I787645

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本 **(11)證書號數：TW I787645 B**

(45)公告日： 中華民國 111 (2022) 年 12 月 21 日

(21)申請案號：109128651 (22)申請日： 中華民國 105 (2016) 年 03 月 30 日

(51)Int. Cl.： ***C07K16/28 (2006.01)*** ***A61K39/395 (2006.01)***
A61K31/454 (2006.01) ***A61K31/704 (2006.01)***
A61K47/50 (2017.01) ***A61P35/00 (2006.01)***

(30)優先權：2015/04/13 美國 62/146,504
2015/04/13 美國 62/146,843
2016/02/29 美國 62/301,582

(71)申請人：美商輝瑞股份有限公司 (美國) PFIZER INC. (US)
美國

(72)發明人：郭 佳娟 KUO, TRACY CHIA-CHIEN (US)；加帕洛瑞格斯 傑維爾 CHAPARRO RIGGERS, JAVIER FERNANDO (DE)；陳 偉 CHEN, WEI (US)；陳 曉茹 CHEN, AMY SHAW-RU (US)；帕斯卡 艾德華 PASCUA, EDWARD DERRICK (US)；凡布拉肯 湯瑪士 VAN BLARCOM, THOMAS JOHN (US)；伯斯坦尼 蕾拉 BOUSTANY, LEILA MARIE (US)；何 維賢 HO, WEIHSIEN (US)；楊 義 YEUNG, YIK ANDY (HK)；史托普 帕維爾 STROP, PAVEL (US)；拉傑帕 亞溫德 RAJPAL, ARVIND (US)

(74)代理人：林志剛

(56)參考文獻：

EP 2762497A1 WO 2010/104949A2

審查人員：施雅儀

申請專利範圍項數：15 項 圖式數：16 共 523 頁

(54)名稱

ＣＤ３特異性抗體、治療性雙特異性抗體及其用途

(57)摘要

本發明係關於特異性地結合至 BCMA(B 細胞成熟抗原)及 CD3(白血球分化簇 3(Cluster of Differentiation 3))之抗體，例如全長抗體或其抗原結合片段。本發明亦關於包含 BCMA 抗體之抗體共軛物(例如抗體藥物共軛物)、包含 BCMA 抗體之組成物、及使用該 BCMA 抗體及其共軛物以治療與表現 BCMA 之細胞有關之病症(例如癌症或自體免疫疾病)的方法。本發明進一步關於特異性地結合至 CD3 及腫瘤細胞抗原之異源多聚體抗體(例如特異性地結合至 CD3 及 BCMA 之雙特異性抗體)。亦提供包含此異源多聚體抗體之組成物、製造及純化此異源二聚體抗體之方法、及其於診斷及治療之用途。

The present invention relates to antibodies, e.g., full length antibodies or antigen binding fragments thereof, that specifically bind to BCMA (B-Cell Maturation Antigen) and CD3 (Cluster of Differentiation 3). The invention also relates to antibody conjugates (e.g., antibody-drug-conjugates) comprising the BCMA antibodies, compositions comprising the BCMA antibodies, and methods of using the BCMA antibodies and their conjugates for treating conditions associated with cells expressing BCMA (e.g., cancer or

autoimmune disease). The invention further relates to heteromultimeric antibodies that specifically bind to CD3 and a tumor cell antigen, (e.g., bispecific antibodies that specifically bind to CD3 and BCMA). Compositions comprising such heteromultimeric antibodies, methods for producing and purifying such heterodimeric antibodies, and their use in diagnostics and therapeutics are also provided.

公告本

I787645

發明摘要

【發明名稱】(中文/英文)

CD3特異性抗體、治療性雙特異性抗體及其用途

CD3-SPECIFIC ANTIBODIES, THERAPEUTIC BISPECIFIC ANTIBODIES AND THEIR USES

【中文】

本發明係關於特異性地結合至 BCMA (B 細胞成熟抗原)及 CD3 (白血球分化簇 3(Cluster of Differentiation 3))之抗體，例如全長抗體或其抗原結合片段。本發明亦關於包含 BCMA 抗體之抗體共軛物(例如抗體藥物共軛物)、包含 BCMA 抗體之組成物、及使用該 BCMA 抗體及其共軛物以治療與表現 BCMA 之細胞有關之病症(例如癌症或自體免疫疾病)的方法。本發明進一步關於特異性地結合至 CD3 及腫瘤細胞抗原之異源多聚體抗體(例如特異性地結合至 CD3 及 BCMA 之雙特異性抗體)。亦提供包含此異源多聚體抗體之組成物、製造及純化此異源二聚體抗體之方法、及其於診斷及治療之用途。

【英文】

The present invention relates to antibodies, e.g., full length antibodies or antigen binding fragments thereof, that specifically bind to BCMA (B-Cell Maturation Antigen) and CD3 (Cluster of Differentiation 3). The invention also relates to antibody conjugates (e.g., antibody-drug-conjugates) comprising the BCMA antibodies, compositions comprising the BCMA antibodies, and methods of using the BCMA antibodies and their conjugates for treating conditions associated with cells expressing BCMA (e.g., cancer or autoimmune disease). The invention further relates to heteromultimeric antibodies that specifically bind to CD3 and a tumor cell antigen, (e.g., bispecific antibodies that specifically bind to CD3 and BCMA). Compositions comprising such heteromultimeric antibodies, methods for producing and purifying such heterodimeric antibodies, and their use in diagnostics and therapeutics are also provided.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：無

【本代表圖之符號簡單說明】：無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：無

發明專利說明書

（本說明書格式、順序，請勿任意更動）

【發明名稱】(中文/英文)

CD3 特異性抗體、治療性雙特異性抗體及其用途

CD3-SPECIFIC ANTIBODIES, THERAPEUTIC BISPECIFIC ANTIBODIES AND THEIR USES

【技術領域】

本發明係關於特異性地結合至 BCMA (B 細胞成熟抗原)及/或 CD3(白血球分化簇 3(Cluster of Differentiation 3))之抗體，例如全長抗體或其抗原結合片段。本發明亦關於包含 BCMA 抗體之抗體共軛物(例如抗體藥物共軛物)、包含 BCMA 抗體之組成物、及使用該 BCMA 抗體及其共軛物以治療與表現 BCMA 之細胞有關之病症(例如癌症或自體免疫疾病)的方法。本發明進一步關於特異性地結合至 CD3 及腫瘤細胞抗原之異源多聚體抗體(例如特異性地結合至 CD3 及 BCMA 之雙特異性抗體)。亦提供包含此異源多聚體抗體之組成物、製造及純化此異源二聚體抗體之方法、及其於診斷及治療之用途。

【先前技術】

B 細胞成熟抗原(BCMA、CD269、或 TNFRSF17)為腫瘤壞死因子受體(TNFR)超家族的成員。BCMA 經鑑定於含有 t (4；16)易位之惡性人類 T 細胞淋巴瘤中。該基因於 B-細胞系中選擇性地表現且於漿母細胞及漿細胞(分泌抗

體的細胞)中的最高表現。BCMA 結合兩個配體，B-cell 活化因子(BAFF) (亦稱為 B-淋巴細胞刺激因子(BLyS)及 APOL 相關性白血球表現配體(TALL-1))及增殖誘導配體(APRIL)，親合力分別為 1uM 及 16nM。將 APRIL 或 BAFF 結合至 BCMA 可促進涉及 NF-κ B、Elk-1、c-Jun N 端激酶及 p38 有絲分裂原活化蛋白激酶之傳訊級聯，其產生用於細胞存活及增殖的訊號。

BCMA 亦於惡性 B 細胞及涉及 B 淋巴細胞的某些癌症包括多發性骨髓瘤(multiple myeloma)、漿細胞瘤(plasmacytoma)、何杰金氏淋巴瘤(Hodgkin's lymphoma)、及慢性淋巴細胞性白血病(chronic lymphocytic leukemia)上表現。涉及漿母細胞之自體免疫疾病諸如全身性紅斑性狼瘡(SLE)及類風濕性關節炎中，產生 BCMA 表現性抗體的細胞分泌攻擊自身的的自體抗體。

至於多發性骨髓瘤(multiple myeloma)方面，在美國每年約有 24,000 新診斷出來的新病例，且此數目代表美國新診斷出之血液學癌症的約 15%。每年平均 11,000 人因多發性骨髓瘤死亡，平均 5 年存活率約 44%，且存活中值為 50-55 個月。目前多發性骨髓瘤的治療集中在漿細胞凋亡及/或降低破骨細胞活性(例如化學療法、沙利多邁(thalidomide)、雷利米得(lenalidomide)、雙膦酸酯類(bisphosphonates)、及/或蛋白酶體抑制劑諸如硼替左米(bortezomib) (VELCADE®)或卡菲左米(carfilzomib))。然而，多發性骨髓瘤仍是不能治癒的疾病且幾乎所有患者均

發展對這些藥劑的抗性且最終又復發。因此，多發性骨髓瘤的替代治療諸如使用抗 BCMA 拮抗劑包括抗體及其他免疫治療劑(例如雙特異性抗體或抗體藥物共軛物)將能製成優良的治療劑。

【發明內容】

本文揭示之化合物係針對結合至 BCMA 及/或 CD3 之治療性抗體。亦提供包含 BCMA 之抗體共軛物(例如抗體藥物共軛物)。此外，亦提供異源多聚體抗體(例如雙特異性抗體)，其特異性地結合至 CD3 及腫瘤細胞抗原(例如特異性地結合至 CD3 及 BCMA 之雙特異性抗體)。

一方面，本發明提供經分離之抗體或其抗原結合片段，其特異性地結合至 B 細胞成熟抗原(BCMA)，其中該抗體包含重鏈可變(VH)區，其包含(i) VH 互補決定區一(CDR1)，其包含序列 SYX_1MX_2，其中 X_1 為 A 或 P；且 X_2 為 T、N、或 S (SEQ ID NO：301)，$GFTFX_1SY$，其中 X_1 為 G 或 S (SEQ ID NO：302)，或 $GFTFX_1SYX_2MX_3$，其中 X_1 為 G 或 S，X_2 為 A 或 P；且 X_3 為 T、N、或 S (SEQ ID NO：303)；(ii) VH CDR2，其包含序列 $AX_1X_2X_3X_4GX_5X_6X_7X_8YADX_9X_{10}KG$，其中 X_1 為 I、V、T、H、L、A、或 C；X_2 為 S、D、G、T、I、L、F、M、或 V；X_3 為 G、Y、L、H、D、A、S、或 M；X_4 為 S、Q、T、A、F、或 W；X_5 為 G 或 T；X_6 為 N、S、P、Y、W、或 F；X_7 為 S、T、I、L、T、A、R、V、K、G、或

C；X_8為 F、Y、P、W、H、或 G；X_9為 V、R、或 L；且 X_{10}為 G 或 T (SEQ ID NO：305)、或 $X_1X_2X_3X_4X_5X_6$，其中 X_1為 S、V、I、D、G、T、L、F、或 M；X_2為 G、Y、L、H、D、A、S、或 M；X_3為 S、G、F、或 W；X_4為 G 或 S；X_5為 G 或 T；且 X_6為 N、S、P、Y、或 W (SEQ ID NO：306)；及 iii) VH CDR3，其包含序列 $VSPIX_1X_2X_3X_4$，其中 X_1為 A 或 Y；X_2為 A 或 S；且 X_3為 G、Q、L、P、或 E (SEQ ID NO：307)、或 $YWPMX_1X_2$，其中 X_1為 D、S、T、或 A；且 X_2為 I、S、L、P、或 D (SEQ ID NO：308)；及/或(b) 輕鏈可變(VL)區，其包含(i) VL CDR1，其包含序列 $X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}$，其中 X_1為 R、G、W、A、或 C；X_2為 A、P、G、L、C、或 S；X_3為 S、G、或 R；X_4為 Q、C、E、V、或 I；X_5為 S、P、G、A、R、或 D；X_6為 V、G、I、或 L；X_7為 S、E、D、P、或 G；X_8為 S、P、F、A、M、E、V、N、D、或 Y；X_9為 I、T、V、E、S、A、M、Q、Y、H、R、或 F；X_{10}為 Y 或 F；X_{11}為 L、W、或 P；且 X_{12}為 A、S、或 G (SEQ ID NO：309)；(ii) VL CDR2，其包含序列 $X_1ASX_2RAX_3$，其中 X_1為 G 或 D；X_2為 S 或 I；且 X_3為 T 或 P (SEQ ID NO：310)；及(iii) VL CDR3，其包含序列 $QQYX_1X_2X_3PX_4T$，其中 X_1為 G、Q、E、L、F、A、S、M、K、R、或 Y；X_2為 S、R、T、G、V、F、Y、D、A、H、V、E、K、或 C；X_3為 W、F、或 S；且 X_4為 L 或 I (SEQ ID NO：

311)，或 $QQYX_1X_2X_3PX_4$，其中 X_1 為 G、Q、E、L、F、A、S、M、R、K、或 Y；X_2 為 S、R、T、G、R、V、D、A、H、E、K、C、F、或 Y；X_3 為 W、S、或 F；且 X_4 為 L 或 I (SEQ ID NO：312)。

另一方面，本發明提供經分離之抗體或其抗原結合片段，其特異性地結合至 BCMA，其中該抗體包含：VH 區，其包含 SEQ ID NO：2、3、7、8、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、35、37、39、42、44、46、48、50、52、54、56、58、60、62、64、66、68、70、72、74、76、78、83、87、92、95、97、99、101、104、106、110、112、114、118、120、122、125、127、313、314、363、或 365 所示之 VH 序列的 VH CDR1、VH CDR2、及 VH CDR3；及/或 VL 區，其包含 SEQ ID NO：1、4、5、6、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、34、36、38、40、41、43、45、47、49、51、53、55、57、59、61、63、65、67、69、71、73、75、77、79、317、81、82、84、85、86、88、89、90、91、93、94、96、98、100、102、103、105、107、108、109、111、113、115、116、117、119、121、123、124、126、128、315、316、或 364 所示之 VL 序列的 VL CDR1、VL CDR2、及 VL CDR3。一些實施態樣中，該 VH 區包含(i) VH CDR 1，其包含 SEQ ID NO:150、151、152、156、或 157；(ii) VH CDR2，其包含 SEQ ID NO：169、154、194、159、195、196、162、

158、198、177、178、199、200、201、202、203、204、206、207、208、172、203、或 204 ；及(iii) VH CDR3，其包含 SEQ ID NO：155、161、197、205、或 164；及/或其中該 VL 區包含(i) VL CDR1，其包含 SEQ ID NO：209、271、273、275、251、277、260、279、245、283、285、287、290、292、235、297、或 299；(ii) VL CDR2，其包含 SEQ ID NO：221；及(iii) VL CDR3，其包含 SEQ ID NO：225、272、274、276、278、280、281、282、284、286、288、289、291、293、294、229、296、298、或 300。一些實施態樣中，該 VH 區包含 SEQ ID NO：112 所示之序列或不在 CDR 範圍內之殘基中具有一或數個保守胺基酸取代的變異體且/或該 VL 區包含 SEQ ID NO：38 所示之胺基酸序列或不在 CDR 範圍內之胺基酸中具有一或數個胺基酸取代之其變異體。一些實施態樣中，包含輕鏈，其包含 SEQ ID NO：357 所示之序列，及重鏈，其包含 SEQ ID NO：358 所示之序列。一些實施態樣中，該抗體包含 VH 區，該 VH 區由 ATCC 寄存編號 PTA-122094 的表現載體所產生。一些實施態樣中，該抗體包含 VL 區，該 VL 區由 ATCC 寄存編號 PTA-122093 的表現載體所產生。

另一方面，本發明提供經分離之抗體，其包含含有醯基給予體麩醯胺酸之標籤，該標籤在本發明 BCMA 抗體之特異性位置工程化。一些實施態樣中，該標籤包含選自由以下所組成之群組的胺基酸序列：Q、LQG、LLQGG

(SEQ ID NO:318)、LLQG (SEQ ID NO:454)、LSLSQG (SEQ ID NO：455)、GGGLLQGG (SEQ ID NO：456)、GLLQG (SEQ ID NO：457)、LLQ、GSPLAQSHGG (SEQ ID NO：458)、GLLQGGG (SEQ ID NO：459)、GLLQGG (SEQ ID NO：460)、GLLQ (SEQ ID NO：461)、LLQLLQGA (SEQ ID NO：462)、LLQGA (SEQ ID NO：463)、LLQYQGA (SEQ ID NO：464)、LLQGSG (SEQ ID NO：465)、LLQYQG (SEQ ID NO：466)、LLQLLQG (SEQ ID NO：467)、SLLQG (SEQ ID NO：468)、LLQLQ (SEQ ID NO：469)、LLQLLQ (SEQ ID NO：470)、LLQGR (SEQ ID NO：471)、LLQGPP (SEQ ID NO：472)、LLQGPA (SEQ ID NO：473)、GGLLQGPP (SEQ ID NO：474)、GGLLQGA (SEQ ID NO：475)、LLQGPGK (SEQ ID NO：476)、LLQGPG (SEQ ID NO：477)、LLQGP (SEQ ID NO：478)、LLQP (SEQ ID NO：479)、LLQPGK (SEQ ID NO：480)、LLQAPGK (SEQ ID NO：481)、LLQGAPG (SEQ ID NO：482)、LLQGAP (SEQ ID NO：483)、及 LLQLQG (SEQ ID NO：484)。

一變化中，本發明提供經分離之抗體，其包含含有醯基給予體麩醯胺酸之標籤，及本發明 BCMA 抗體位置 222、340、或 370 的胺基酸修飾。一些實施態樣中，該胺基酸修飾為由離胺酸取代成精胺酸。

一些實施態樣中，本發明之 BCMA 抗體進一步包含連接子。一些實施態樣中，該連接子選自由以下所組成之

群組：Ac-Lys-Gly（乙醯基-離胺酸-甘胺酸）、胺基己酸、Ac-Lys-β-Ala（乙醯基-離胺酸-β-丙胺酸）、胺基-PEG2（聚乙二醇）-C2、胺基-PEG3-C2、胺基-PEG6-C2、Ac-Lys-Val-Cit-PABC（乙醯基-離胺酸-纈胺酸-瓜胺酸-*p*-胺基苄氧羰基）、胺基-PEG6-C2-Val-Cit-PABC、胺基己醯基-Val-Cit-PABC、[(3R,5R)-1-{3-[2-(2-胺基乙氧基)乙氧基]丙醯基}哌啶-3,5-二基]雙-Val-Cit-PABC、[(3S,5S)-1-{3-[2-(2-胺基乙氧基)乙氧基]丙醯基}哌啶-3,5-二基]雙-Val-Cit-PABC、腐胺、及 Ac-Lys-腐胺。

另一方面，本發明提供如本文所述 BCMA 抗體或抗原結合片段之共軛物，其中該抗體或抗原結合片段係共軛至劑上，其中該劑選自由以下所組成之群組：細胞毒性劑、免疫調節劑、顯影劑、治療性蛋白、生物聚合物、及寡核苷酸。一些實施態樣中，該劑為細胞毒性劑，包括但不限於蒽環、奧利他汀(auristatin)、喜樹鹼(camptothecin)、考布他汀(combretastatin)、多拉司他汀(dolastatin)、倍癌黴素(duocarmycin)、烯二炔(enediyne)、格爾德黴素(geldanamycin)、吲哚啉并-苯並二氮雜環庚三烯二聚物(indolino-benzodiazepine dimer)、美坦素(maytansine)、嘌呤黴素(puromycin)、吡咯并苯並二氮雜環庚三烯二聚物(pyrrolobenzodiazepine dimer)、紫杉烷(taxane)、長春花生物鹼(vinca alkaloid)、微管溶素(tubulysin)、半星芒素(hemiasterlin)、司普力西歐他汀(spliceostatin)、普拉二烯內酯(pladienolide)、及其立體異

