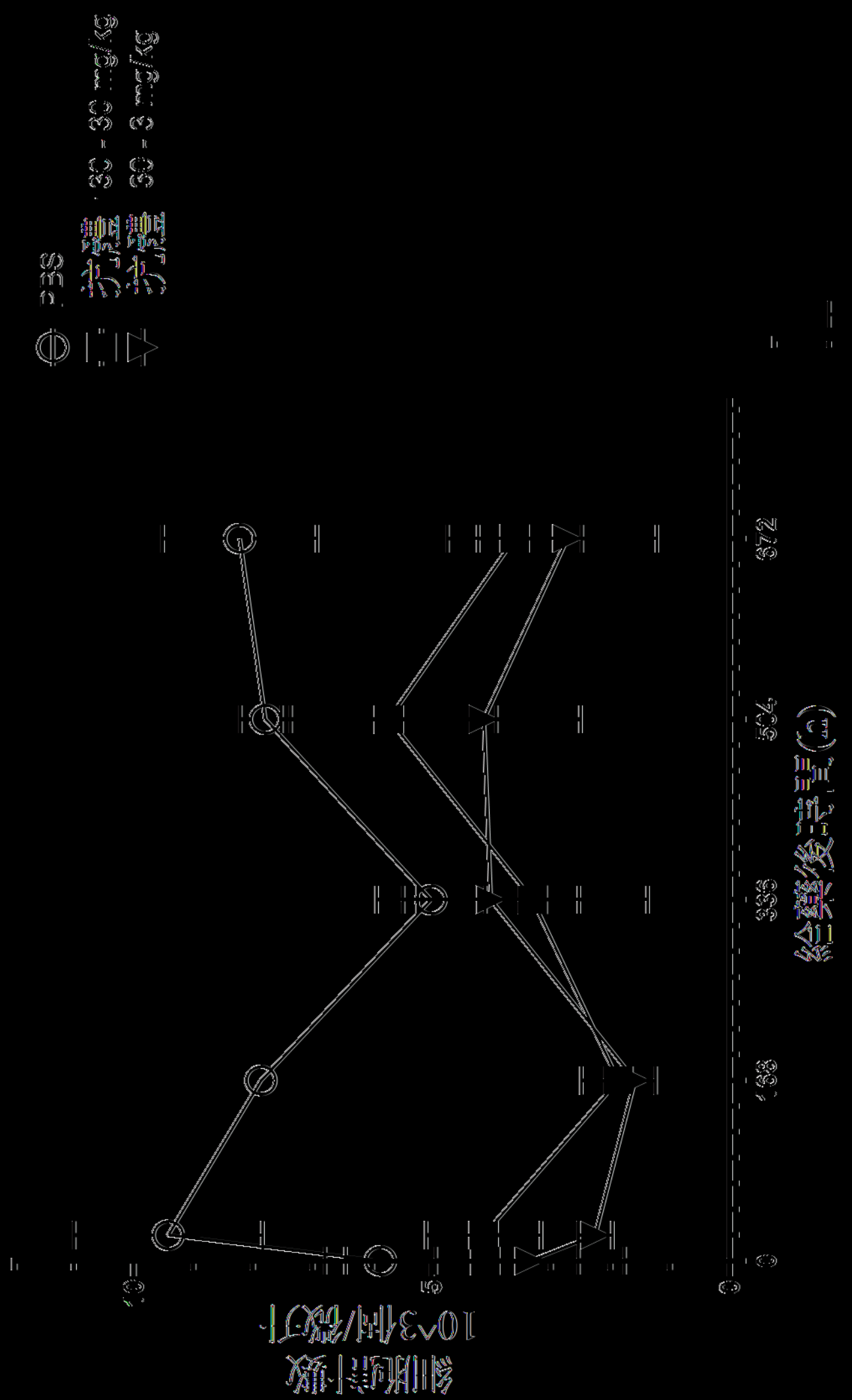


PBS
抗體 29 - 30 mg/kg
細胞計數
10^3個/微升
給藥後天數(日)
0
5
10
168
336
504
672

【圖11A】


PBS
31 - 30 mg/kg
31 - 10 mg/kg
31 - 3 mg/kg
細胞計數
10^3個/微升
給藥後時間(h)
0
168
336
504
672
0
5
10

【圖13】


PBS
30 - 30 mg/kg
30 - 3 mg/kg
細胞計數
10^3個/微升
給藥後時間(h)
0
168
336
504
672
0
5
10

(a)
(b)
(c)
(d)
(e)
(f)
(g)
(h)
(i)
(j)
(k)
(l)
(m)
(n)
(o)
(p)
(q)
(r)
(s)
(t)
(u)
(v)
(w)
(x)
(y)
(z)
(A)
(B)
(C)
(D)
(E)
(F)
(G)
(H)
(I)
(J)
(K)
(L)
(M)
(N)
(O)
(P)
(Q)
(R)
(S)
(T)
(U)
(V)
(W)
(X)
(Y)
(Z)
(a)
(b)
(c)
(d)
(e)
(f)
(g)
(h)
(i)
(j)
(k)
(l)
(m)
(n)
(o)
(p)
(q)
(r)
(s)
(t)
(u)
(v)
(w)
(x)
(y)
(z)
(A)
(B)
(C)
(D)
(E)
(F)
(G)
(H)
(I)
(J)
(K)
(L)
(M)
(N)
(O)
(P)
(Q)
(R)
(S)
(T)
(U)
(V)
(W)
(X)
(Y)
(Z)

第7圖(2A)

【圖23】

細胞計數
10^3個/微升
給藥後(天)
第0天
第3天
第7天
第10天
第14天
第17天
第21天
第24天
第28天
第31天
第35天

第7圖

細胞計數
10^3個/微升
(c) 第二次感染
(d) 第二次感染
(a) 第一次感染
(b) 第一次感染
圖 3C

圖7
基因7CD表達
發光(a.u.)
9.0×10⁵
8.0×10⁵
6.0×10⁵
5.0×10⁵
2.0×10⁵
0
CD47-FC
抗體1
抗體1
抗體3
抗體13
人源IgG4