構物、同電子排列體、類似物、或衍生物。例如，該細胞毒性劑為 MMAD (單基奧利他汀 D (Monomethyl Auristatin D)、0101 (2-甲基丙胺醯基-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-3-甲氧基-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-1-甲氧基-2-甲基-3-側氧基-3-{[(1*S*)-2-苯基-1-(1,3-噻唑-2-基)乙基]胺基}丙基]吡咯啶-1-基}-5-甲基-1-側氧基庚-4-基]-*N*-甲基-L-纈胺醯胺)、3377 (N,2-二甲基丙胺醯基-N-{(1S,2R)-4-{(2S)-2-[(1R,2R)-3-{[(1S)-1-羧基-2-苯乙基]胺基}-1-甲氧基-2-甲基-3-側氧基丙基]吡咯啶-1-基}-2-甲氧基-1-[(1S)-1-甲基丙基]-4-側氧基丁基}-N-甲基-L-纈胺醯胺)、0131 (2-甲基-L-proly-N-[(3R,4S,5S)-1-{(2S)-2-[(1R,2R)-3-{[(1S)-1-羧基-2-苯乙基]胺基}-1-甲氧基-2-甲基-3-側氧基丙基]吡咯啶-1-基}-3-甲氧基-5-甲基-1-側氧基庚-4-基]-N-甲基-L-纈胺醯胺)、或 0121(2-甲基-L-proly-N-[(3R,4S,5S)-1-{(2S)-2-[(1R,2R)-3-{[(2S)-1-甲氧基-1-側氧基-3-苯基丙-2-基]胺基}-1-甲氧基-2-甲基-3-側氧基丙基]吡咯啶-1-基}-3-甲氧基-5-甲基-1-側氧基庚-4-基]-N-甲基-L-纈胺醯胺)。

一些實施態樣中，本發明提供共軛物，其包含下式：抗體-(含醯基給予體麩醯胺酸之標籤)-(連接子)-(細胞毒性劑)。一些實施態樣中，該含醯基給予體麩醯胺酸之標籤包含胺基酸序列 LLQG (SEQ ID NO：319)及/或 GGLLQGPP (SEQ ID NO：339)且其中該連接子包含乙醯基-離胺酸-纈胺酸-瓜胺酸-*p*-胺基苄氧羰基或胺基-PEG6-C2。一些實施態樣中，該共軛物選自由以下所組成之群

組：1)抗體-GGLLQGPP (SEQ ID NO：339)-(乙醯基-離胺酸-纈胺酸-瓜胺酸-*p*-胺基苄氧羰基 (AcLys-VC-PABC))-0101；2)抗體-LLQG (SEQ ID NO：319)-胺基-PEG6-C2-0131；及 3)抗體-LLQG (SEQ ID NO：319)-胺基-PEG6-C2-3377。一些實施態樣中，該共軛物進一步包含於抗體位置 222 由離胺酸經胺基酸取代成精胺酸。一些實施態樣中，該共軛物進一步包含於抗體位置 N297Q 或 N297A 的胺基酸取代。

另一方面，提供製造如本文所述之 BCMA 抗體之方法，其包含將宿主細胞於導致 BCMA 抗體產生之條件下培養，再將該 BCMA 抗體由宿主細胞或培養物中分離出來。

另一方面，本發明提供如本文所述之 BCMA 抗體或 BCMA 抗體共軛物於製造藥劑之用途，該藥劑係用於治療與 BCMA 表現有關的病症(例如癌症或自體免疫失調症)。一些實施態樣中，提供如本文所述之 BCMA 抗體或 BCMA 抗體共軛物於製造藥劑之用途，該藥劑係用於抑制腫瘤生長或進展。一些實施態樣中，提供如本文所述之 BCMA 抗體或 BCMA 抗體共軛物於製造藥劑之用途，該藥劑係用於抑制表現 BCMA 的惡性細胞之轉移。一些實施態樣中，提供如本文所述之 BCMA 抗體或 BCMA 抗體共軛物於製造藥劑之用途，該藥劑係用於誘導腫瘤消退。

另一方面，本發明提供經分離之抗體或其抗原結合片段，其特異性地結合至 CD3，其中該抗體包含 SEQ ID

NO：320、322、324、326、328、330、345、347、349、351、444、354、356、378、442、380、382、384、386、388、390、392、394、396、398、或 400 所示之 VH 序列的 VH CDR1、VH CDR2、及 VH CDR3；及/或輕鏈可變(VL)區，其包含 SEQ ID NO：319、321、323、325、327、329、344、346、348、350、352、355、377、443、445、379、381、383、385、387、389、391、393、395、397、或 399 所示之 VL 序列的 VL CDR1、VL CDR2、及 VL CDR3。一些實施態樣中，該抗體包含 SEQ ID NO：324 或 388 所示之 VH 序列的 VH CDR1、VH CDR2、及 VH CDR3；及/或輕鏈可變(VL)區，其包含 SEQ ID NO：323 或 387 所示之 VL 序列的 VL CDR1、VL CDR2、及 VL CDR3。一些實施態樣中，該 VH 區包含(i) VH 互補決定區一(CDR1)，其包含 SEQ ID NO：331、332、333、401、402、403、407、408、415、416、418、419、420、424、425、426、446、447、或 448 所示之序列；(ii) VH CDR2，其包含 SEQ ID NO：334、336、337、338、339、404、405、409、410、411、412、413、414、417、418、421、422、427、428、449、或 450 所示之序列；及 iii) VH CDR3，其包含 SEQ ID NO：335、406、423、429、或 451 所示之序列；及/或輕鏈可變(VL)區，其包含(i) VL CDR1，其包含 SEQ ID NO：340、343、430、431、435、或 440、441 所示之序列；(ii) VL CDR2，其包含 SEQ ID NO：341、433、452、或 436 所示之序列；及(iii) VL

CDR3，其包含 SEQ ID NO：342、432、434、437、438、439、446、或 453 所示之序列。一些實施態樣中，該 VH 區包含(i) VH 互補決定區一(CDR1)，其包含 SEQ ID NO：331、332、333、401、407、或 408 所示之序列；(ii) VH CDR2，其包含 SEQ ID NO：336、404、405、或 417 所示之序列；及 iii) VH CDR3，其包含 SEQ ID NO：335 或 406 所示之序列；及/或輕鏈可變(VL)區，其包含(i) VL CDR1，其包含 SEQ ID NO：343 或 441 所示之序列；(ii) VL CDR2，其包含 SEQ ID NO：341 或 436 所示之序列；及(iii) VL CDR3，其包含 SEQ ID NO：342 或 439 所示之序列。一些實施態樣中，該抗體包含 VH 區，該 VH 區由 ATCC 寄存編號 PTA-122513 的表現載體所產生。一些實施態樣中，該抗體包含 VL 區，該 VL 區由 ATCC 寄存編號 PTA-122512 的表現載體所產生。

另一方面，提供經分離之抗體，其特異性地結合至 CD3 且與如本文所述之本發明抗-CD3 抗體競爭。

另一方面，本發明提供雙特異性抗體，其中該雙特異性抗體為全長人類抗體，其包含雙特異性抗體之第一抗體可變結構域，該第一抗體可變結構域可藉由特異地結合至位在人類免疫效應細胞上的效應抗原而募集人類免疫效應細胞的活性，且包含雙特異性抗體之第二抗體可變結構域，該第二抗體可變結構域可特異性地結合至標靶抗原，其中該第一抗體可變結構域包含重鏈可變(VH)區，其包含 SEQ ID NO：320、322、324、326、328、330、345、

347、349、351、444、354、356、378、442、380、382、384、386、388、390、392、394、396、398、或 400 所示之 VH 序列的 VH CDR1、VH CDR2、及 VH CDR3；及/或輕鏈可變(VL)區，其包含 SEQ ID NO：319、321、323、325、327、329、344、346、348、350、352、355、377、443、445、379、381、383、385、387、389、391、393、395、397、或 399 所示之 VL 序列的 VL CDR1、VL CDR2、及 VL CDR3。一些實施態樣中，該第一抗體可變結構域包含重鏈可變(VH)區，其包含 SEQ ID NO：SEQ ID NO：331、332、333、401、402、403、407、408、415、416、418、419、420、424、425、426、446、447、或 448 所示之 VH 序列的 VH CDR1、VH CDR2、及 VH CDR3；(ii) VH CDR2，其包含 SEQ ID NO：334、336、337、338、339、404、405、409、410、411、412、413、414、417、418、421、422、427、428、449、或 450 所示之序列；及 iii) VH CDR3，其包含 SEQ ID NO：335、406、423、429、或 451 所示之序列；及/或輕鏈可變(VL)區，其包含(i) VL CDR1，其包含 SEQ ID NO：340、343、430、431、435、或 440、441 所示之序列；(ii) VL CDR2，其包含 SEQ ID NO：341、433、452、或 436 所示之序列；及(iii) VL CDR3，其包含 SEQ ID NO：342、432、434、437、438、439、446、或 453 所示之序列。一些實施態樣中，該第一抗體可變結構域包含重鏈可變(VH)區，其包含 SEQ ID NO：324 或 388 所示之 VH 序列的

VH CDR1、VH CDR2、及 VH CDR3；及/或輕鏈可變(VL)區，其包含 SEQ ID NO：323 或 387 所示之 VL 序列的 VL CDR1、VL CDR2、及 VL CDR3；且該第二抗體可變結構域包含重鏈可變(VH)區，其包含 SEQ ID NO：112 所示之 VH 序列的 VH CDR1、VH CDR2、及 VH CDR3；及/或輕鏈可變(VL)區，其包含 SEQ ID NO：38 所示之 VL 序列的 VL CDR1、VL CDR2、及 VL CDR3。

一些實施態樣中，該第二抗體可變結構域包含(a) 重鏈可變(VH)區，其包含(i) VH 互補決定區一(CDR1)，其包含序列 SYX_1MX_2，其中 X_1 為 A 或 P；且 X_2 為 T、N、或 S (SEQ ID NO：301)，$GFTFX_1SY$，其中 X_1 為 G 或 S (SEQ ID NO：302)，或 $GFTFX_1SYX_2MX_3$，其中 X_1 為 G 或 S，X_2 為 A 或 P；且 X_3 為 T、N、或 S (SEQ ID NO：303)；(ii) VH CDR2，其包含序列 $AX_1X_2X_3X_4GX_5X_6X_7X_8YADX_9X_{10}KG$，其中 X_1 為 I、V、T、H、L、A、或 C；X_2 為 S、D、G、T、I、L、F、M、或 V；X_3 為 G、Y、L、H、D、A、S、或 M；X_4 為 S、Q、T、A、F、或 W；X_5 為 G 或 T；X_6 為 N、S、P、Y、W、或 F；X_7 為 S、T、I、L、T、A、R、V、K、G、或 C；X_8 為 F、Y、P、W、H、或 G；X_9 為 V、R、或 L；且 X_{10} 為 G 或 T (SEQ ID NO：305)、或 $X_1X_2X_3X_4X_5X_6$，其中 X_1 為 S、V、I、D、G、T、L、F、或 M；X_2 為 G、Y、L、H、D、A、S、或 M；X_3 為 S、G、F、或 W；X_4 為 G 或 S；X_5 為 G 或 T；且 X_6 為 N、S、P、Y、或 W

(SEQ ID NO：306)；及 iii) VH CDR3，其包含序列 $VSPIX_1X_2X_3X_4$，其中 X_1 為 A 或 Y；X_2 為 A 或 S；且 X_3 為 G、Q、L、P、或 E (SEQ ID NO：307)、或 $YWPMX_1X_2$，其中 X_1 為 D、S、T、或 A；且 X_2 為 I、S、L、P、或 D (SEQ ID NO：308)；及/或(b)輕鏈可變(VL)區，其包含(i) VL CDR1，其包含序列 $X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}$，其中 X_1 為 R、G、W、A、或 C；X_2 為 A、P、G、L、C、或 S；X_3 為 S、G、或 R；X_4 為 Q、C、E、V、或 I；X_5 為 S、L、P、G、A、R、或 D；X_6 為 V、G、或 I；X_7 為 S、E、D、或 P；X_8 為 S、P、F、A、M、E、V、N、D、或 Y；X_9 為 I、T、V、E、S、A、M、Q、Y、H、或 R；X_{10} 為 Y 或 F；X_{11} 為 L、W、或 P；且 X_{12} 為 A、S、或 G (SEQ ID NO：309)；(ii) VL CDR2，其包含序列 $X_1ASX_2RAX_3$，其中 X_1 為 G 或 D；X_2 為 S 或 I；且 X_3 為 T 或 P (SEQ ID NO：310)；及(iii) VL CDR3，其包含序列 $QQYX_1X_2X_3PX_4T$，其中 X_1 為 G、Q、E、L、F、A、S、M、K、R、或 Y；X_2 為 S、R、T、G、V、F、Y、D、A、H、V、E、K、或 C；X_3 為 W、F、或 S；且 X_4 為 L 或 I (SEQ ID NO：311)、或 $QQYX_1X_2X_3PX_4$，其中 X_1 為 G、Q、E、L、F、A、S、M、R、K、或 Y；X_2 為 S、R、T、G、R、V、D、A、H、E、K、C、F、或 Y；X_3 為 W、S、或 F；且 X_4 為 L 或 I (SEQ ID NO：312)。一些實施態樣中，該第二抗體可變結構域包含重鏈可變(VH)區，其包含(i) VH CDR1，其包含 SEQ ID NO:150、151、152、

156、157、348、349、353、354、或 355 所示之序列；(ii) VH CDR2，其包含 SEQ ID NO：169、154、194、159、195、196、162、158、198、177、178、199、200、201、202、203、204、206、207、208、172、203、204、350、351、356 或 357 所示之序列；及(iii) VH CDR3，其包含 SEQ ID NO：155、161、197、205、164、或 352、或 358 所示之序列；且/或其中該輕鏈可變(VL)區包含(i) VL CDR1，其包含 SEQ ID NO：209、271、273、275、251、277、260、279、245、283、285、287、290、292、235、297、299、或 361 所示之序列；(ii) VL CDR2，其包含 SEQ ID NO：221、359 或 362 所示之序列；及(iii) VL CDR3，其包含 SEQ ID NO：211、225、272、274、276、278、280、281、282、284、286、288、289、291、293、294、229、296、298、300 或 360 所示之序列。

一些實施態樣中，(a) 該第一抗體可變結構域包含重鏈可變(VH)區，其包含(i) VH 互補決定區一(CDR1)，其包含 SEQ ID NO：331、332、333、401、407、或 408 所示之序列；(ii) VH CDR2，其包含 SEQ ID NO：336、417、404、或 405 所示之序列；及 iii) VH CDR3，其包含 SEQ ID NO：335 或 406 所示之序列；及/或輕鏈可變(VL)區，其包含(i) VL CDR1，其包含 SEQ ID NO：343 或 441 所示之序列；(ii) VL CDR2，其包含 SEQ ID NO：341 或 436 所示之序列；及(iii) VL CDR3，其包含 SEQ

ID NO：342 或 439 所示之序列；且 (b)該第二抗體可變結構域包含重鏈 VH 區，其包含重鏈可變(VH)區，該重鏈可變(VH)區包含(i) VH CDR1，其包含 SEQ ID NO：151、156、或 157 所示之序列；(ii) VH CDR2，其包含 SEQ ID NO：158 或 159 所示之序列；及(iii) VH CDR3，其包含 SEQ ID NO：155 所示之序列；且/或其中該輕鏈可變(VL)區包含(i) VL CDR1，其包含 SEQ ID NO：209 所示之序列；(ii) VL CDR2，其包含 SEQ ID NO：221 所示之序列；及(iii) VL CDR3，其包含 SEQ ID NO：225 所示之序列。

一些實施態樣中，該雙特異性抗體之該第一及該第二抗體可變結構域均包含人類 IgG2 (SEQ ID NO：493)之鉸鏈區位置 223、225、及 228 和 CH3 區位置 409 或 368 (EU 編號方案)的胺基酸修飾。一些實施態樣中，本文所述之雙特異性抗體進一步包含人類 IgG2 之位置 265 的胺基酸修飾。

另一方面，本發明提供醫藥組成物，其包含本文所述之任何抗體(例如 BCMA、CD3、或雙特異性)或其共軛物(例如 BCMA 抗體藥物共軛物)。

另一方面，本發明亦提供細胞系，其重組產生本文所述之任何抗體(例如 BCMA、CD3、或雙特異性)或其共軛物(例如 BCMA 抗體藥物共軛物)。

另一方面，本發明亦提供核酸，其編碼本文所述之任何抗體(例如 BCMA、CD3、或雙特異性)或其共軛物(例如

BCMA 抗體藥物共軛物)。本發明亦提供核酸，其編碼本文所述任何這些抗體之重鏈可變區及/或輕鏈可變區。

本發明亦提供套組，其包含有效量之本文所述之任何抗體(例如 BCMA、CD3、或雙特異性)或其共軛物(例如 BCMA 抗體藥物共軛物)。

本發明亦提供治療有此治療需求之個體的病症之方法(例如具有表現 BCMA 之惡性細胞的個體之腫瘤生長/進展之抑制；表現 BCMA 之惡性細胞的轉移之抑制；腫瘤消退之誘導)，其包含提供經分離之抗體(例如 BCMA)或結合片段、本文所述之雙特異性抗體(BCMA-CD3 雙特異性)、或其共軛物(例如 BCMA 抗體藥物共軛物)，再將該抗體或共軛物投予該個體。

亦提供治療與個體表現腫瘤抗原之惡性細胞有關的病症之方法，其包含將有效量之本發明醫藥組成物投予有此治療需求之個體。一些實施態樣中，該病症為癌症。一些實施態樣中，該癌症為 B 細胞相關性癌症，選自由以下所組成之群組：多發性骨髓瘤(multiple myeloma)、惡性漿細胞腫瘤(malignant plasma cell neoplasm)、何杰金氏淋巴瘤(Hodgkin's lymphoma)、結節性淋巴細胞為主型何杰金氏淋巴瘤(nodular 淋巴細胞 predominant Hodgkin's lymphoma)、卡勒氏病(Kahler's disease)及骨髓瘤病(骨髓瘤 tosis)、漿細胞白血病(plasma cell leukemia)、漿細胞瘤(plasmacytoma)、B 細胞前淋巴細胞白血病(B-cell prolymphocytic leukemia)、髮樣細胞白血病(hairy cell

leukemia)、B 細胞非何杰金氏淋巴瘤(B-cell non-Hodgkin's lymphoma)(NHL)、急性骨髓性白血病(acute myeloid leukemia)(AML)、慢性淋巴細胞性白血病(chronic lymphocytic leukemia)(CLL)、急性淋巴細胞性白血病(acute lymphocytic leukemia)(ALL)、慢性骨髓性白血病(chronic myeloid leukemia)(CML)、濾泡性淋巴瘤(follicular lymphoma)、伯基特氏淋巴瘤(Burkitt's lymphoma)、邊緣區淋巴瘤(marginal zone lymphoma)、被套細胞淋巴瘤(mantle cell lymphoma)、大細胞淋巴瘤(large cell lymphoma)、前體 B 淋巴母細胞淋巴瘤(precursor B-lymphoblastic lymphoma)、骨髓性白血病(myeloid leukemia)、華氏巨球蛋白血症(Waldenstrom's macroglobulienemia)、瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤(diffuse large B cell lymphoma)、濾泡性淋巴瘤(follicular lymphoma)、邊緣區淋巴瘤(marginal zone lymphoma)、黏膜相關性淋巴組織淋巴瘤(mucosa-associated lymphatic tissue lymphoma)、小細胞淋巴細胞性淋巴瘤(small cell lymphocytic lymphoma)、被套細胞淋巴瘤(mantle cell lymphoma)、伯基特淋巴瘤(Burkitt lymphoma)、原發性縱隔(胸腺)大 B 細胞淋巴瘤(primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma)、淋巴漿細胞淋巴瘤(lymphoplasmactyic lymphoma)、華氏巨球蛋白血症(Waldenström macroglobulinemia)、結內邊緣區 B 細胞淋巴瘤(nodal marginal zone B cell lymphoma)、脾邊緣區淋

巴瘤(splenic marginal zone lymphoma)、血管內大 B 細胞淋巴瘤(intravascular large B-cell lymphoma)、原發性滲出性淋巴瘤(primary effusion lymphoma)、淋巴瘤樣肉芽腫病(lymphomatoid granulomatosis)、富於 T 細胞/組織細胞大 B 細胞淋巴瘤(T cell/histiocyte-rich large B-cell lymphoma)、原發性中樞神經系統淋巴瘤(primary central nervous system lymphoma)、原發性皮膚瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤(腿型)(primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma (leg type))、老年人之 EBV 陽性瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤(EBV positive diffuse large B-cell lymphoma)、與發炎有關之瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤(diffuse large B-cell lymphoma)、血管內大 B 細胞淋巴瘤(intravascular large B-cell lymphoma)、ALK 陽性大 B 細胞淋巴瘤(ALK-positive large B-cell lymphoma)、漿母細胞淋巴瘤(plasmablastic lymphoma)、HHV8 相關性多中心型克斯特曼病(HHV8-associated multicentric Castleman disease)中產生之大 B 細胞淋巴瘤、特徵介於瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤與伯基特淋巴瘤之間的未分類 B 細胞淋巴瘤、特徵介於瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤與傳統何杰金氏淋巴瘤之間的未分類 B 細胞淋巴瘤、及其他 B 細胞相關性淋巴瘤。一些實施態樣中，該病症為自體免疫失調症，諸如全身性紅斑性狼瘡或類風濕性關節炎。

一些實施態樣中，本文所述之抗體包含恆定區。一些實施態樣中，本文所述之抗體為人類 IgG1、IgG2 或

IgG2Δa、IgG3、或 IgG4 亞類者。一些實施態樣中，本文所述之抗體包含醣基化恆定區。一些實施態樣中，本文所述之抗體包含恆定區，該恆定區對一或多個 Fc γ 受體具有增加之結合親和力。

【圖式簡單說明】

圖 1A 至圖 1D 描述本發明所選之抗 BCMA 抗體與人類 BCMA 之間的交互作用之雙重參比傳感圖連同擬合曲線。

圖 2 描述各種抗 BCMA ADC 包括 P6E01_VHVL-AcLys-Val-Cit-PABC-Aur0101；P5A2_VHVL-AcLys-Val-Cit-PABC-Aur0101；P5C1_VHVL-AcLys-Val-Cit-PABC-Aur0101；P4G4-AcLys-Val-Cit-PABC-Aur0101；及 P1A11-AcLys-Val-Cit-PABC-Aur0101 於 MM1S 原位多發性骨髓瘤模型中之體內效力研究。NNC 為陰性對照組之非 BCMA 抗體。“LCQ05”及“LCQ04”分別相當於含麩醯胺酸之轉麩醯胺酸酶標籤 SEQ ID NO：474 及 475。

圖 3 描述抗 BCMA ADC 包括 L3.PY/P6E01 抗體與 1) H7c/N297A/K222R-胺基-PEG6-C2-3377、2) N297Q/K222R-AcLys-Val-Cit-PABC-0101、3) LCQ05/K222R-AcLys-Val-Cit-PABC-0101、4) H7c/N297A/K222R-胺基-PEG6-C2-0131、及 5) N297Q/K222R/LCQ05-AcLys-Val-Cit-PABC-Aur0101 之共軛物於 MM1S 原位多發性骨髓瘤模型中之體內效力。NNC

為對照組之非 BCMA 抗體。“LCQ05”及 H7c 分別相當於含麩醯胺酸之轉麩醯胺酸酶標籤 SEQ ID NO：474 及 SEQ ID NO：454。

圖 4 亦描述抗 BCMA ADC 包括 L3.PY/P6E01 抗體與 1) H7c/N297A/K222R-胺基-PEG6-C2-3377、2) N297Q/K222R-AcLys-Val-Cit-PABC-Aur0101、3) LCQ05/K222R-AcLys-Val-Cit-PABC-Aur0101、4) H7c/N297A/K222R-胺基-PEG6-C2-0131、及 5) N297Q/K222R/LCQ05-AcLys-Val-Cit-PABC-Aur0101 之共軛物於 MM1S 原位多發性骨髓瘤模型中之體內效力。NNC 為對照組之非 BCMA 抗體(抗體-N297Q/K222R-AcLys-VC-PABC-0101)。“LCQ05”及 H7c 分別相當於含麩醯胺酸之轉麩醯胺酸酶標籤 SEQ ID NO：474 及 SEQ ID NO：454。

圖 5 亦描述抗 BCMA ADC 於 MM1S 原位多發性骨髓瘤模型中之體內效力。抗 BCMA 抗體 COMBO_Rd4_0.6nM-C29 (“Combo C29 DI) 係共軛至 H7c/N297A/K222R-胺基-PEG6-C2-131，劑量範圍由 0.1 mg/kg、0.38 mg/kg、0.75 mg/kg、1.5 mg/kg，且與 3 mg/kg 之 NNC 相比較，該 NNC 為對照組之非 BCMA 抗體(抗體-N297Q/K222R-AcLys-VC-PABC-0101)。H7c 相當於含麩醯胺酸之轉麩醯胺酸酶標籤 SEQ ID NO：454。

圖 6A-圖 6F 描述抗 CD3/抗 CD20 雙特異性抗體於石蟹獼猴(cynomolgus monkey)之體內效力。投予單一劑量之雙特異性抗體後的 B 細胞耗損以佔研究前計數之百分比顯

示。

圖 7A-圖 7F 描述抗 CD3/抗 CD20 雙特異性抗體於石蟹獼猴(cynomolgus monkey)之體內效力。CD8+ T 細胞動力學係於投予單一劑量之雙特異性抗體後追蹤。

圖 8A 及圖 8B 描述抗 CD3/抗 CD20 雙特異性抗體於石蟹獼猴(cynomolgus monkey)之體內效力。分析單價 CD3 抗體對 T 細胞動力學及增殖之效應。

圖 9A-圖 9D 描述抗 CD3/抗 CD20 雙特異性抗體於石蟹獼猴(cynomolgus monkey)之體內效力。分析抗 CD3 臂親和力對 B 細胞耗損之效應。

圖 10A 顯示人類 PBMC 中藉 ^{3}H 之引入所定量之 T 細胞活化/增殖：48 小時後，及圖 10B 顯示石蟹獼猴 PBMC 中藉 ^{3}H 之引入所定量之 T 細胞活化/增殖：48 小時後。該所選抗 CD3 抗體於人類及石蟹獼猴 PBMC 上具有胸腺嘧啶核苷引入之讀數。

圖 11A 及圖 11B 分別顯示第 2 天及第 3 天的 h2B4 變體之細胞殺傷力比較。圖 11C 及圖 11D 分別顯示以 PanT 作為效應子/SW480 作為標靶，第 2 天及第 3 天之 CD3：h2B4 對 25A8 變體。所有人類抗 EpCam_h2B4 雙特異性抗體對體外設定均具有殺細胞活性。

圖 12 顯示單一劑量之人類抗 BCMA/CD3 雙特異性抗體於原位 MM1.S 骨髓瘤模型中以劑量依賴性方式導致腫瘤消退。

圖 13 顯示兩次劑量之人類抗 BCMA/CD3 雙特異性抗體於原位 Molp8 骨髓瘤模型中導致增強之腫瘤消退。

圖 14 顯示抗 BCMA/CD3 雙特異性抗體單獨地或與多

發性骨髓瘤之照護標準劑(雷利米得(lenalidomide)或硼替左米(bortezomib))組合地使用於原位 Molp8 腫瘤模型中比起雷利米得(lenalidomide)與硼替左米(bortezomib)組合地使用更為有效。

圖 15A-圖 15C 分別地顯示與抗 BCMA/CD3 雙特異性抗體單獨使用相比，卡菲左米(carfilzomib)、雷利米得(lenalidomide)、及阿黴素(doxorubicin)並不會對 OPM2 細胞上之抗 BCMA/CD3 雙特異性抗體的功能具有負面效應。

圖 16 顯示與每一種分子單獨地使用相比，當與卡菲左米(carfilzomib)及雷利米得(lenalidomide)組合時，抗 BCMA/CD3 雙特異性抗體之功能具有協同效應。

【實施方式】

本文揭示之本發明提供特異性地結合至 BCMA (例如人類 BCMA)之抗體及抗體共軛物(例如抗體藥物共軛物)。本發明亦提供編碼這些抗體及共軛物之多核苷酸、包含這些抗體及共軛物之組成物、及製造這些抗體及共軛物之方法。此外。本文揭示之本發明提供特異性地結合至 CD3 (例如人類 CD3)之抗體以及特異性地結合至 CD3 及腫瘤抗原(例如 BCMA)之異源二聚體抗體(例如雙特異性抗體)。本發明亦提供編碼這些抗體之多核苷酸、包含這些抗體之組成物、及製造及使用這些抗體之方法。本發明進一步提供使用本文所述之抗體(例如 BCMA、CD3、或雙特異性抗體)或其共軛物(BCMA 抗體藥物共軛物)以治療個體之與惡性 BCMA 表現有關之病症，諸如癌症或自體免疫疾病。

一般技術

除非另有指定，否則本發明之操作將使用技術範圍內之分子生物學(包括重組技術)、微生物學、細胞生物學、生化學及免疫學的慣用技術。此類技術於文獻中充分說明，諸如 Molecular Cloning: A Laboratory Manual, second edition (Sambrook et al., 1989) Cold Spring Harbor Press; Oligonucleotide Synthesis (M.J. Gait, ed., 1984); Methods in Molecular Biology, Humana Press; Cell Biology: A Laboratory Notebook (J.E. Cellis, ed., 1998) Academic Press; Animal Cell Culture (R.I. Freshney, ed., 1987); Introduction to Cell and Tissue Culture (J.P. Mather and P.E. Roberts, 1998) Plenum Press; Cell and Tissue Culture: Laboratory Procedures (A. Doyle, J.B. Griffiths, and D.G. Newell, eds., 1993-1998) J. Wiley and Sons; Methods in Enzymology (Academic Press, Inc.); Handbook of Experimental Immunology (D.M. Weir and C.C. Blackwell, eds.); Gene Transfer Vectors for Mammalian Cells (J.M. Miller and M.P. Calos, eds., 1987); Current Protocols in Molecular Biology (F.M. Ausubel et al., eds., 1987); PCR: The Polymerase Chain Reaction, (Mullis et al., eds., 1994); Current Protocols in Immunology (J.E. Coligan et al., eds., 1991); Short Protocols in Molecular Biology (Wiley and Sons, 1999); Immunobiology (C.A. Janeway and P. Travers, 1997); Antibodies (P. Finch, 1997); Antibodies: a practical approach (D. Catty., ed., IRL Press, 1988-1989);

Monoclonal antibodies: a practical approach (P. Shepherd and C. Dean, eds., Oxford University Press, 2000); Using antibodies: a laboratory manual (E. Harlow and D. Lane (Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1999); The Antibodies (M. Zanetti and J.D. Capra, eds., Harwood Academic Publishers, 1995)。

定義

“抗體”為免疫球蛋白分子，其可經由位在免疫球蛋白分子可變區中的至少一個抗原識別位特異結合至標靶諸如醣類、多核苷酸、脂肪、多肽等等。如本文所用，該術語不僅涵蓋完整之多株或單株抗體，亦涵蓋其片段(諸如 Fab、Fab’、$F(ab')_2$、Fv)、單鏈 (ScFv)及結構域抗體(例如，包括鯊(shark)及駱駝科(camelid)抗體)、及包含抗體之融合蛋白，及包含抗原識別位之免疫球蛋白分子的任何其他修飾組態。抗體包括任何類別之抗體，諸如 IgG、IgA、或 IgM (或其亞類)、且抗體不必具有任何特定類別。依其重鏈恆定區之抗體胺基酸序列而定，免疫球蛋白可指派成不同的類別。有五種主要的免疫球蛋白類別：IgA、IgD、IgE、IgG、及 IgM，且其中有一些可進一步分成亞類(同型)，例如 IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1 及 IgA2。相應於該不同類別免疫球蛋白的重鏈恆定區分別稱為 α、δ、ε、γ、及 μ。不同類別之免疫球蛋白的亞單位結構及三維組態已詳知。

如本文所用，術語抗體之"抗原結合片段"或“抗原結合部分”意指完整抗體之一或多個片段，其保留特異性地結合至給定抗原(例如 BCMA 或 CD3)的能力。抗體之抗原結合功能可藉由完整抗體之片段來進行。術語抗體之"抗原結合片段"範圍內所涵蓋之結合片段的實例包括 Fab；Fab’；$F(ab')_2$；由 VH 及 CH1 結構域所組成之 Fd 片段；由抗體單臂之 VL 及 VH 結構域所組成之 Fv 片段；單一結構域抗體(dAb)片段(Ward et al., Nature 341:544-546, 1989)、及經分離之互補決定區(CDR)。

“優先地結合”或“特異性地結合”(本文中可交換地使用)至標靶(例如 BCMA 蛋白或 CD3 蛋白)之抗體、抗體共軛物、或多肽為技術中已充分理解之術語，且測定此特異性或優先性結合之方法亦為技術中詳知。比起其他細胞或物質，如果分子能更頻繁地、更快速地、具有更大持續時間地及/或具有更大親和力地與特定細胞或物質反應或聯合，則此分子被稱為顯現“特異性結合”或“優先性結合”。與結合至其他物質相比，如果抗體具更大親和力、抗體親抗原性、更輕易地、及/或具有更大持續時間地結合至標靶，則此抗體係“特異性地結合”或“優先地結合”至標靶。例如，特異性地或優先地結合至 BCMA 抗原決定位或 CD3 抗原決定位的抗體為與結合至其他 BCMA 抗原決定位、非 BCMA 抗原決定位、CD3 抗原決定位、或非 CD3 抗原決定位相比，具有更大親和力、抗體親抗原性、更輕易地、及/或更大持續時間地結合此抗原決定位的抗體。

藉由閱讀此定義亦理解，例如，特異性地或優先地結合至第一標靶之抗體(或部分或抗原決定位)可能會或可能不會特異性地或優先地結合至第二標靶。就此而言，“特異性結合”或“優先性結合”未必需要(雖然其可包括)獨佔的結合。通常，但非必需地，提及的結合意指優先性結合。

抗體之“可變區”意指抗體輕鏈之可變區或抗體重鏈之可變區，單獨地或組合地。如同技術中已知，重鏈及輕鏈之可變區各自由被三個亦稱為高變區的互補決定區(CDR)連結的四個框架區(FR)所組成。每個鏈中的 CDR 均藉由 FR 緊靠著連接在一起，且連同來自其他鏈的 CDR，促成抗體之抗原結合位的形成。有至少兩種測定 CDR 的技術：(1)以跨種序列可變性為基底之方法(亦即 Kabat et al. Sequences of Proteins of Immunological Interest, (5th ed., 1991, National Institutes of Health, Bethesda MD))；及(2)以抗原-抗體複合物之結晶學研究為基底之方法(Al-lazikani et al., 1997, J. Molec. Biol. 273:927-948)。如本文所用，CDR 可意指藉由任一種方法或藉由兩種方法之組合所定義之 CDR。

可變結構域之“CDR”為在可變區範圍內之胺基酸殘基，其係根據 Kabat、Chothia、Kabat 與 Chothia 二者之積聚、AbM、接觸、及/或構形定義或技術中詳知之任何 CDR 測定方法鑑定。抗體 CDR 經鑑定為起初已由 Kabat 等人定義之高變區。例如參見 Kabat et al., 1992, Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th ed.,

Public Health Service, NIH, Washington D.C.。CDR 的位置亦經鑑定為起初由 Chothia 及其他人所說明的結構性迴圈結構。例如參見 Chothia et al., Nature 342:877-883, 1989。CDR 之其他鑑定方法包括“AbM 定義”，其為 Kabat 與 Chothia 之折衷方法且係使用 Oxford Molecular's AbM 抗體建模軟體(現為 Accelrys®)衍生，或以所觀察到之抗原接觸為基底之 CDR 的“接觸定義”，其於 MacCallum et al., J. Mol. Biol., 262:732-745, 1996 中提及。另一方法，在本文中稱之為 CDR 之“構形定義”中，CDR 的位置經鑑定為是對於抗原結合造成焓貢獻的殘基。例如參見 Makabe et al., Journal of Biological Chemistry, 283:1156-1166, 2008。又其他的 CDR 邊界定義可以不必嚴格地遵循上述之一種方法，雖然依照預測或實驗發現特定殘基或殘基群或者甚至整體 CDR 並不會顯著地衝擊抗原結合，故可縮短或加長，但仍然與至少一部分之 Kabat CDR 重疊。如同本文所用，CDR 可意指由技術中已知之任何方法包括方法之組合所定義之 CDR。本文所用之方法可使用根據任何這些方法所定義之 CDR。在任何給定之含有一個以上 CDR 的實施態樣方面，該些 CDR 可根據 Kabat、Chothia、延伸、AbM、接觸、及/或構形定義之任一者來定義。

如本文所用，"單株抗體"意指得自實質均質型抗體族群之抗體，亦即包含該族的個別抗體是完全相同的，惟可小量地存在可能天然發生的突變。單株抗體具高度特異

性，針對單一抗原位。此外，與多株抗體製劑(其典型地包括針對不同決定位(抗原決定位)的不同抗體)不同，每一單株抗體係針對抗原上的單一決定位。修飾詞“單株”意指抗體的特性係得自實質均質型抗體族群，且不應解釋成需要藉由任何特定方法以製造抗體。例如，根據本發明所用之單株抗體可藉 Kohler and Milstein, Nature 256:495, 1975 首先說明之雜交瘤法製得，或可藉重組 DNA 法諸如述於美國專利號碼 4,816,567 中者製得。單株抗體亦可由使用例如 McCafferty et al., Nature 348:552-554, 1990 中所述之技術所產生的噬菌體抗體文庫中分離出來。

如本文所用，"人源化"抗體意指非人類(例如鼠類)抗體形式，其為嵌合免疫球蛋白、免疫球蛋白鏈、或其片段(諸如 Fv、Fab、Fab’、$F(ab')_2$ 或抗體之其他抗原結合亞序列)，其含有衍生自非人類免疫球蛋白之最小序列。較佳地，人源化抗體為人類免疫球蛋白(接受者抗體)，其中來自接受者互補決定區(CDR)的殘基被來自具有期望特異性、親和力、及容量之非人類物種諸如小鼠、大鼠、或兔(捐贈者抗體) CDR 的殘基所替代。一些情況下，人類免疫球蛋白之 Fv 框架區(FR)殘基被相應之非人類殘基所替代。此外，人源化抗體可包含在接受者抗體或輸入的 CDR 或框架序列中都未發現的殘基，但予以包括以進一步使抗體效能精煉及最適化。通常，人源化抗體會實質地包含所有之至少一個且典型地兩個可變結構域，其中所有或實質地所有之 CDR 區相當於非人類免疫球蛋白者且所有

或實質地所有之 FR 區為人類免疫球蛋白共有序列者。人源化抗體最適地亦會包含至少一部分之免疫球蛋白恆定區或結構域(Fc)，典型地係人類免疫球蛋白。較佳者為如同 WO 99/58572 所述地修飾之具有 Fc 區的抗體。其他人源化抗體形式具有一或多個 CDR (CDR L1、CDR L2、CDR L3、CDR H1、CDR H2、或 CDR H3)，其相關於原始抗體而被改變，其亦被稱為一或多個 CDR “衍生自”一或多個來自原始抗體的 CDR。

如本文所用，“人類抗體”意指抗體，其具有之胺基酸序列相當於人類所產生之抗體者且/或其已使用熟諳此術者已知或本文所揭示之製造人類抗體的技術製得。此人類抗體之定義包括抗體，其包含至少一個人類重鏈多肽或至少一個人類輕鏈多肽。一種此類實例為抗體，其包含鼠類輕鏈及人類重鏈多肽。人類抗體可使用技術中已知之各種技術製得。一實施態樣中，該人類抗體選自噬菌體文庫，其中彼噬菌體文庫表現人類抗體(Vaughan et al., Nature Biotechnology, 14:309-314, 1996；Sheets et al., Proc. Natl. Acad. Sci. (USA) 95:6157-6162, 1998；Hoogenboom and Winter, J. Mol. Biol., 227:381, 1991；Marks et al., J. Mol. Biol., 222:581, 1991)。人類抗體亦可藉將動物進行免疫處理而製得，其中人類免疫球蛋白基因座已被基因轉殖地引入以取代內源性基因座，例如小鼠其中之內源性免疫球蛋白基因已部分地或完全地去活化。此方法乃述於美國專利號碼 5,545,807；5,545,806；5,569,825；

5,625,126；5,633,425；及 5,661,016 中。另外，人類抗體可藉將可產生針對標靶抗原的抗體之人類 B 淋巴細胞予以無限增殖化而製得(此 B 淋巴細胞可由個體或由 cDNA 之單一細胞選殖中復收，或者可於體外進行免疫處理)。例如參見 Cole et al. Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy, Alan R. Liss, p. 77, 1985; Boerner et al., J. Immunol., 147 (1):86-95, 1991; 及美國專利號碼 5,750,373。

術語“嵌合抗體”旨在意指抗體，其中可變區序列衍生自一種物種而恆定區序列衍生自另一物種，諸如抗體，其中之可變區序列衍生自小鼠抗體而恆定區序列衍生自人類抗體。

衍語“多肽”、“寡肽”、“肽”及“蛋白”於本文中可交換地使用以意指任何長度之胺基酸鏈，較佳地為相對短者(例如 10-100 個胺基酸)。鏈可為直鏈或支鏈，其可包含經修飾之胺基酸，及/或可被非胺基酸所中斷。該術語亦涵蓋已天然地或藉介入法修飾之胺基酸鏈；例如二硫鍵之形成、醣基化、脂化、乙醯化、磷酸化、或任何其他操作或修飾諸如與標記組份共軛。亦包括在此定義內者為例如，含有一或多個胺基酸類似物(例如包括非天然胺基酸等等)之多肽，以及技術中已知之其他修飾。應理解的是，多肽可以單鏈或相聯鏈之形式存在。

“單價抗體”於每分子(例如 IgG 或 Fab)包含一個抗原結合位。一些情況下，單價抗體可具有多於一個之抗原結

合位，但該些結合位來自不同抗原。

“單特異性抗體”於每分子(例如 IgG)包含兩個完全相同之抗原結合位而使該兩個結合位與抗原上之完全相同的抗原決定位結合。故，彼等彼此競爭結合至一個抗原分子。天然發現的抗體大多數為單特異性。一些情況下，單特異性抗體亦可為單價抗體(例如 Fab)

“雙價抗體”於每分子(例如 IgG)包含兩個抗原結合位。一些情況下，該兩個結合位具有相同的抗原特異性。然而，雙價抗體可為雙特異性。

“雙特異性”或“雙重特異性”為具有兩個不同抗原結合位的雜交抗體。雙特異性抗體之該兩個抗原結合位結合至兩個不同的抗原決定位，其可駐留在同一或不同的蛋白標靶上。

“雙功能”為抗體，其在兩臂中具有完全相同之抗原結合位(亦即完全相同之胺基酸序列)，但結合位可各自識別兩種不同的抗原。

"異源多聚體"、"異源多聚體複合物"、或"異源多聚體多肽"為分子，其包含至少第一多肽及第二多肽，其中該第二多肽之胺基酸序列至少有一個胺基酸殘基不同於第一多肽。異源多聚體可包括藉由第一及第二多肽所形成之“異源二聚體”或者可形成高階三級結構，其中有除了第一及第二多肽以外的多肽存在。

"異源二聚體"、"異源二聚體蛋白"、“異源二聚體複合物”、或"異源多聚體多肽"為分子，其包含至少第一多肽

及第二多肽，其中該第二多肽之胺基酸序列至少有一個胺基酸殘基不同於第一多肽。

如本文所用，"鉸鏈區"、"鉸鏈序列"、及其變化包括技術中已知之意義，其闡述於(例如)Janeway et al., ImmunoBiology: the immune system in health and disease, (Elsevier Science Ltd., NY) (4th ed., 1999)；Bloom et al., *Protein Science* (1997), 6:407-415；Humphreys et al., *J. Immunol. Methods* (1997), 209:193-202 中。

如本文所用，“免疫球蛋白樣鉸鏈區”、“免疫球蛋白樣鉸鏈序列”、及其變化意指免疫球蛋白樣或抗體樣分子(例如免疫黏附素)之鉸鏈區及鉸鏈序列。一些實施態樣中，該免疫球蛋白樣鉸鏈區可來自或衍生自任何 IgG1、IgG2、IgG3、或 IgG4 亞型，或來自 IgA、IgE、IgD 或 IgM，包括其嵌合形式，例如嵌合 IgG1/2 鉸鏈區。

如本文所用之“免疫效應細胞”或“效應細胞”意指在人類免疫系統之天然細胞全集(natural repertoire of cells)範圍內的細胞，其可被活化以影響標靶細胞的生存力。標靶細胞的生存力可包括細胞存活率、增殖力、及/或與其他細胞交互作用的能力。

本發明之抗體可使用技術中詳知之技術，例如重組技術、噬菌體展現技術、合成技術或此些技術之組合或技術中容易理解之其他技術(例如參見 Jayasena, S.D., Clin. Chem., 45: 1628-50, 1999 及 Fellouse, F.A., et al, J. MoI. Biol., 373(4):924-40, 2007)製得。

如同技術中已知，本文中可交換地使用之“多核苷酸”或“核酸”意指任何長度之核苷酸鏈，且包括 DNA 及 RNA。核苷酸可為去氧核糖核苷酸、核糖核苷酸、修飾核苷酸或鹼基及/或其類似物、或可藉 DNA 或 RNA 聚合酶併入鏈中的任何基質。多核苷酸可包含修飾核苷酸，諸如甲基化核苷酸及其類似物。如果存在，對核苷酸結構的修飾可在鏈之裝配(assembly of the chain)之前或之後進行。核苷酸之序列可被非核苷酸組份所中斷。多核苷酸可在聚合反應之後進一步修飾，諸如藉由與標記組份共軛。其他修飾型式包括(例如) “封端(caps)”、天然存在之核苷酸以類似物取代、核苷酸間的修飾諸如未帶電荷的鍵聯者(例如甲基膦酸酯、磷酸三酯、胺基磷酸酯、胺基甲酸酯等等)及帶電荷的鍵聯者(例如硫代磷酸酯、二硫代磷酸酯等等)、含懸垂部分者諸如蛋白(例如核酸酶、毒素、抗體、訊號肽、多-L-離胺酸等等)、具嵌入劑者(例如吖啶、補骨脂內酯等等)、含螯合劑者(例如金屬、放射活性金屬、硼、氧化性金屬等等)、含烷基化劑者、具修飾鍵聯者(例如 α 變旋異構核酸等等)，以及多核苷酸之未修飾形式。此外，糖中慣常存在之任何羥基可(例如)被膦酸酯基、磷酸酯基替代、被標準保護基保護、或被活化以製得鍵結至額外核苷酸的額外鍵，或者可共軛至固體載體。5’及 3’端 OH 可予磷酸化或以胺或具 1 至 20 個碳原子之有機封端基部分予以取代。其他羥基亦可予衍生化成標準保護基。多核苷酸亦可含有技術中一般已知之核糖或去氧核糖的類似

形式，例如，2'-O-甲基-, 2'-O-烯丙基、2'-氟-或 2'-疊氮基-核糖、碳環糖類似物、α-或 β-變旋異構糖類、表異構糖類諸如阿拉伯糖、木糖或來蘇糖、吡喃糖、呋喃糖、景天酮庚糖、無環類似物及無鹼基核苷類似物諸如甲基核糖苷。一或多個磷酸二酯鍵可被替代之鍵聯基替代。這些替代之鍵聯基包括但不限於實施態樣，其中磷酸酯被 P(O)S("硫代酸酯(thioate)")、P(S)S ("二硫代酸酯(dithioate)")、(O)NR_2 ("胺基酸酯(amidate)")、P(O)R、P(O)OR'、CO 或 CH_2 ("甲縮醛(formacetal)")替代，其中 R 或 R'各自獨立地為 H 或經取代或未經取代之烷基(1-20 C)，隨意地含有醚(-O-)鍵、芳基、烯基、環烷基、環烯基或芳烴基(araldyl)。並非多核苷酸中的所有鍵聯必需是完全相同的。前述之說明適用於本文所提及之所有多核苷酸，包括 RNA 及 DNA。

如同技術中已知，抗體之"恆定區"意指，單獨地或組合地，抗體輕鏈之恆定區或抗體重鏈之恆定區。

如本文所用，"實質地純"意指材料為至少 50%純度(亦即不含污染物)，較佳地至少 90% 純度，更佳地至少 95% 純度，又更佳地至少 98%純度，且最佳地至少 99% 純度。

"宿主細胞"包括個別細胞或細胞培養物，其可為或已經是用於多核苷酸插入之載體所用之接受者。宿主細胞包括單一宿主細胞的子代，且該子代因為天然、意外的、或蓄意的突變故可以不必完全地相同(於形態學中或於基因

組 DNA 補體中)於原始母細胞。宿主細胞包括於體內以本發明之多核苷酸轉染的細胞。

如同技術中已知，術語"Fc 區"係用於定義免疫球蛋白重鏈之 C 端區。"Fc 區"可為天然序列 Fc 區或變體 Fc 區。雖然免疫球蛋白重鏈之 Fc 區的邊界可能變化，但人類 IgG 重鏈 Fc 區通常經定義為由位置 Cys226 或由 Pro230 之胺基酸殘基延伸至其羧基端。Fc 區中之殘基的編號為如同於 Kabat 中之 EU 索引者。Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md., 1991。免疫球蛋白之 Fc 區通常包含兩個恆定區，CH2 及 CH3。

如同技術中所用，"Fc 受體"及“FcR”說明結合至抗體 Fc 區的受體。較佳之 FcR 為天然序列人類 FcR。又，較佳 FcR 為結合 IgG 抗體(γ 受體)者，且包括 FcγRI、FcγRII、及 FcγRIII 亞類之受體，包括這些受體之對偶基因變體及交替剪接形式。FcγRII 受體包括 FcγRIIA ("活化受體")及 FcγRIIB ("抑制受體")，彼等具有類似的胺基酸序列，而主要地在其細胞質結構域不同。FcR 於 Ravetch and Kinet, Ann. Rev. Immunol., 9:457-92, 1991；Capel et al., Immunomethods, 4:25-34, 1994；及 de Haas et al., J. Lab. Clin. Med., 126:330-41, 1995 中回顧。“FcR”亦包括新生兒受體，FcRn，其負責將母親 IgG 之轉移給胎兒(Guyer et al., J. Immunol., 117:587, 1976；及 Kim et al.,

J. Immunol., 24:249, 1994)。

如本文所用之與抗體有關之述語“競爭”意指第一抗體或其抗原結合片段(或部分)係以充分類似於第二抗體或其抗原結合部分的方式結合至抗原決定位，使得第二抗體存在下之第一抗體與其同族抗原決定位的結合結果比起第二抗體不存在下之第一抗體結合結果可察覺地降低。而替代方案(當第一抗體存在下之第二抗體結合至其抗原決定位的結果亦是可察覺地降低)可以但不必如此。亦即，第一抗體可抑制第二抗體至其抗原決定位之結合而第二抗體不需抑制第一抗體至其個別抗原決定位之結合。然而，當每一抗體可察覺地抑制另一抗體與其同族抗原決定位或配體之結合時，無論程度是相同、更大或更小，該些抗體被稱為是彼此“交互競爭”，其是為了其個別抗原決定位之結合。競爭及交互競爭的抗體均為本發明所涵蓋。無視於此競爭或交互競爭發生的機轉(例如位阻、構形變化、或結合至共同抗原決定位或其部分)，熟知技術者應理解，以本文所提供之教示為基準，此競爭及/或交互競爭抗體係涵蓋且可用於本文所揭示之方法。

“功能 Fc 區”具有天然序列 Fc 區之至少一種效應功能。例示之“效應功能”包括 C1q 結合；補體依賴性細胞毒性；Fc 受體結合；抗體依賴性細胞媒介性細胞毒性；吞噬細胞作用；細胞表面受體(例如 B 細胞受體)之向下調節等等。此效應功能通常需要 Fc 區與結合結構域(例如抗體可變結構域)結合且可使用技術中已知之各種估測此抗體

效應功能的分析法評估。

“天然序列 Fc 區”包含之胺基酸序列完全相同於自然界發現之 Fc 區的胺基酸序列。“變體 Fc 區”包含之胺基酸序列由於至少一個胺基酸修飾而異於天然序列 Fc 區者，尚保留天然序列 Fc 區之至少一種效應功能。一些實施態樣中，與天然序列 Fc 區或與母多肽之 Fc 區相比，該變體 Fc 區具有天然序列 Fc 區或與母多肽之 Fc 區中之至少一個胺基酸取代，例如約一至約十個胺基酸取代，且較佳地，約一至約五個胺基酸取代。本文之變體 Fc 區與天然序列 Fc 區及/或與母多肽之 Fc 區相比，較佳地具有至少約 80%序列一致性，最佳地至少約 90%序列一致性，更佳地至少約 95%、至少約 96%、至少約 97%、至少約 98%、至少約 99% 序列一致性。

術語“效應功能”意指歸因於抗體 Fc 區的生物活性。抗體效應功能之實例包括但不限於抗體依賴性細胞媒介性細胞毒性(ADCC)、Fc 受體結合、補體依賴性細胞毒性(CDC)、吞噬細胞作用、C1q 結合及細胞表面受體(例如 B 細胞受體；BCR)的向下調節。例如參見美國專利號碼 6,737,056。此效應功能通常需要 Fc 區與結合結構域(例如抗體可變結構域)結合且可使用技術中已知之用於估測此抗體效應功能的分析法評估。例示之效應功能之測量係經由 Fcγ3 及/或 C1q 結合。

如本文所用之“抗體依賴性細胞媒介性細胞毒性”或“ADCC”意指細胞媒介性反應，其中表現 Fc 受體(FcR)之

非特異性細胞毒性細胞(例如天然殺手(NK)細胞、嗜中性白血球、及巨噬細胞)認得標靶細胞上已結合之抗體且繼而導致標靶細胞的溶解。所關注之分子的 ADCC 活性可使用體外 ADCC 分析法諸如述於美國專利號碼 5,500,362 或 5,821,337 中者評估。用於此分析法之有用效應細胞包括周邊血液單核細胞(PBMC)及 NK 細胞。另外或者額外地，所關注之分子的 ADCC 活性可於體內例如於動物模型中諸如揭示於 Clynes et al., 1998, *PNAS (USA)*, 95:652-656 中者評估。

“補體依賴性細胞毒性”或“CDC”意指於補體存在下之標靶的溶解。補體活化路徑係藉由補體系統之第一組份(C1q)結合至與同族抗原複合的分子(例如抗體)開始。欲評估補體活性，可進行 CDC 分析法，例如如同述於 Gazzano-Santoro et al., *J. Immunol. Methods*, 202: 163 (1996)者。

如本文所用，“治療”為得到有利或期望臨床結果之方法。有關本發明之目的方面，有利或期望之臨床結果包括但不限於一或多種下列者：減少贅瘤或癌性細胞之增殖(或破壞之)、抑制贅瘤細胞之轉移、BCMA 相關性疾病(例如癌症或自體免疫疾病)之緩解、減低因為 BCMA 相關性疾病(例如癌症或自體免疫疾病)引起之症狀、提高罹患 BCMA 相關性疾病(例如癌症或自體免疫疾病)之生活品質、降低治療 BCMA 相關性疾病(例如癌症或自體免疫疾病)所需之其他藥物治療的劑量、延緩 BCMA 相關性疾病

(例如癌症或自體免疫疾病)之進展、治癒 BCMA 相關性疾病(例如癌症或自體免疫疾病)、及/或延長具有 BCMA 相關性疾病(例如癌症或自體免疫疾病)之患者的存活率。

“改良”意指與未投予 BCMA 抗體或 BCMA 抗體共軛物相比之一或多種症狀之減輕或改善。“改良”亦包括症狀持續時間之縮短或減少。

如本文所用，藥物、化合物或醫藥組成物之“有效劑量”或“有效量”為足以達成任一或多種有利或期望結果的量。在預防用途方面，有利或期望結果包括排除或減少風險、減輕嚴重性、或延緩疾病的開始包括疾病之生化、組織學及/或行為症狀、疾病發展期間呈現之其併發症及中間病理表型。在治療用途方面，有利或期望結果包括臨床結果，諸如各種 BCMA 相關性疾病或病症(諸如多發性骨髓瘤)之一或多種症狀之減少發生率或改良、降低治療該疾病所需之其他藥物治療的劑量、提高其他藥物治療的效應、及/或延緩患者之 BCMA 相關性疾病的進展。有效劑量可分一或多次投予。有關本發明之目的方面，藥物、化合物、或醫藥組成物之有效劑量為足以直接地或間接地完成預防性或治療性治療的量。如同臨床語義所知，藥物、化合物、或醫藥組成物之有效劑量可以連同或可以不連同其他藥物、化合物、或醫藥組成物而達成。故，在投予一或多種治療劑的上下文中，“有效劑量”可予考慮，且如果(連同一或多種其他劑)可能達到或者已達到期望結果，則單一劑可考慮以有效量給予。

“個體(individual)”或"個體(subject)"為哺乳動物，較佳地為人類。哺乳動物亦包括但不限於農場動物、運動動物、寵物、靈長類、馬、狗、貓、小鼠及大鼠。

如本文所用，"載體"意指建構，其可遞送且較佳地表現宿主細胞中所關注之一或多種基因或序列。載體之實例包括但不限於病毒載體、裸 DNA 或 RNA 表現載體、質粒、黏粒或噬菌體載體、與陽離子縮合劑有關之 DNA 或 RNA 表現載體、包膠囊於微脂粒中之 DNA 或 RNA 表現載體、及諸如生產細胞之某些真核細胞。

如本文所用，"表現調控序列"意指指引核酸轉錄之核酸序列。表現調控序列可為啓動子，諸如組成型或可誘導型啓動子、或為增強子。表現調控序列係可操作地連接至待轉錄之核酸序列。

如本文所用，"醫藥上可接受之載體"或"醫藥上可接受之賦形劑"包括任何材料，其當與活性成分組合時，容許成分保留生物活性且不與個體之免疫系統反應。實例包括但不限於任何標準之醫藥載體諸如磷酸鹽緩衝鹽水溶液、水、諸如油/水乳膠之乳膠、及各種型式之濕潤劑。用於氣溶膠或非經腸部投予之較佳稀釋劑為磷酸鹽緩衝鹽水(PBS) 或生理食鹽水(0.9%)。含此載體之組成物係藉已詳知之慣用方法調配(例如參見 Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th edition, A. Gennaro, ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, 1990；及 Remington, The Science and Practice of Pharmacy 21st Ed. Mack

Publishing, 2005)。

如本文所用之術語“含醯基給予體麩醯胺酸之標籤”或“麩醯胺酸標籤”意指含有一或多個 Gln 殘基之多肽或蛋白，該 Gln 殘基係作為轉麩醯胺酸酶胺接受體。例如參見 WO2012059882 及 WO2015015448。

如本文所用，術語"k_{on}"或“k_a”意指抗體聯合至抗原的速率常數。特別地，速率常數(k_{on}/k_a及 k_{off}/k_d)及平衡解離常數係使用全抗體(亦即雙價)及單體 BCMA 蛋白測量。

如本文所用，術語"k_{off}"或“k_d”意指抗體由抗體/抗原複合物中解離的速率常數。

如本文所用，術語"K_D"意指抗體-抗原交互作用之平衡解離常數。

本文所提之“約”一個數值或參數乃包括(及說明)針對彼值或參數本身之實施態樣。例如，所提及之“約 X”之說明乃包括“X”之說明。數字範圍乃包括定義彼範圍之數字。

應理解的是，在本文無論何處以語言“包括”描述實施態樣，亦提供以術語“由....所組成”及/或“基本上由....所組成”來描述另外類似之實施態樣。

當本發明之方面或實施態樣依據馬庫西群組(Markush group)或其他替代之群組說明時，本發明不僅涵蓋所列之整個群組作為一個整體，亦涵蓋該群組個別之每一成員及主群組之所有可能的子群組，且亦涵蓋缺乏一或多個群組成員之主群組。本發明亦設想到所請發明中任何群組成員

之一或多者的明確排除。

除非另有定義，否則本文所用之所有技術及科學術語均具有與本發明隸屬之熟知技術者一般理解者相同的意義。如有衝突，本專利說明書，包括定義，將會控制。在整個本專利說明書及申請專利範圍中，字"包含(comprise)"、或諸如"包含(comprises)"或"包含(comprising)"等變化應理解為意味著包括指定的整數或整數群組，但不排除任何其他整數或整數群組。除非上下文另有要求，否則單數術語應包括複數且複數術語應包括單數。

例示之方法及材料乃述於本文中，雖然與本文所述者類似或同等之方法及材料亦可用於本發明之操作或測試中。材料、方法、及實例僅供闡述而不意在限制。

BCMA 抗體及其製造方法

本發明提供結合至 BCMA 之抗體(例如人類 BCMA (例如 SEQ ID NO：353 或登錄號：Q02223-2))，其特徵在於下列之任一或多個特徵：(a) 治療、預防、改良個體之與表現 BCMA 之惡性細胞有關之病症(例如 B 細胞相關性癌症諸如多發性骨髓瘤)的一或多個症狀；(b) 抑制個體(該個體為具有表現 BCMA 之惡性腫瘤者)之腫瘤生長或進展；(c) 抑制個體(該個體為具有表現 BCMA 之一或多個惡性細胞者)之表現 BCMA 的癌症(惡性)細胞之轉移；(f) 誘導表現 BCMA 之腫瘤的消退(例如長期消退)；(d)於表

現 BCMA 之惡性細胞中發揮細胞毒性活性；及(e) 阻斷 BCMA 與其他尚待鑑定之因子的交互作用。

一方面，提供經分離之抗體或其抗原結合片段，其特異性地結合至 B 細胞成熟抗原(BCMA)，其中該抗體包含(a) 重鏈可變(VH)區，其包含(i) VH 互補決定區一(CDR1)，其包含序列 SYX_1MX_2，其中 X_1 為 A 或 P；且 X_2 為 T、N、或 S (SEQ ID NO：301)，$GFTFX_1SY$，其中 X_1 為 G 或 S (SEQ ID NO：302)，或 $GFTFX_1SYX_2MX_3$，其中 X_1 為 G 或 S，X_2 為 A 或 P；且 X_3 為 T、N、或 S (SEQ ID NO：303)；(ii) VH CDR2，其包含序列 $AX_1X_2X_3X_4GX_5X_6X_7X_8YADX_9X_{10}KG$，其中 X_1 為 I、V、T、H、L、A、或 C；X_2 為 S、D、G、T、I、L、F、M、或 V；X_3 為 G、Y、L、H、D、A、S、或 M；X_4 為 S、Q、T、A、F、或 W；X_5 為 G 或 T；X_6 為 N、S、P、Y、W、或 F；X_7 為 S、T、I、L、T、A、R、V、K、G、或 C；X_8 為 F、Y、P、W、H、或 G；X_9 為 V、R、或 L；且 X_{10} 為 G 或 T (SEQ ID NO：305)、或 $X_1X_2X_3X_4X_5X_6$，其中 X_1 為 S、V、I、D、G、T、L、F、或 M；X_2 為 G、Y、L、H、D、A、S、或 M；X_3 為 S、G、F、或 W；X_4 為 G 或 S；X_5 為 G 或 T；且 X_6 為 N、S、P、Y、或 W (SEQ ID NO：306)；及 iii) VH CDR3，其包含序列 $VSPIX_1X_2X_3X_4$，其中 X_1 為 A 或 Y；X_2 為 A 或 S；且 X_3 為 G、Q、L、P、或 E (SEQ ID NO：307)、或 $YWPMX_1X_2$，其中 X_1 為 D、S、T、或 A；且 X_2 為 I、S、L、P、或 D

(SEQ ID NO：308)；及/或輕鏈可變(VL)區，其包含(i) VL CDR1，其包含序列 $X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}$，其中 X_1 為 R、G、W、A、或 C；X_2 為 A、P、G、L、C、或 S；X_3 為 S、G、或 R；X_4 為 Q、C、E、V、或 I；X_5 為 S、P、G、A、R、或 D；X_6 為 V、G、I、或 L；X_7 為 S、E、D、P、或 G；X_8 為 S、P、F、A、M、E、V、N、D、或 Y；X_9 為 I、T、V、E、S、A、M、Q、Y、H、R、或 F；X_{10} 為 Y 或 F；X_{11} 為 L、W、或 P；且 X_{12} 為 A、S、或 G (SEQ ID NO：309)；(ii) VL CDR2，其包含序列 $X_1ASX_2RAX_3$，其中 X_1 為 G 或 D；X_2 為 S 或 I；且 X_3 為 T 或 P (SEQ ID NO：310)；及(iii) VL CDR3，其包含序列 $QQYX_1X_2X_3PX_4T$，其中 X_1 為 G、Q、E、L、F、A、S、M、K、R、或 Y；X_2 為 S、R、T、G、V、F、Y、D、A、H、V、E、K、或 C；X_3 為 W、F、或 S；且 X_4 為 L 或 I (SEQ ID NO：311)，或 $QQYX_1X_2X_3PX_4$，其中 X_1 為 G、Q、E、L、F、A、S、M、R、K、或 Y；X_2 為 S、R、T、G、R、V、D、A、H、E、K、C、F、或 Y；X_3 為 W、S、或 F；且 X_4 為 L 或 I (SEQ ID NO：312)。

另一方面，提供經分離之抗體或其抗原結合片段，其特異性地結合至 BCMA，其中該抗體包含：VH 區，其包含 SEQ ID NO：2、3、7、8、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、35、37、39、42、44、46、48、50、52、54、56、58、60、62、64、66、68、70、72、74、76、78、83、87、92、95、97、99、101、104、106、

110、112、114、118、120、122、112、125、127、313、314、363、或 365 所示之 VH 序列的 VH CDR1、VH CDR2、及 VH CDR3；及/或 VL 區，其包含 SEQ ID NO：1、4、5、6、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、34、36、38、40、41、43、45、47、49、51、53、55、57、59、61、63、65、67、69、71、73、75、77、79、317、80、81、82、84、85、86、88、89、90、91、93、94、96、98、100、102、103、105、107、108、109、111、113、115、116、117、119、121、123、124、126、128、315、316、或 364 所示之 VL 序列的 VL CDR1、VL CDR2、及 VL CDR3。

一些實施態樣中，提供抗體，其具有如表 1 所列之任一部分輕鏈序列及/或如表 1 所列之任一部分重鏈序列。

表 1

mAb	輕鏈	重鏈
P6E01/ P6E01	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**R ASQSVSSSYLA**WYQQKPGQAP RLLIY**GASSRAT**GIPDRFSGSGS GTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QH YGSPPSFT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO：1)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCA ASGFTFGSYAMTWVRQAPGKGLE WVSAI**SGSGGN**TFYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAV YYCAR**VSPIASGMDY**WGQGTLVT VSS (SEQ ID NO：2)
P6E01/ H3.AQ	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**R ASQSVSSSYLA**WYQQKPGQAP RLLIY**GASSRAT**GIPDRFSGSGS GTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QH YGSPPSFT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO：1)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCA ASGFTFGSYAMTWVRQAPGKGLE WVSAI**SGSGGN**TFYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAV YYCAR**VSPIAAQMDY**WGQGTLVT VSS (SEQ ID NO：3)

mAb	輕鏈	重鏈
L1.LGF/L3.KW/P6E01	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSLGSFYLA**WYQQKPGQAPRLLIY**GASSRAT**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**KHYGWPPSFT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO：4)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFGSY**AMTWVRQAPGKGLEWVSAI**SGSGGN**TFYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR**VSPIASGMDY**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：2)
L1.LGF/L3.NY/P6E01	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSLGSFYLA**WYQQKPGQAPRLLIY**GASSRAT**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QHYNYPPSFT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO：5)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFGSY**AMTWVRQAPGKGLEWVSAI**SGSGGN**TFYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR**VSPIASGMDY**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：2)
L1.GDF/L3.NY/P6E01	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVGDFYLA**WYQQKPGQAPRLLIY**GASSRAT**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QHYNYPPSFT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO：6)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFGSY**AMTWVRQAPGKGLEWVSAI**SGSGGN**TFYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR**VSPIASGMDY**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：2)
L1.LGF/L3.KW/H3.AL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSLGSFYLA**WYQQKPGQAPRLLIY**GASSRAT**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**KHYGWPPSFT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO：4)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFGSY**AMTWVRQAPGKGLEWVSAI**SGSGGN**TFYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR**ARVSPIAALMDY**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：7)
L1.LGF/L3.KW/H3.AP	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSLGSFYLA**WYQQKPGQAPRLLIY**GASSRAT**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**KHYGWPPSFT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO：4)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFGSY**AMTWVRQAPGKGLEWVSAI**SGSGGN**TFYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR**VSPIAAPMDY**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：8)

mAb	輕鏈	重鏈
L1.LGF/L3.KW/H3.AQ	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSLGSFYLA**WYQQKPGQAPRLLIY**GASSRAT**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**KHYGWPPSFT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO：4)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFGSY**AMTWVRQAPGKGLEWVSAI**SGSGGN**TFYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR**VSPIAAQMDY**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：3)
L1.LGF/L3.PY/H3.AP	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSLGSFYLA**WYQQKPGQAPRLLIY**GASSRAT**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QHYPYPPSFT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO：9)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFGSY**AMTWVRQAPGKGLEWVSAI**SGSGGN**TFYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR**VSPIAAPMDY**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：8)
L1.LGF/L3.PY/H3.AQ	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSLGSFYLA**WYQQKPGQAPRLLIY**GASSRAT**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QHYPYPPSFT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO：9)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFGSY**AMTWVRQAPGKGLEWVSAI**SGSGGN**TFYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR**VSPIAAQMDY**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：3)
L1.LGF/L3.NY/H3.AL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSLGSFYLA**WYQQKPGQAPRLLIY**GASSRAT**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QHYNYPPSFT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO：10)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFGSY**AMTWVRQAPGKGLEWVSAI**SGSGGN**TFYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR**VSPIAALMDY**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：7)
L1.LGF/L3.NY/H3.AP	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSLGSFYLA**WYQQKPGQAPRLLIY**GASSRAT**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QHYNYPPSFT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO：10)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFGSY**AMTWVRQAPGKGLEWVSAI**SGSGGN**TFYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR**VSPIAAPMDY**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：8)

mAb	輕鏈	重鏈
L1.LGF/L3.NY/H3.AQ	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSLGSFYLA**WYQQKPGQAPRLLIY**GASSRAT**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QHYNYPPSFT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO：10)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFGSY**AMTWVRQAPGKGLEWVSAI**SGSGGN**TFYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR**VSPIAAQMDY**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：3)
L1.GDF/L3.KW/H3.AL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVGDFYLA**WYQQKPGQAPRLLIY**GASSRAT**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**KHYGWPPSFT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO：11)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFGSY**AMTWVRQAPGKGLEWVSAI**SGSGGN**TFYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR**VSPIAALMDY**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：7)
L1.GDF/L3.KW/H3.AP	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVGDFYLA**WYQQKPGQAPRLLIY**GASSRAT**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**KHYGWPPSFT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO：11)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFGSY**AMTWVRQAPGKGLEWVSAI**SGSGGN**TFYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR**VSPIAAPMDY**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：8)
L1.GDF/L3.KW/H3.AQ	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVGDFYLA**WYQQKPGQAPRLLIY**GASSRAT**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**KHYGWPPSFT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO：11)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFGSY**AMTWVRQAPGKGLEWVSAI**SGSGGN**TFYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR**VSPIAAQMDY**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：3)
L1.GDF/L3.PY/H3.AQ	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVGDFYLA**WYQQKPGQAPRLLIY**GASSRAT**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QHYPYPPSFT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO：12)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFGSY**AMTWVRQAPGKGLEWVSAI**SGSGGN**TFYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR**VSPIAAQMDY**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：3)

mAb	輕鏈	重鏈
L1.GDF/L3.NY/H3.AL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVGDFYLA**WYQQKPGQAPRLLIY**GASSRAT**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QHYNYPPSFT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO：13)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFGSY**AMTWVRQAPGKGLEWVSAI**SGSGGN**TFYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR**VSPIAALMDY**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：7)
L1.GDF/L3.NY/H3.AP	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVGDFYLA**WYQQKPGQAPRLLIY**GASSRAT**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QHYNYPPSFT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO：13)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFGSY**AMTWVRQAPGKGLEWVSAI**SGSGGN**TFYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR**VSPIAAPMDY**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：8)
L1.GDF/L3.NY/H3.AQ	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVGDFYLA**WYQQKPGQAPRLLIY**GASSRAT**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QHYNYPPSFT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO：14)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFGSY**AMTWVRQAPGKGLEWVSAI**SGSGGN**TFYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR**VSPIAAQMDY**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：3)
L3.KW/P6E01	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVSSSYLA**WYQQKPGQAPRLLIY**GASSRAT**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**KHYGWPPSFT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO：15)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFGSY**AMTWVRQAPGKGLEWVSAI**SGSGGN**TFYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR**VSPIASGMDY**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：2)
L3.PY/P6E01	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVSSSYLA**WYQQKPGQAPRLLIY**GASSRAT**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QHYPYPPSFT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO：16)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFGSY**AMTWVRQAPGKGLEWVSAI**SGSGGN**TFYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR**VSPIASGMDY**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：2)

mAb	輕鏈	重鏈
L3.NY/ P6E01	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**R ASQSVSSSYLA**WYQQKPGQAP RLLIY**GASSRAT**GIPDRFSGSGS GTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QH YNYPPSFT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO：17)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCA AS**GFTFGSY**AMT**W**VRQAPGKGLE WVSAI**SGSGGN**TFYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAV YYCAR**VSPIASGMDY**WGQGTLVT VSS (SEQ ID NO：2)
L3.PY/ L1.PS/ P6E01	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**R ASQSVSSSYPS**WYQQKPGQAP RLLIY**GASSRAT**GIPDRFSGSGS GTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QH YPYPPSFT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO：18)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCA AS**GFTFGSY**AMT**W**VRQAPGKGLE WVSAI**SGSGGN**TFYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAV YYCAR**VSPIASGMDY**WGQGTLVT VSS (SEQ ID NO：2)
L3.PY/ L1.AH/ P6E01	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**R ASQSVSAHYLA**WYQQKPGQAP RLLIY**GASSRAT**GIPDRFSGSGS GTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QH YPYPPSFT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO：19)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCA AS**GFTFGSY**AMT**W**VRQAPGKGLE WVSAI**SGSGGN**TFYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAV YYCAR**VSPIASGMDY**WGQGTLVT VSS (SEQ ID NO：2)
L3.PY/ L1.FF/ P6E01	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**R ASQSVSSFFLA**WYQQKPGQAPR LLIY**GASSRAT**GIPDRFSGSGSG TDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QHYP YPPSFT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO：20)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCA AS**GFTFGSY**AMT**W**VRQAPGKGLE WVSAI**SGSGGN**TFYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAV YYCAR**VSPIASGMDY**WGQGTLVT VSS (SEQ ID NO：2)
L3.PY/ L1.PH/ P6E01	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**R ASQSVSPHYLA**WYQQKPGQAP RLLIY**GASSRAT**GIPDRFSGSGS GTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QH YPYPPSFT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO：21)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCA AS**GFTFGSY**AMT**W**VRQAPGKGLE WVSAI**SGSGGN**TFYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAV YYCAR**VSPIASGMDY**WGQGTLVT VSS (SEQ ID NO：2)

mAb	輕鏈	重鏈
L3.PY/ L3.KY/ P6E01	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**R ASQSVSSSYLA**WYQQKPGQAP RLLIY**GASSRAT**GIPDRFSGSGS GTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**KYY PYPPSFT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO：22)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCA AS**GFTFGSY**AMTWVRQAPGKGLE WVSAI**SGSGGN**TFYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAV YYCAR**VSPIASGMDY**WGQGTLVT VSS (SEQ ID NO：2)
L3.PY/ L3.KF/ P6E01	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**R ASQSVSSSYLA**WYQQKPGQAP RLLIY**GASSRAT**GIPDRFSGSGS GTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**KFY PYPPSFT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO：23)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCA AS**GFTFGSY**AMTWVRQAPGKGLE WVSAI**SGSGGN**TFYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAV YYCAR**VSPIASGMDY**WGQGTLVT VSS (SEQ ID NO：2)
L3.PY/ H2.QR	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**R ASQSVSSSYLA**WYQQKPGQAP RLLIY**GASSRAT**GIPDRFSGSGS GTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QH YPYPPSFT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO：16)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCA AS**GFTFGSY**AMTWVRQAPGKGLE WVSAI**SGSGGN**TFYADQRKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAV YYCAR**VSPIASGMDY**WGQGTLVT VSS (SEQ ID NO：24)
L3.PY/ H2.DY	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**R ASQSVSSSYLA**WYQQKPGQAP RLLIY**GASSRAT**GIPDRFSGSGS GTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QH YPYPPSFT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO：16)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCA AS**GFTFGSY**AMTWVRQAPGKGLE WVSAI**DYSGGN**TFYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAV YYCAR**VSPIASGMDY**WGQGTLVT VSS (SEQ ID NO：25)
L3.PY/ H2.YQ	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**R ASQSVSSSYLA**WYQQKPGQAP RLLIY**GASSRAT**GIPDRFSGSGS GTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QH YPYPPSFT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO：16)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCA AS**GFTFGSY**AMTWVRQAPGKGLE WVSAI**SYQGGN**TFYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAV YYCAR**VSPIASGMDY**WGQGTLVT VSS (SEQ ID NO：26)

mAb	輕鏈	重鏈
L3.PY/H2.LT	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**R ASQSVSSSYLA**WYQQKPGQAP RLLIY**GASSRAT**GIPDRFSGSGS GTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QH YPYPPSFT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO：16)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCA AS**GFTFGSY**AMTWVRQAPGKGLE WVSAI**SLTGGN**TFYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAV YYCAR**VSPIASGMDY**WGQGTLVT VSS (SEQ ID NO：27)
L3.PY/H2.HA	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**R ASQSVSSSYLA**WYQQKPGQAP RLLIY**GASSRAT**GIPDRFSGSGS GTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QH YPYPPSFT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO：16)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCA AS**GFTFGSY**AMTWVRQAPGKGLE WVSAI**SHAGGN**TFYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAV YYCAR**VSPIASGMDY**WGQGTLVT VSS (SEQ ID NO：28)
L3.PY/H2.QL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**R ASQSVSSSYLA**WYQQKPGQAP RLLIY**GASSRAT**GIPDRFSGSGS GTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QH YPYPPSFT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO：16)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCA AS**GFTFGSY**AMTWVRQAPGKGLE WVSAI**SGSGGN**TFYADQLKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAV YYCAR**VSPIASGMDY**WGQGTLVT VSS (SEQ ID NO：29)
L3.PY/H3.YA	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**R ASQSVSSSYLA**WYQQKPGQAP RLLIY**GASSRAT**GIPDRFSGSGS GTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QH YPYPPSFT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO：16)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCA AS**GFTFGSY**AMTWVRQAPGKGLE WVSAI**SGSGGN**TFYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAV YYCAR**VSPIYAGMDY**WGQGTLVT VSS (SEQ ID NO：30)
L3.PY/H3.AE	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**R ASQSVSSSYLA**WYQQKPGQAP RLLIY**GASSRAT**GIPDRFSGSGS GTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QH YPYPPSFT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO：16)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCA AS**GFTFGSY**AMTWVRQAPGKGLE WVSAI**SGSGGN**TFYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAV YYCAR**VSPIAAEMDY**WGQGTLVT VSS (SEQ ID NO：31)

mAb	輕鏈	重鏈
L3.PY/H3.AQ	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**R ASQSVSSSYLA**WYQQKPGQAP RLLIY**GASSRAT**GIPDRFSGSGS GTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QH YPYPPSFT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO：16)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCA AS**GFTFGSY**AMTWVRQAPGKGLE WVSAI**SGSGGN**TFYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAV YYCAR**VSPIAAQMDY**WGQGTLVT VSS (SEQ ID NO：3)
L3.PY/H3.TAQ	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**R ASQSVSSSYLA**WYQQKPGQAP RLLIY**GASSRAT**GIPDRFSGSGS GTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QH YPYPPSFT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO：16)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCA AS**GFTFGSY**AMTWVRQAPGKGLE WVSAI**SGSGGN**TFYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAV YYCTR**VSPIAAQMDY**WGQGTLVT VSS (SEQ ID NO：32)
L3.PY/P6E01	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**R ASQSVSSSYLA**WYQQKPGQAP RLLIY**GASSRAT**GIPDRFSGSGS GTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QH YPYPPSFT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO：16)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCA AS**GFTFGSY**AMTWVRQAPGKGLE WVSAI**SGSGGN**TFYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAV YYCAR**VSPIASGMDY**WGQGTLVT VSS (SEQ ID NO：2)
L3.PY/L1.PS/H2.QR	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**R ASQSVSSSYPS**WYQQKPGQAP RLLIY**GASSRAT**GIPDRFSGSGS GTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QH YPYPPSFT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO：18)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCA AS**GFTFGSY**AMTWVRQAPGKGLE WVSAI**SGSGGN**TFYADQRKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAV YYCAR**VSPIASGMDY**WGQGTLVT VSS (SEQ ID NO：24)
L3.PY/L1.PS/H2.DY	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**R ASQSVSSSYPS**WYQQKPGQAP RLLIY**GASSRAT**GIPDRFSGSGS GTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QH YPYPPSFT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO：18)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCA AS**GFTFGSY**AMTWVRQAPGKGLE WVSAI**DYSGGN**TFYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAV YYCAR**VSPIASGMDY**WGQGTLVT VSS (SEQ ID NO：25)

mAb	輕鏈	重鏈
L3.PY/ L1.PS/ H2.YQ	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**R ASQSVSSSYPS**WYQQKPGQAP RLLIY**GASSRAT**GIPDRFSGSGS GTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QH YPYPPSFT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO：18)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCA ASGFTFGSYAMTWVRQAPGKGLE WVSAI**SYQGGN**TFYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAV YYCAR**VSPIASGMDY**WGQGTLVT VSS (SEQ ID NO：26)
L3.PY/ L1.PS/ H2.LT	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**R ASQSVSSSYPS**WYQQKPGQAP RLLIY**GASSRAT**GIPDRFSGSGS GTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QH YPYPPSFT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO：18)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCA ASGFTFGSYAMTWVRQAPGKGLE WVSAI**SLTGGN**TFYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAV YYCAR**VSPIASGMDY**WGQGTLVT VSS (SEQ ID NO：27)
L3.PY/ L1.PS/ H2.HA	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**R ASQSVSSSYPS**WYQQKPGQAP RLLIY**GASSRAT**GIPDRFSGSGS GTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QH YPYPPSFT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO：18)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCA ASGFTFGSYAMTWVRQAPGKGLE WVSAI**SHAGGN**TFYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAV YYCAR**VSPIASGMDY**WGQGTLVT VSS (SEQ ID NO：28)
L3.PY/ L1.PS/ H2.QL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**R ASQSVSSSYPS**WYQQKPGQAP RLLIY**GASSRAT**GIPDRFSGSGS GTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QH YPYPPSFT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO：18)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCA ASGFTFGSYAMTWVRQAPGKGLE WVSAI**SGSGGN**TFYADQLKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAV YYCAR**VSPIASGMDY**WGQGTLVT VSS (SEQ ID NO：29)
L3.PY/ L1.PS/ H3.YA	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**R ASQSVSSSYPS**WYQQKPGQAP RLLIY**GASSRAT**GIPDRFSGSGS GTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QH YPYPPSFT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO：18)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCA ASGFTFGSYAMTWVRQAPGKGLE WVSAI**SGSGGN**TFYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAV YYCAR**VSPIYAGMDY**WGQGTLVT VSS (SEQ ID NO：30)

mAb	輕鏈	重鏈
L3.PY/ L1.PS/ H3.AE	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**R ASQSVSSSYPS**WYQQKPGQAP RLLIY**GASSRAT**GIPDRFSGSGS GTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QH YPYPPSFT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO：18)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCA ASGFTFGSYAMTWVRQAPGKGLE WVSAI**SGSGGN**TFYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAV YYCAR**VSPIAAEMDY**WGQGTLVT VSS (SEQ ID NO：31)
L3.PY/ L1.PS/ H3.AQ	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**R ASQSVSSSYPS**WYQQKPGQAP RLLIY**GASSRAT**GIPDRFSGSGS GTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QH YPYPPSFT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO：18)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCA ASGFTFGSYAMTWVRQAPGKGLE WVSAI**SGSGGN**TFYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAV YYCAR**VSPIAAQMDY**WGQGTLVT VSS (SEQ ID NO：3)
L3.PY/ L1.PS/ H3.TAQ	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**R ASQSVSSSYPS**WYQQKPGQAP RLLIY**GASSRAT**GIPDRFSGSGS GTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QH YPYPPSFT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO：18)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCA ASGFTFGSYAMTWVRQAPGKGLE WVSAI**SGSGGN**TFYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAV YYCTR**VSPIAAQMDY**WGQGTLVT VSS (SEQ ID NO：32)
L3.PY/ L1.AH/ H2.QR	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**R ASQSVSAHYLA**WYQQKPGQAP RLLIY**GASSRAT**GIPDRFSGSGS GTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QH YPYPPSFT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO：19)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCA ASGFTFGSYAMTWVRQAPGKGLE WVSAI**SGSGGN**TFYADQRKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAV YYCAR**VSPIASGMDY**WGQGTLVT VSS (SEQ ID NO：24)
L3.PY/ L1.AH/ H2.DY	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**R ASQSVSAHYLA**WYQQKPGQAP RLLIY**GASSRAT**GIPDRFSGSGS GTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QH YPYPPSFT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO：19)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCA ASGFTFGSYAMTWVRQAPGKGLE WVSAI**DYSGGN**TFYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAV YYCAR**VSPIASGMDY**WGQGTLVT VSS (SEQ ID NO：25)

mAb	輕鏈	重鏈
L3.PY/ L1.AH/ H2.YQ	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**R** **ASQSVSAHYLA**WYQQKPGQAP RLLIY**GASSRAT**GIPDRFSGSGS GTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QH** **YPYPPSFT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO：19)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCA ASGFTFGSYAMTWVRQAPGKGLE WVSAI**SYQGGN**TFYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAV YYCAR**VSPIASGMDY**WGQGTLVT VSS (SEQ ID NO：26)
L3.PY/ L1.AH/ H2.LT	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**R** **ASQSVSAHYLA**WYQQKPGQAP RLLIY**GASSRAT**GIPDRFSGSGS GTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QH** **YPYPPSFT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO：19)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCA ASGFTFGSYAMTWVRQAPGKGLE WVSAI**SLTGGN**TFYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAV YYCAR**VSPIASGMDY**WGQGTLVT VSS (SEQ ID NO：27)
L3.PY/ L1.AH/ H2.HA	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**R** **ASQSVSAHYLA**WYQQKPGQAP RLLIY**GASSRAT**GIPDRFSGSGS GTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QH** **YPYPPSFT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO：19)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCA ASGFTFGSYAMTWVRQAPGKGLE WVSAI**SHAGGN**TFYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAV YYCAR**VSPIASGMDY**WGQGTLVT VSS (SEQ ID NO：28)
L3.PY/ L1.AH/ H2.QL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**R** **ASQSVSAHYLA**WYQQKPGQAP RLLIY**GASSRAT**GIPDRFSGSGS GTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QH** **YPYPPSFT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO：19)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCA ASGFTFGSYAMTWVRQAPGKGLE WVSAI**SGSGGN**TFYADQLKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAV YYCAR**VSPIASGMDY**WGQGTLVT VSS (SEQ ID NO：29)
L3.PY/ L1.AH/ H3.YA	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**R** **ASQSVSAHYLA**WYQQKPGQAP RLLIY**GASSRAT**GIPDRFSGSGS GTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QH** **YPYPPSFT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO：19)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCA ASGFTFGSYAMTWVRQAPGKGLE WVSAI**SGSGGN**TFYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAV YYCAR**VSPIYAGMDY**WGQGTLVT VSS (SEQ ID NO：30)

mAb	輕鏈	重鏈
L3.PY/ L1.AH/ H3.AE	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**R ASQSVSAHYLA**WYQQKPGQAP RLLIY**GASSRAT**GIPDRFSGSGS GTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QH YPYPPSFT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO：19)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCA AS**GFTFGSY**AMTWVRQAPGKGLE WVSAI**SGSGGN**TFYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAV YYCAR**VSPIAAEMDY**WGQGTLVT VSS (SEQ ID NO：31)
L3.PY/ L1.AH/ H3.AQ	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**R ASQSVSAHYLA**WYQQKPGQAP RLLIY**GASSRAT**GIPDRFSGSGS GTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QH YPYPPSFT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO：19)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCA AS**GFTFGSY**AMTWVRQAPGKGLE WVSAI**SGSGGN**TFYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAV YYCAR**VSPIAAQMDY**WGQGTLVT VSS (SEQ ID NO：3)
L3.PY/ L1.AH/ H3.TAQ	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**R ASQSVSAHYLA**WYQQKPGQAP RLLIY**GASSRAT**GIPDRFSGSGS GTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QH YPYPPSFT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO：19)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCA AS**GFTFGSY**AMTWVRQAPGKGLE WVSAI**SGSGGN**TFYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAV YYCTR**VSPIAAQMDY**WGQGTLVT VSS (SEQ ID NO：32)
L3.PY/ L1.FF/ H2.QR	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**R ASQSVSSFFLA**WYQQKPGQAPR LLIY**GASSRAT**GIPDRFSGSGSG TDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QHYP YPPSFT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO：20)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCA AS**GFTFGSY**AMTWVRQAPGKGLE WVSAI**SGSGGN**TFYADQRKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAV YYCAR**VSPIASGMDY**WGQGTLVT VSS (SEQ ID NO：24)
L3.PY/ L1.FF/ H2.DY	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**R ASQSVSSFFLA**WYQQKPGQAPR LLIY**GASSRAT**GIPDRFSGSGSG TDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QHYP YPPSFT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO：20)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCA AS**GFTFGSY**AMTWVRQAPGKGLE WVSAI**DYSGGN**TFYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAV YYCAR**VSPIASGMDY**WGQGTLVT VSS (SEQ ID NO：25)

mAb	輕鏈	重鏈
L3.PY/ L1.FF/ H2.YQ	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**R ASQSVSSFFLA**WYQQKPGQAPR LLIY**GASSRAT**GIPDRFSGSGSG TDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QHYP YPPSFT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO：20)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCA AS**GFTFGSY**AMTWVRQAPGKGLE WVSAI**SYQGGN**TFYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAV YYCAR**VSPIASGMDY**WGQGTLVT VSS (SEQ ID NO：26)
L3.PY/ L1.FF/ H2.LT	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**R ASQSVSSFFLA**WYQQKPGQAPR LLIY**GASSRAT**GIPDRFSGSGSG TDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QHYP YPPSFT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO：20)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCA AS**GFTFGSY**AMTWVRQAPGKGLE WVSAI**SLTGGN**TFYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAV YYCAR**VSPIASGMDY**WGQGTLVT VSS (SEQ ID NO：27)
L3.PY/ L1.FF/ H2.HA	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**R ASQSVSSFFLA**WYQQKPGQAPR LLIY**GASSRAT**GIPDRFSGSGSG TDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QHYP YPPSFT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO：20)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCA AS**GFTFGSY**AMTWVRQAPGKGLE WVSAI**SHAGGN**TFYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAV YYCAR**VSPIASGMDY**WGQGTLVT VSS (SEQ ID NO：28)
L3.PY/ L1.FF/ H2.QL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**R ASQSVSSFFLA**WYQQKPGQAPR LLIY**GASSRAT**GIPDRFSGSGSG TDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QHYP YPPSFT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO：20)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCA AS**GFTFGSY**AMTWVRQAPGKGLE WVSAI**SGSGGN**TFYADQLKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAV YYCAR**VSPIASGMDY**WGQGTLVT VSS (SEQ ID NO：29)
L3.PY/ L1.FF/ H3.YA	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**R ASQSVSSFFLA**WYQQKPGQAPR LLIY**GASSRAT**GIPDRFSGSGSG TDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QHYP YPPSFT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO：20)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCA AS**GFTFGSY**AMTWVRQAPGKGLE WVSAI**SGSGGN**TFYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAV YYCAR**VSPIYAGMDY**WGQGTLVT VSS (SEQ ID NO：30)

mAb	輕鏈	重鏈
L3.PY/ L1.FF/ H3.AE	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**R ASQSVSSFFLA**WYQQKPGQAPR LLIY**GASSRAT**GIPDRFSGSGSG TDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QHYP YPPSFT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO：20)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCA AS**GFTFGSY**AMTWVRQAPGKGLE WVSAI**SGSGGN**TFYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAV YYCAR**VSPIAAEMDY**WGQGTLVT VSS (SEQ ID NO：31)
L3.PY/ L1.FF/ H3.AQ	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**R ASQSVSSFFLA**WYQQKPGQAPR LLIY**GASSRAT**GIPDRFSGSGSG TDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QHYP YPPSFT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO：20)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCA AS**GFTFGSY**AMTWVRQAPGKGLE WVSAI**SGSGGN**TFYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAV YYCAR**VSPIAAQMDY**WGQGTLVT VSS (SEQ ID NO：3)
L3.PY/ L1.FF/ H3.TAQ	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**R ASQSVSSFFLA**WYQQKPGQAPR LLIY**GASSRAT**GIPDRFSGSGSG TDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QHYP YPPSFT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO：20)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCA AS**GFTFGSY**AMTWVRQAPGKGLE WVSAI**SGSGGN**TFYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAV YYCTR**VSPIAAQMDY**WGQGTLVT VSS (SEQ ID NO：32)
L3.PY/ L1.PH/ H2.QR	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**R ASQSVSPHYLA**WYQQKPGQAP RLLIY**GASSRAT**GIPDRFSGSGS GTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QH YPYPPSFT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO：21)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCA AS**GFTFGSY**AMTWVRQAPGKGLE WVSAI**SGSGGN**TFYADQRKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAV YYCAR**VSPIASGMDY**WGQGTLVT VSS (SEQ ID NO：24)
L3.PY/ L1.PH/ H2.HA	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**R ASQSVSPHYLA**WYQQKPGQAP RLLIY**GASSRAT**GIPDRFSGSGS GTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QH YPYPPSFT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO：21)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCA AS**GFTFGSY**AMTWVRQAPGKGLE WVSAI**SHAGGN**TFYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAV YYCAR**VSPIASGMDY**WGQGTLVT VSS (SEQ ID NO：28)

mAb	輕鏈	重鏈
L3.PY/ L1.PH/ H3.AE	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**R ASQSVSPHYLA**WYQQKPGQAP RLLIY**GASSRAT**GIPDRFSGSGS GTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QH YPYPPSFT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO：21)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCA AS**GFTFGSY**AMTWVRQAPGKGLE WVSAI**SGSGGN**TFYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAV YYCAR**VSPIAAEMDY**WGQGTLVT VSS (SEQ ID NO：31)
L3.PY/ L1.PH/ H3.AQ	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**R ASQSVSPHYLA**WYQQKPGQAP RLLIY**GASSRAT**GIPDRFSGSGS GTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QH YPYPPSFT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO：21)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCA AS**GFTFGSY**AMTWVRQAPGKGLE WVSAI**SGSGGN**TFYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAV YYCAR**VSPIAAQMDY**WGQGTLVT VSS (SEQ ID NO：3)
L3.PY/ L1.PH/ H3.TAQ	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**R ASQSVSPHYLA**WYQQKPGQAP RLLIY**GASSRAT**GIPDRFSGSGS GTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QH YPYPPSFT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO：21)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCA AS**GFTFGSY**AMTWVRQAPGKGLE WVSAI**SGSGGN**TFYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAV YYCTR**VSPIAAQMDY**WGQGTLVT VSS (SEQ ID NO：32)
L3.PY/ L3.KY/ H2.QR	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**R ASQSVSSSYLA**WYQQKPGQAP RLLIY**GASSRAT**GIPDRFSGSGS GTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**KYY PYPPSFT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO：22)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCA AS**GFTFGSY**AMTWVRQAPGKGLE WVSAI**SGSGGN**TFYADQRKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAV YYCAR**VSPIASGMDY**WGQGTLVT VSS (SEQ ID NO：24)
L3.PY/ L3.KY/ H2.DY	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**R ASQSVSSSYLA**WYQQKPGQAP RLLIY**GASSRAT**GIPDRFSGSGS GTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**KYY PYPPSFT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO：22)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCA AS**GFTFGSY**AMTWVRQAPGKGLE WVSAI**DYSGGN**TFYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAV YYCAR**VSPIASGMDY**WGQGTLVT VSS (SEQ ID NO：25)

mAb	輕鏈	重鏈
L3.PY/ L3.KY/ H2.YQ	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**R ASQSVSSSYLA**WYQQKPGQAP RLLIY**GASSRAT**GIPDRFSGSGS GTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**KYY PYPPSFT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO：22)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCA ASGFTFGSYAMTWVRQAPGKGLE WVSAI**SYQGGN**TFYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAV YYCAR**VSPIASGMDY**WGQGTLVT VSS (SEQ ID NO：26)
L3.PY/ L3.KY/ H2.LT	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**R ASQSVSSSYLA**WYQQKPGQAP RLLIY**GASSRAT**GIPDRFSGSGS GTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**KYY PYPPSFT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO：22)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCA ASGFTFGSYAMTWVRQAPGKGLE WVSAI**SLTGGN**TFYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAV YYCAR**VSPIASGMDY**WGQGTLVT VSS (SEQ ID NO：27)
L3.PY/ L3.KY/ H2.HA	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**R ASQSVSSSYLA**WYQQKPGQAP RLLIY**GASSRAT**GIPDRFSGSGS GTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**KYY PYPPSFT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO：22)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCA ASGFTFGSYAMTWVRQAPGKGLE WVSAI**SHAGGN**TFYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAV YYCAR**VSPIASGMDY**WGQGTLVT VSS (SEQ ID NO：28)
L3.PY/ L3.KY/ H2.QL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**R ASQSVSSSYLA**WYQQKPGQAP RLLIY**GASSRAT**GIPDRFSGSGS GTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**KYY PYPPSFT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO：22)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCA ASGFTFGSYAMTWVRQAPGKGLE WVSAI**SGSGGN**TFYADQLKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAV YYCAR**VSPIASGMDY**WGQGTLVT VSS (SEQ ID NO：29)
L3.PY/ L3.KY/ H3.YA	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**R ASQSVSSSYLA**WYQQKPGQAP RLLIY**GASSRAT**GIPDRFSGSGS GTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**KYY PYPPSFT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO：22)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCA ASGFTFGSYAMTWVRQAPGKGLE WVSAI**SGSGGN**TFYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAV YYCAR**VSPIYAGMDY**WGQGTLVT VSS (SEQ ID NO：30)

mAb	輕鏈	重鏈
L3.PY/ L3.KY/ H3.TA Q	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**R ASQSVSSSYLA**WYQQKPGQAP RLLIY**GASSRAT**GIPDRFSGSGS GTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**KYY PYPPSFT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO：22)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCA AS**GFTFGSY**AMTWVRQAPGKGLE WVSAI**SGSGGN**TFYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAV YYCTR**VSPIAAQMDY**WGQGTLVT VSS (SEQ ID NO：32)
L3.PY/ L3.KF/ H2.DY	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**R ASQSVSSSYLA**WYQQKPGQAP RLLIY**GASSRAT**GIPDRFSGSGS GTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**KFY PYPPSFT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO：23)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCA AS**GFTFGSY**AMTWVRQAPGKGLE WVSAI**DYSGGN**TFYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAV YYCAR**VSPIASGMDY**WGQGTLVT VSS (SEQ ID NO：25)
L3.PY/ L3.KF/ H2.YQ	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**R ASQSVSSSYLA**WYQQKPGQAP RLLIY**GASSRAT**GIPDRFSGSGS GTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**KFY PYPPSFT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO：23)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCA AS**GFTFGSY**AMTWVRQAPGKGLE WVSAI**SYQGGN**TFYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAV YYCAR**VSPIASGMDY**WGQGTLVT VSS (SEQ ID NO：26)
L3.PY/ L3.KF/ H2.LT	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**R ASQSVSSSYLA**WYQQKPGQAP RLLIY**GASSRAT**GIPDRFSGSGS GTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**KFY PYPPSFT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO：23)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCA AS**GFTFGSY**AMTWVRQAPGKGLE WVSAI**SLTGGN**TFYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAV YYCAR**VSPIASGMDY**WGQGTLVT VSS (SEQ ID NO：27)
L3.PY/ L3.KF/ H2.QL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**R ASQSVSSSYLA**WYQQKPGQAP RLLIY**GASSRAT**GIPDRFSGSGS GTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**KFY PYPPSFT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO：23)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCA AS**GFTFGSY**AMTWVRQAPGKGLE WVSAI**SGSGGN**TFYADQLKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAV YYCAR**VSPIASGMDY**WGQGTLVT VSS (SEQ ID NO：29)

mAb	輕鏈	重鏈
L3.PY/ L3.KF/ H3.YA	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**R ASQSVSSSYLA**WYQQKPGQAP RLLIY**GASSRAT**GIPDRFSGSGS GTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**KFY PYPPSFT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO：23)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCA AS**GFTFGSY**AMTWVRQAPGKGLE WVSAI**SGSGGN**TFYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAV YYCAR**VSPIYAGMDY**WGQGTLVT VSS (SEQ ID NO：30)
L3.PY/ L3.KF/ H3.AE	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**R ASQSVSSSYLA**WYQQKPGQAP RLLIY**GASSRAT**GIPDRFSGSGS GTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**KFY PYPPSFT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO：23)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCA AS**GFTFGSY**AMTWVRQAPGKGLE WVSAI**SGSGGN**TFYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAV YYCAR**VSPIAAEMDY**WGQGTLVT VSS (SEQ ID NO：31)
L3.PY/ L3.KF/ H3.AQ	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**R ASQSVSSSYLA**WYQQKPGQAP RLLIY**GASSRAT**GIPDRFSGSGS GTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**KFY PYPPSFT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO：23)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCA AS**GFTFGSY**AMTWVRQAPGKGLE WVSAI**SGSGGN**TFYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAV YYCAR**VSPIAAQMDY**WGQGTLVT VSS (SEQ ID NO：3)
L3.PY/ L3.KF/ H3.TAQ	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**R ASQSVSSSYLA**WYQQKPGQAP RLLIY**GASSRAT**GIPDRFSGSGS GTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**KFY PYPPSFT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO：23)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCA AS**GFTFGSY**AMTWVRQAPGKGLE WVSAI**SGSGGN**TFYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAV YYCTR**VSPIAAQMDY**WGQGTLVT VSS (SEQ ID NO：32)
P5A2_ VHVL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**R ASQSVSSSYLA**WYQQKPGQAP RLLMY**DASIRAT**GIPDRFSGSGS GTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QQ YGSWPLT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO：34)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCA AS**GFTFSSY**AMNWVRQAPGKGLE WVS**AISDSGGSTYYADSVKG**RFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAV YYCAR**YWPMDI**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：33)

mAb	輕鏈	重鏈
A02_Rd4_0.6nM_C06	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVSVIYLA**WYQQKPGQAPRLLMY**DASIRAT**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QQYQRWPLT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO：36)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFSSY**AMNWVRQAPGKGLEWVS**AISDSGGSAWYADSVKG**RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR**YWPMSL**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：35)
A02_Rd4_0.6nM_C09	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVSSSYLA**WYQQKPGQAPRLLMY**DASIRAT**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QQYQSWPLT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO：38)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFSSY**AMNWVRQAPGKGLEWVS**AISDSGGSMWYADSVKG**RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR**YWPMSL**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：37)
A02_Rd4_6nM_C16	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVSDIYLA**WYQQKPGQAPRLLMY**DASIRAT**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QQYQTWPLT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO：40)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFSSY**AMNWVRQAPGKGLEWVS**AISdFGGSTYYADSVKG**RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR**YWPMDI**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：39)
A02_Rd4_6nM_C03	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVSNLYLA**WYQQKPGQAPRLLMY**DASIRAT**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QQYQGWPLT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO：41)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFSSY**AMNWVRQAPGKGLEWVS**AISDSGGSTYYADSVKG**RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR**YWPMDI**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：33)
A02_Rd4_6nM_C01	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVSAYYLA**WYQQKPGQAPRLLMY**DASIRAT**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QQYERWPLT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO：43)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFSSY**AMNWVRQAPGKGLEWVS**AITASGGSTYYADSVKG**RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR**YWPMSL**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：42)

mAb	輕鏈	重鏈
A02_Rd4_6nM_C26	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVSSLYLA**WYQQKPGQAPRLLMY**DASIRAT**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QQYQVWPLT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO：45)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFSSY**AMNWVRQAPGKGLEWVS**AISDSGGSTYYADSVKG**RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR**YWPMSL**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：44)
A02_Rd4_6nM_C25	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVSSSYLA**WYQQKPGQAPRLLMY**DASIRAT**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QQYLDWPLT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO：47)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFSSY**AMNWVRQAPGKGLEWVS**AISdSGGSRWYADSVKG**RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR**YWPMTP**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：46)
A02_Rd4_6nM_C22	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVSSSYLA**WYQQKPGQAPRLLMY**DASIRAT**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QQYQVWPLT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO：49)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFSSY**AMNWVRQAPGKGLEWVS**AVLdSGGSTYYADSVKG**RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR**YWPMTP**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：48)
A02_Rd4_6nM_C19	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVSVIYLA**WYQQKPGQAPRLLMY**DASIRAT**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QQYLAWPLT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO：51)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFSSY**AMNWVRQAPGKGLEWVS**AISdSGGSRWYADSVKG**RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR**YWPMSD**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：50)
A02_Rd4_0.6nM_C03	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVSSSYLA**WYQQKPGQAPRLLMY**DASIRAT**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QQYFTWPLT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO：53)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFSSY**AMNWVRQAPGKGLEWVS**AISdSGGSKWYADSVKG**RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR**YWPMSL**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：52)

mAb	輕鏈	重鏈
A02_Rd4_6nM_C07	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVSPyYLA**WYQQKPGQAPRLLMY**DASIRAT**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QQYERWPLT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO：55)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFSSY**AMNWVRQAPGKGLEWVS**AIGGSGGSLPYADSVKG**RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR**YWPMDS**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：54)
A02_Rd4_6nM_C23	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVSVEYLA**WYQQKPGQAPRLLMY**DASIRAT**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QQYARWPLT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO：57)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFSSY**AMNWVRQAPGKGLEWVS**AISdSGGSGWYADSVKG**RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR**YWPMSL**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：56)
A02_Rd4_0.6nM_C18	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVSEIYLA**WYQQKPGQAPRLLMY**DASIRAT**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QQYFGWPLT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO：59)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFSSY**AMNWVRQAPGKGLEWVS**AVLdSGGSTYYADSVKG**RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR**YWPMSL**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：58)
A02_Rd4_6nM_C10	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVEMSYLA**WYQQKPGQAPRLLMY**DASIRAT**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QQYAHWPLT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO：61)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFSSY**AMNWVRQAPGKGLEWVS**AISdSGGSCWYADSVKG**RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR**YWPMTP**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：60)
A02_Rd4_6nM_C05	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVSSSYLA**WYQQKPGQAPRLLMY**DASIRAT**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QQYQRWPLT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO：63)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFSSY**AMNWVRQAPGKGLEWVS**AIFaSGGSTYYADSVKG**RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR**YWPMTP**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：62)

mAb	輕鏈	重鏈
A02_Rd4_0.6nM_C10	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVSAQYLA**WYQQKPGQAPRLLMY**DASIRAT**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QQYQRWPLT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO：65)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFSSY**AMNWVRQAPGKGLEWVS**AISgWGGSLPYADSVKG**RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR**YWPMDS**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：64)
A02_Rd4_6nM_C04	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVSAIYLA**WYQQKPGQAPRLLMY**DASIRAT**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QQYQVWPLT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO：67)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFSSY**AMNWVRQAPGKGLEWVS**AIMsSGGPLYYADSVKG**RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR**YWPMAL**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：66)
A02_Rd4_0.6nM_C26	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**GPSQSVSSSYLA**WYQQKPGQAPRLLMY**DASIRAT**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QQYQSWPLT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO：69)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFSSY**AMNWVRQAPGKGLEWVS**AILmSGGSTYYADSVKG**RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR**YWPMSL**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：68)
A02_Rd4_0.6nM_C13	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVSSSYWA**WYQQKPGQAPRLLMY**DASIRAT**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QQYESWPLT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO：71)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFSSY**AMNWVRQAPGKGLEWVS**AISdSGGYRYYADSVKG**RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR**YWPMSL**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：70)
A02_Rd4_0.6nM_C01	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RGGQSVSSSYLA**WYQQKPGQAPRLLMY**DASIRAT**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QQYQSWPLT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO：73)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFSSY**AMNWVRQAPGKGLEWVS**AILsSGGSTYYADSVKG**RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR**YWPMDI**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：72)

mAb	輕鏈	重鏈
A02_Rd4_6nM_C08	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVSFIYLA**WYQQKPGQAPRLLMY**DASIRAT**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QQYGSWPLT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO：75)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFSSY**AMNWVRQAPGKGLEWVS**AILdSGGSTYYADSVKG**RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR**YWPMSP**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：74)
P5C1_VHVL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVSSTYLA**WYQQKPGQAPRLLIY**DASSRAP**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QQYSTSPLT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO：77)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFSSY**PMSWVRQAPGKGLEWVS**AIGGSGGSTYYADSVKG**RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR**YWPMDS**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：76)
C01_Rd4_6nM_C24	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVSPEYLA**WYQQKPGQAPRLLIY**DASSRAP**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QQYSVWPLT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO：79)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFSSY**PMSWVRQAPGKGLEWVS**AIGGSGGSLPYADSVKG**RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR**YWPMDS**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：78)
C01_Rd4_6nM_C26	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVSAIYLA**WYQQKPGQAPRLLIY**DASSRAP**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QQYSAWPLT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO：317)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFSSY**PMSWVRQAPGKGLEWVS**AIGGSGGSLPYADSVKG**RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR**YWPMDS**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：78)
C01_Rd4_6nM_C10	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVSSvYLA**WYQQKPGQAPRLLIY**DASSRAP**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QQYSTWPLT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO：79)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFSSY**PMSWVRQAPGKGLEWVS**AIGgSGGSLPYADSVKG**RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR**YWPMDS**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：78)

mAb	輕鏈	重鏈
C01_Rd4_0.6nM_C27	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVSSTYLA**WYQQKPGQAPRLLIY**DASSRAP**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QQYSRWPLT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO：81)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFSSY**PMSWVRQAPGKGLEWVS**AIGgSGGSLPYADSVKG**RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR**YWPMDS**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：78)
C01_Rd4_6nM_C20	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVSPIYLA**WYQQKPGQAPRLLIY**DASSRAP**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QQYSAFPLT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO：82)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFSSY**PMSWVRQAPGKGLEWVS**AIGgSGGSLPYADSVKG**RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR**YWPMDS**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：78)
C01_Rd4_6nM_C12	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**WLSQSVSSTYLA**WYQQKPGQAPRLLIY**DASSRAP**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QQYSEWPLT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO：84)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFSSY**PMSWVRQAPGKGLEWVS**AIGgSGGWSYYADSVKG**RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR**YWPMDS**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：83)
C01_Rd4_0.6nM_C16	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVSSTYLA**WYQQKPGQAPRLLIY**DASSRAP**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QQYSSWPLT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO：85)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFSSY**PMSWVRQAPGKGLEWVS**AIGgSGGSLPYADSVKG**RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR**YWPMDS**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：78)
C01_Rd4_0.6nM_C09	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVSSIFLA**WYQQKPGQAPRLLIY**DASSRAP**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QQYSAWPLT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO：86)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFSSY**PMSWVRQAPGKGLEWVS**AIGgSGGSLPYADSVKG**RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR**YWPMDS**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：78)

mAb	輕鏈	重鏈
C01_Rd4_6nM_C09	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**ACSQSVSSTYLA**WYQQKPGQAPRLLIY**DASSRAP**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QQYSAWPLT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO：88)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFSSY**PMSWVRQAPGKGLEWVS**ATVgSGGSIGYADSVKG**RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR**YWPMDS**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：87)
C01_Rd4_0.6nM_C03	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASCDVSSTYLA**WYQQKPGQAPRLLIY**DASSRAP**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QQYMRSPLT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO：89)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFSSY**PMSWVRQAPGKGLEWVS**AIGgSGGSLPYADSVKG**RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR**YWPMDS**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：78)
C01_Rd4_0.6nM_C06	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASEAVPSTYLA**WYQQKPGQAPRLLIY**DASSRAP**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QQYSAFPLT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO：90)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFSSY**PMSWVRQAPGKGLEWVS**AIGgSGGSLPYADSVKG**TISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR**YWPMDS**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：78)
C01_Rd4_6nM_C04	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**CSSQSVSSTYLA**WYQQKPGQAPRLLIY**DASSRAP**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QQYSAFPLT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO：91)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFSSY**PMSWVRQAPGKGLEWVS**AIGgSGGSLPYADSVKG**RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR**YWPMDS**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：78)
COMBO_Rd4_0.6nM_C22	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASVRVSSTYLA**WYQQKPGQAPRLLMY**DASIRAT**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QQYMKWPLT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO：93)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFSSY**AMNWVRQAPGKGLEWVS**AISdSGGSRWYADSVKG**RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTR**YWPMDI**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：92)

mAb	輕鏈	重鏈
COMBO_Rd4_6nM_C21	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVSAAYLA**WYQQKPGQAPRLLMY**DASIRAT**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QQYMCWPLT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO：94)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFSSY**PMSWVRQAPGKGLEWVS**AIGgSGGSLPYADSVKG**RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR**YWPMDS**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：78)
COMBO_Rd4_6nM_C10	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVSSSYWG**WYQQKPGQAPRLLMY**DASIRAT**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QQYQCWPLT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO：96)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFSSY**PMSWVRQAPGKGLEWVS**AIGgSGGSIHYADSVKG**RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR**YWPMDS**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：95)
COMBO_Rd4_0.6nM_C04	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVSSTYLA**WYQQKPGQAPRLLMY**DASIRAT**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QQYQSWPLT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO：98)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFSSY**PMSWVRQAPGKGLEWVS**AHIgSGGSTYYADSVKG**RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR**YWPMDS**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：97)
COMBO_Rd4_6nM_C25	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVSSpYLA**WYQQKPGQAPRLLMY**DASIRAT**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QQYQSWPLT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO：100)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFSSY**PMSWVRQAPGKGLEWVS**AIGgSGGSTYYADSVKG**RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR**YWPMDP**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：99)
COMBO_Rd4_0.6nM_C21	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVSSSYLA**WYQQKPGQAPRLLMY**DASIRAT**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QQYQSWPLT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO：38)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFSSY**PMSWVRQAPGKGLEWVS**AIGgSGGSLPYADSVKG**RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR**YWPMDS**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：78)

mAb	輕鏈	重鏈
COMBO_Rd4_6nM_C11	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVSPIYLA**WYQQKPGQAPRLLMY**DASIRAT**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QQYKAWPLT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO：102)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFSSY**PMSWVRQAPGKGLEWVS**AIGGSGGSLGYADSVKG**RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR**YWPMDS**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：101)
COMBO_Rd4_0.6nM_C20	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVSYLYLA**WYQQKPGQAPRLLMY**DASIRAT**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QQYMEWPLT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO：103)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFSSY**PMSWVRQAPGKGLEWVS**AIGGSGGSLPYADSVKG**RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR**YWPMDS**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：78)
COMBO_Rd4_6nM_C09	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVSAQYLA**WYQQKPGQAPRLLMY**DASIRAT**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QQYQAWPLT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO：105)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFSSY**PMSWVRQAPGKGLEWVS**AIFASGGSTYYADSVKG**RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR**YWPMDS**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：104)
COMBO_Rd4_6nM_C08	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVSSSYLA**WYQQKPGQAPRLLMY**DASIRAT**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QQYQKWPLT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO：107)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFSSY**PMSWVRQAPGKGLEWVS**AIGGSGTWTYYADSVKG**RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR**YWPMDS**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：106)
COMBO_Rd4_0.6nM_C19	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVSAVYLA**WYQQKPGQAPRLLMY**DASIRAT**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QQYRAWPLT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO：108)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFSSY**PMSWVRQAPGKGLEWVS**AIGGSGGSLPYADSVKG**RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR**YWPMDS**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：78)

mAb	輕鏈	重鏈
COMBO_Rd4_0.6nM_C02	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASIAVSSTYLA**WYQQKPGQAPRLLMY**DASIRAT**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QQYMVWPLT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO：109)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFSSY**PMSWVRQAPGKGLEWVS**AIGGSGGSLPYADSVKG**RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR**YWPMDS**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：78)
COMBO_Rd4_0.6nM_C23	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RPRQSVSSSYLA**WYQQKPGQAPRLLMY**DASIRAT**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QQYQDWPLT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO：111)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFSSY**PMSWVRQAPGKGLEWVS**ALFGSGGSTYYADSVKG**RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR**YWPMDS**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：110)
COMBO_Rd4_0.6nM_C29	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVSSSYLA**WYQQKPGQAPRLLMY**DASIRAT**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QQYQSWPLT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO：38)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFSSY**PMSWVRQAPGKGLEWVS**AIGGSGGSLPYADIVKG**RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR**YWPMDI**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：112)
COMBO_Rd4_0.6nM_C09	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVSSTYLA**WYQQKPGQAPRLLMY**DASIRAT**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QQYQEWPLT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO：113)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFSSY**PMSWVRQAPGKGLEWVS**AIGGSGGSLPYADSVKG**RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR**YWPMDI**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：503)
COMBO_Rd4_6nM_C12	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVSASYLA**WYQQKPGQAPRLLMY**DASIRAT**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QQYMSWPLT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO：115)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFSSY**PMSWVRQAPGKGLEWVS**AALGSGGSTYYADSVKG**RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR**YWPMDS**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：114)

mAb	輕鏈	重鏈
COMBO_Rd4_0.6nM_C30	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVSYMYLA**WYQQKPGQAPRLLIY**DASIRAT**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QQYKSWPLT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO：116)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFSSY**PMSWVRQAPGKGLEWVS**AIGGSGGSTYYADSVKG**RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR**YWPMDS**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：76)
COMBO_Rd4_0.6nM_C14	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVSALYLA**WYQQKPGQAPRLLMY**DASIRAT**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QQYYGWPLT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO：117)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFSSY**PMSWVRQAPGKGLEWVS**AIGGSGGSLPYADSVKG**RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR**YWPMDI**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：503)
COMBO_Rd4_6nM_C07	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQPISSSYLA**WYQQKPGQAPRLLMY**DASIRAT**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QQYQGWPLT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO：119)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFSSY**PMSWVRQAPGKGLEWVS**AIGGSGGSLPYADSVKG**RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR**YWPMAD**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：118)
COMBO_Rd4_6nM_C02	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVSSSYLA**WYQQKPGQAPRLLMY**DASIRAT**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QQYEFWPLT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO：121)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFSSY**AMNWVRQAPGKGLEWVS**AISDSGGFVYYADSVKG**RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR**YWPMDS**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：120)
COMBO_Rd4_0.6nM_C05	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVSSTYLA**WYQQKPGQAPRLLMY**DASIRAT**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QQYMSWPLT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO：123)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFSSY**AMNWVRQAPGKGLEWVS**AIGGSGGSTYYADSVKG**RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR**YWPMSL**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：122)

mAb	輕鏈	重鏈
COMBO_Rd4_0.6nM_C17	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**R** **ASQGISSTYLA**WYQQKPGQAPR LLMY**DASIRAT**GIPDRFSGSGSG TDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QQY** **AYWPLT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO：124)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCA AS**GFTFSSY**PMSWVRQAPGKGLE WVS**AIGGSGGSLPYADSVKG**RFT ISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAV YYCAR**YWPMDI**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：503)
COMBO_Rd4_6nM_C22	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**R** **ASQSVSSSYLA**WYQQKPGQAP RLLMY**DASIRAT**GIPDRFSGSGS GTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QQ** **YQGWPLT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO：126)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCA AS**GFTFSSY**AMNWVRQAPGKGLE WVS**ACLDSGGSTYYADSVKG**RFT ISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAV YYCAR**YWPMDS**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：125)
COMBO_Rd4_0.6nM_C11	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**R** **ASQSVSVRYLA**WYQQKPGQAP RLLMY**DASIRAT**GIPDRFSGSGS GTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QQ** **YGSWPIT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO：128)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCA AS**GFTFSSY**PMSWVRQAPGKGLE WVS**AALGSGGSTYYADSVKG**RF TISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCAR**YWPMSL**WGQGTLVTVS S (SEQ ID NO：127)

mAb	輕鏈	重鏈
共有	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC $X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}$WY QQKPGQAPRLLMY$X_{13}ASX_{14}$RAX $_{15}$GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLE PEDFAVYYC$X_{16}X_{17}$Y$X_{18}X_{19}$PPSF TFGQGTKVEIK，其中 X_1 為 R、G、W、A、或 C；X_2 為 A、P、G、L、C、或 S；X_3 為 S、G、或 R；X_4 為 Q、C、E、V、或 I；X_5 為 S、P、G、A、R、或 D；X_6 為 V、G、I、或 L；X_7 為 S、E、D、P、或 G；X_8 為 S、P、F、A、M、E、V、N、D、或 Y；X_9 為 I、T、V、E、S、A、M、Q、Y、H、R、或 F；X_{10} 為 Y 或 F；X_{11} 為 L、W、或 P；X_{12} 為 A、S、或 G、X_{13} 為 G 或 D；X_{14} 為 S 或 I；X_{15} 為 T 或 P；X_{16} 為 Q 或 K；X_{17} 為 H 或 Y；X_{18} 為 G、N、或 P；且 X_{19} 為 S、W、或 Y (SEQ ID NO：315)；或 EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC $X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}$WY QQKPGQAPRLLMY$X_{13}ASX_{14}$RAX $_{15}$GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLE PEDFAVYYCQQY$X_{16}X_{17}X_{18}$PX_{19}F GQGTKVEIK，其中 X_1 為 R、G、W、A、或 C；X_2 為 A、P、G、L、C、或 S；X_3 為 S、G、或 R；X_4 為 Q、C、E、V、或 I；X_5 為 S、L、P、G、A、R、或 D；X_6 為 V、G、或 I；X_7 為 S、E、D、或 P；X_8 為 S、P、F、A、M、E、V、N、D、或 Y；X_9 為 I、T、V、E、S、A、M、Q、Y、H、或 R；X_{10} 為 Y 或 F；X_{11} 為 L、W、或 P；X_{12} 為 A、S、或 G、X_{13} 為 G 或 D；X_{14} 為 S 或 I；X_{15} 為 T 或 P；X_{16} 為 G、Q、E、L、F、A、S、M、R、K、或 Y；X_{17} 為 S、R、T、G、R、V、D、A、H、E、K、C、F、或 Y；X_{18} 為 W、S、或 F；且 X_{19} 為 L 或 I (SEQ ID NO：316)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCA ASGFTFX$_1$SYX$_2$MX$_3$WVRQAPGKG LEWVSAX$_4$X$_5$X$_6$X$_7$GX$_8$X$_9$X$_{10}$X$_{11}$YAD X$_{12}$X$_{13}$KGRFTISRDNSKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCARVSPIX$_{14}$X$_{15}$X$_{16}$ MDYWGQGTLVTVSS，其中 X_1 為 G 或 S，X_2 為 A 或 P；X_3 為 T、N、或 S；X_4 為 I、V、T、H、L、A、或 C；X_5 為 S、D、G、T、I、L、F、M、或 V；X_6 為 G、Y、L、H、D、A、S、或 M；X_7 為 S、Q、T、A、F、或 W；X_8 為 G 或 T；X_9 為 N、S、P、Y、W、或 F；X_{10} 為 S、T、I、L、T、A、R、V、K、G、或 C；X_{11} 為 F、Y、P、W、H、或 G；X_{12} 為 V、R、或 L；X_{13} 為 G 或 T；X_{14} 為 A 或 Y；X_{15} 為 A 或 S；且 X_{16} 為 G、Q、L、P、或 E (SEQ ID NO：313)；或 EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCA ASGFTFX$_1$SYX$_2$MX$_3$WVRQAPGKG LEWVSAX$_4$X$_5$X$_6$X$_7$GX$_8$X$_9$X$_{10}$X$_{11}$YAD X$_{12}$X$_{13}$KGRFTISRDNSKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCARYWPMX$_{14}$X$_{15}$ WGQGTLVTVSS，其中 X_1 為 G 或 S，X_2 為 A 或 P；X_3 為 T、N、或 S；X_4 為 I、V、T、H、L、A、或 C；X_5 為 S、D、G、T、I、L、F、M、或 V；X_6 為 G、Y、L、H、D、A、S、或 M；X_7 為 S、Q、T、A、F、或 W；X_8 為 G 或 T；X_9 為 N、S、P、Y、W、或 F；X_{10} 為 S、T、I、L、T、A、R、V、K、G、或 C；X_{11} 為 F、Y、P、W、H、或 G；X_{12} 為 V、R、或 L；X_{13} 為 G 或 T；X_{14} 為 D、S、T、或 A；且 X_{15} 為 I、S、L、P、或 D (SEQ ID NO：314)

mAb	輕鏈	重鏈
P4G4	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVSSSYLA**WYQQKPGQAPRLLIY**GASSRAY**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QHYGSPPLFT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO：80)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFSSY**AMSWVRQAPGKGLEWVSAI**SASGGS**TYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR**LSWSGAFDN**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：363)
P1A11	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQNVSSSYLA**WYQQKPGQAPRLLIY**GASYRAT**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QHYGSPPSFT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO：364)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFRSY**AMSWVRQAPGKGLEWVSAI**SGSGGS**TFYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAT**VGTSGAFGI**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：365)

表1中，下面畫線的序列為根據Kabat之CDR序列而粗體字為根據Chothia之序列，惟下列重鏈CDR2序列除外，其中Chothia CDR序列為下面畫線者，而Kabat CDR序列為粗體字者：
P5A2_VHVL, A02_Rd4_0.6nM_C06, A02_Rd4_0.6nM_C09
A02_Rd4_6nM_C16, A02_Rd4_6nM_C03, A02_Rd4_6nM_C01,
A02_Rd4_6nM_C26
A02_Rd4_6nM_C25, A02_Rd4_6nM_C22, A02_Rd4_6nM_C19,
A02_Rd4_0.6nM_C03
A02_Rd4_6nM_C07, A02_Rd4_6nM_C23, A02_Rd4_0.6nM_C18,
A02_Rd4_6nM_C10
A02_Rd4_6nM_C05, A02_Rd4_0.6nM_C10, A02_Rd4_6nM_C04,
A02_Rd4_0.6nM_C26
A02_Rd4_0.6nM_C13, A02_Rd4_0.6nM_C01, A02_Rd4_6nM_C08,
P5C1_VHVL, C01_Rd4_6nM_C24, C01_Rd4_6nM_C26,
C01_Rd4_6nM_C10, C01_Rd4_0.6nM_C27
C01_Rd4_6nM_C20, C01_Rd4_6nM_C12, C01_Rd4_0.6nM_C16,
C01_Rd4_0.6nM_C09
C01_Rd4_6nM_C09, C01_Rd4_0.6nM_C03, C01_Rd4_0.6nM_C06,
C01_Rd4_6nM_C04
COMBO_Rd4_0.6nM_C22, COMBO_Rd4_6nM_C21,
COMBO_Rd4_6nM_C10, COMBO_Rd4_0.6nM_C04,
COMBO_Rd4_6nM_C25, COMBO_Rd4_0.6nM_C21,
COMBO_Rd4_6nM_C11, COMBO_Rd4_0.6nM_C20,
COMBO_Rd4_6nM_C09, COMBO_Rd4_6nM_C08,
COMBO_Rd4_0.6nM_C19, COMBO_Rd4_0.6nM_C02,
COMBO_Rd4_0.6nM_C23, COMBO_Rd4_0.6nM_C29,

COMBO_Rd4_0.6nM_C09, COMBO_Rd4_6nM_C12, COMBO_Rd4_0.6nM_C30, COMBO_Rd4_0.6nM_C14, COMBO_Rd4_6nM_C07, COMBO_Rd4_6nM_C02, COMBO_Rd4_0.6nM_C05, COMBO_Rd4_0.6nM_C17, COMBO_Rd4_6nM_C22, 和 COMBO_Rd4_0.6nM_C11。

本發明亦提供針對 BCMA 之抗體的 CDR 部分(包括 Chothia、Kabat CDR、及 CDR 接觸區)。CDR 區的測定為熟諳此術者詳知。應理解的是，一些實施態樣中，CDR 可為 Kabat 及 Chothia CDR 之組合(亦稱為"組合 CR"或"延伸 CDR")。一些實施態樣中，CDR 為 Kabat CDR。其他實施態樣中，CDR 為 Chothia CDR。換言之，在不只一個 CDR 之實施態樣中，CDR 可為 Kabat、Chothia、組合 CDR 之任一者、或其組合。表 2 提供本文所提供之 CDR 序列的實例。

表 2

重鏈			
mAb	**CDRH1**	**CDRH2**	**CDRH3**
P6E01 用於下列 mAbs：P6E01/P6E01；L1.LGF/L3.KW/P6EO1；L1.LGF/L3.NY/P6E01；L1.GDF/L3.NY/P6E01；L3.KW/P6E01；L3.PY/P6E01；L3.NY/P6E01；L3.PY/L1.PS/P6E01；L3.PY/L1.AH/P6E01；L3.PY/L1.FF/P6E01；L3.PY/L1.PH/P6E01；L3.PY/L3.KY/P6E01；L3.PY/L3.KF/P6E01；及 L3.PY/P6E01.	SYAMT (SEQ ID NO：129) (Kabat)；GFTFGSY (SEQ ID NO：130) (Chothia)；GFTFGSYAMT (SEQ ID NO：131) (延伸)	AISGSGGNTFYADSVKG (SEQ ID NO：132) (Kabat) SGSGGN (SEQ ID NO:133) (Chothia)	VSPIASGMDY (SEQ ID NO：134)

H3.AQ 用於下列 mAbs：P6E01/H3.AQ；L1.LGF/L3.KW/H3.AQ；L1.LGF/L3.PY/H3.AQ；L1.LGF/L3.NY/H3.AQ；L1.GDF/L3.KW/H3.AQ；L1.GDF/L3.PY/H3.AQ；L1.GDF/L3.NY/H3.AQ；L3.PY/H3.AQ；L3.PY/L1.PS/H3.AQ；L3.PY/L1.AH/H3.AQ；L3.PY/L1.FF/H3.AQ；L3.PY/L1.PH/H3.AQ；及 L3.PY/L3.KF/H3.AQ.	SYAMT (SEQ ID NO：129) (Kabat)；GFTFGSY (SEQ ID NO：130) (Chothia)；GFTFGSYAMT (SEQ ID NO：131) (延伸)	AISGSGGNTFYADSVKG (SEQ ID NO：132) (Kabat) SGSGGN (SEQ ID NO:133) (Chothia)	VSPIAAQMDY (SEQ ID NO：135)
H3.AL 用於下列 mAbs：L1.LGF/L3.KW/H3.AL；L1.LGF/L3.NY/H3.AL；及 L1.GDF/L3.NY/H3.AL.	SYAMT (SEQ ID NO：129) (Kabat)；GFTFGSY (SEQ ID NO：130) (Chothia)；GFTFGSYAMT (SEQ ID NO：131) (延伸)	AISGSGGNTFYADSVKG (SEQ ID NO：132) (Kabat) SGSGGN (SEQ ID NO:133) (Chothia)	VSPIAALMDY (SEQ ID NO：136)
H3.AP 用於下列 mAbs：L1.LGF/L3.KW/H3.AP；L1.LGF/L3.PY/H3.AP；L1.LGF/L3NY/H3.AP；L1.GDF/L3.KW/H3.AP；及 L1.GDF/L3NY/H3.AP.	SYAMT (SEQ ID NO：129) (Kabat)；GFTFGSY (SEQ ID NO：130) (Chothia)；GFTFGSYAMT (SEQ ID NO：131) (延伸)	AISGSGGNTFYADSVKG (SEQ ID NO：132) (Kabat) SGSGGN (SEQ ID NO:133) (Chothia)	VSPIAAPMDY (SEQ ID NO：137)

H2.QR 用於下列 mAbs：L3.PY/H2.QR；L3.PY/L1.PS/H2.QR；L3.PY/L1.AH/H2.QR；L3.PY/L1.FF/H2.QR；L3.PY/L1.PH/H2.QR；及 L3.PY/L3.KY/H2.QR.	SYAMT (SEQ ID NO：129) (Kabat)；GFTFGSY (SEQ ID NO：130) (Chothia)；GFTFGSYAMT (SEQ ID NO：131) (延伸)	AISGSGGNTFYADQRKG (SEQ ID NO：138) (Kabat) SGSGGN (SEQ ID NO:133) (Chothia)	VSPIASGMDY (SEQ ID NO：134)
H2.DY 用於下列 mAbs：L3.PY/H2.DY；L3.PY/L1.PS/H2.DY；L3.PY/L1.AH/H2.DY；L3.PY/L1.FF/H2.DY；L3.PY/L3.KY/H2.DY；及 L3.PY/L3.KF/H2.DY.	SYAMT (SEQ ID NO：129) (Kabat)；GFTFGSY (SEQ ID NO：130) (Chothia)；GFTFGSYAMT (SEQ ID NO：131) (延伸)	AIDYSGGNTFYADSVKG (SEQ ID NO：139) (Kabat) DYSSGN (SEQ ID NO:140) (Chothia)	VSPIASGMDY (SEQ ID NO：134)
H2.YQ 用於下列 mAbs：L3.PY/H2.YQ；L3.PY/L1.PS/H2.YQ；L3.PY/L1.AH/H2.YQ；L3.PY/L1.FF/H2.YQ；L3.PY/L3.KY/H2.YQ；及 L3.PY/L3.KF/H2.YQ.	SYAMT (SEQ ID NO：129) (Kabat)；GFTFGSY (SEQ ID NO：130) (Chothia)；GFTFGSYAMT (SEQ ID NO：131) (延伸)	AISYQGGNTFYADSVKG (SEQ ID NO：141) (Kabat) SYQGGN (SEQ ID NO:142) (Chothia)	VSPIASGMDY (SEQ ID NO：134)

H2.LT 用於下列 mAbs：L3.PY/H2.LT；L3.PY/L1.PS/H2.LT；L3.PY/L1.AH/H2.LT；L3.PY/L1.FF/H2.LT；L3.PY/L3.KY/H2.LT；及 L3.PY/L3.KF/H2.LT.	SYAMT (SEQ ID NO：129) (Kabat)；GFTFGSY (SEQ ID NO：130) (Chothia)；GFTFGSYAMT (SEQ ID NO：131) (延伸)	AISLTGGNTFYADSVKG (SEQ ID NO：143) (Kabat) SLTGGN (SEQ ID NO:144) (Chothia)	VSPIASGMDY (SEQ ID NO：134)
H2.HA 用於下列 mAbs：L3.PY/H2.HA；L3.PY/L1.AH/H2.HA；L3.PY/L1.FF/H2.HA；L3.PY/L1.PH/H2.HA；及 L3.PY/L3.KY/H2.HA.	SYAMT (SEQ ID NO：129) (Kabat)；GFTFGSY (SEQ ID NO：130) (Chothia)；GFTFGSYAMT (SEQ ID NO：131) (延伸)	AISHAGGNTFYADSVKG (SEQ ID NO：145) (Kabat) SHAGGN (SEQ ID NO:146) (Chothia)	VSPIASGMDY (SEQ ID NO：134)
H2.QL 用於下列 mAbs：L3.PY/H2.QL；L3.PY/L1.PS/H2.QL；L3.PY/L1.AH/H2.QL；L3.PY/L1.FF/H2.QL；L3.PY/L3.KY/H2.QL；及 L3.PY/L3.KF/H2.QL.	SYAMT (SEQ ID NO：129) (Kabat)；GFTFGSY (SEQ ID NO：130) (Chothia)；GFTFGSYAMT (SEQ ID NO：131) (延伸)	AISGSGGNTFYADQLKG (SEQ ID NO：147) (Kabat) SGSGGN (SEQ ID NO:133) (Chothia)	VSPIASGMDY (SEQ ID NO：134)

H3.YA 用於下列 mAbs：L3.PY/H3.YA；L3.PY/L1.PS/H3.YA；L3.PY/L1.AH/H3.YA；L3.PY/L1.FF/H3.YA；L3.PY/L3.KY/H3.YA；及 L3.PY/L3.KF/H3.YA.	SYAMT (SEQ ID NO：129) (Kabat)；GFTFGSY (SEQ ID NO：130) (Chothia)；GFTFGSYAMT (SEQ ID NO：131) (延伸)	AISGSGGNTFYADSVKG (SEQ ID NO：132) (Kabat) SGSGGN (SEQ ID NO:133) (Chothia)	VSPIYAGMDY (SEQ ID NO：148)
H3.AE 用於下列 mAbs：L3.PY/H3.AE；L3.PY/L1.AH/H3.AE；L3.PY/L1.FF/H3.AE；L3.PY/L1.PH/H3.AE；及 L3.PY/L3.KF/H3.AE.	SYAMT (SEQ ID NO：129) (Kabat)；GFTFGSY (SEQ ID NO：130) (Chothia)；GFTFGSYAMT (SEQ ID NO：131) (延伸)	AISGSGGNTFYADSVKG (SEQ ID NO：132) (Kabat) SGSGGN (SEQ ID NO:133) (Chothia)	VSPIAAEMDY (SEQ ID NO：149)
H3.TAQ 用於下列 mAbs：L3.PY/H3.TAQ；L3.PY/L1.PS/H3.TAQ；L3.PY/L1.AH/H3.TAQ；L3.PY/L1.FF/H3.TAQ；L3.PY/L1.PH/H3.TAQ；及 L3.PY/L3.KF/H3.TAQ.	SYAMT (SEQ ID NO：129) (Kabat)；GFTFGSY (SEQ ID NO：130) (Chothia)；GFTFGSYAMT (SEQ ID NO：131) (延伸)	AISGSGGNTFYADSVKG (SEQ ID NO：132) (Kabat) SGSGGN (SEQ ID NO:133) (Chothia)	VSPIAAQMDY (SEQ ID NO：135)
P5A2_VHVL 及 A02_Rd4_6nM_C03	SYAMN (SEQ ID NO：150) (Kabat)；GFTFSSY (SEQ ID NO：151) (Chothia)；GFTFSSYAMN (SEQ ID NO：152) (延伸)	AISDSGGSTYYADSVKG (SEQ ID NO：153) (Kabat) SDSGGS (SEQ ID NO：154) (Chothia)	YWPMDI (SEQ ID NO：155)

COMBO_Rd4_0.6nM_C17；COMBO_Rd4_0.6nM_C14；及COMBO_Rd4_0.6nM_C09	SYPMS (SEQ ID NO：156) (Kabat)；GFTFSSY (SEQ ID NO：151) (Chothia)；GFTFSSYPMS (SEQ ID NO：157) (延伸)	AIGGSGGSLPYADSVKG (SEQ ID NO：504) (Kabat) GGSGGS (SEQ ID NO：159) (Chothia)	YWPMDI (SEQ ID NO：155)
COMBO_Rd4_0.6nM_C29	SYPMS (SEQ ID NO: 156) (Kabat); GFTFSSY (SEQ ID NO: 151) (Chothia); GFTFSSYPMS (SEQ ID NO: 157) (延伸)	AIGGSGGSLPYADIVKG (SEQ ID NO:158) (Kabat) GGSGGS (SEQ ID NO: 159) (Chothia)	YWPMDI (SEQ ID NO: 155)
C01_Rd4_6nM_C04；C01_Rd4_0.6nM_C03；C01_Rd4_0.6nM_C06；COMBO_Rd4_0.6nM_C02；COMBO_Rd4_6nM_C21；C01_Rd4_6nM_C26；COMBO_Rd4_0.6nM_C19；C01_Rd4_6nM_C24；C01_Rd4_6nM_C20；C01_Rd4_0.6nM_C09；COMBO_Rd4_0.6nM_C21；C01_Rd4_0.6nM_C04_C27；C01_Rd4_0.6nM_C16；C01_Rd4_6nM_C10；COMBO_Rd4_0.6nM_C20	SYPMS (SEQ ID NO：156) (Kabat)；GFTFSSY (SEQ ID NO：151) (Chothia)；GFTFSSYPMS (SEQ ID NO：157) (延伸)	AIGGSGGSLPYADSVKG (SEQ ID NO：504) (Kabat) GGSGGS (SEQ ID NO：159) (Chothia)	YWPMDS (SEQ ID NO：161)

P5C1_VHVL及COMBO_Rd4_0.6nM_C30	SYPMS (SEQ ID NO：156) (Kabat)；GFTFSSY (SEQ ID NO：151) (Chothia)；GFTFSSYPMS (SEQ ID NO：157) (延伸)	AIGGSGGSTYYADSVKG (SEQ ID NO：162) (Kabat) GGSGGS (SEQ ID NO：159) (Chothia)	YWPMDS (SEQ ID NO：161)
A02_Rd4_0.6nM_C06	SYAMN (SEQ ID NO：150) (Kabat)；GFTFSSY (SEQ ID NO：151) (Chothia)；GFTFSSYAMN (SEQ ID NO：152) (延伸)	AISDSGGSAWYADSVKG (SEQ ID NO：163) (Kabat) SDSGGS (SEQ ID NO：154) (Chothia)	YWPMSL (SEQ ID NO：164)
A02_Rd4_0.6nM_C09	SYAMN (SEQ ID NO：150) (Kabat)；GFTFSSY (SEQ ID NO：151) (Chothia)；GFTFSSYAMN (SEQ ID NO：152) (延伸)	AISDSGGSAWYADSVKG (SEQ ID NO：163) (Kabat) SDSGGS (SEQ ID NO：154) (Chothia)	YWPMSL (SEQ ID NO：164)
A02_Rd4_0.6nM_C16	SYAMN (SEQ ID NO：150) (Kabat)；GFTFSSY (SEQ ID NO：151) (Chothia)；GFTFSSYAMN (SEQ ID NO：152) (延伸)	AISDFGGSTYYADSVKG (SEQ ID NO：165) (Kabat) SDFGGS (SEQ ID NO：166) (Chothia)	YWPMDI (SEQ ID NO：155)
A02_Rd4_6nM_C01	SYAMN (SEQ ID NO：150) (Kabat)；GFTFSSY (SEQ ID NO：151) (Chothia)；GFTFSSYAMN (SEQ ID NO：152) (延伸)	AITASGGSTYYADSVKG (SEQ ID NO：167) (Kabat) TASGGS (SEQ ID NO：168) (Chothia)	YWPMSL (SEQ ID NO：164)

A02_Rd4_6nM_C26	SYAMN (SEQ ID NO：150) (Kabat)；GFTFSSY (SEQ ID NO：151) (Chothia)；GFTFSSYAMN (SEQ ID NO：152) (延伸)	AISDSGGSTYYADSVKG (SEQ ID NO：153) (Kabat) SDSGGS (SEQ ID NO：154) (Chothia)	YWPMSL (SEQ ID NO：164)
A02_Rd4_6nM_C25	SYAMN (SEQ ID NO：150) (Kabat)；GFTFSSY (SEQ ID NO：151) (Chothia)；GFTFSSYAMN (SEQ ID NO：152) (延伸)	AISDSGGSRWYADSVKG (SEQ ID NO：169) (Kabat) SDSGGS (SEQ ID NO：154) (Chothia)	YWPMTP (SEQ ID NO：170)
A02_Rd4_6nM_C22	SYAMN (SEQ ID NO：150) (Kabat)；GFTFSSY (SEQ ID NO：151) (Chothia)；GFTFSSYAMN (SEQ ID NO：152) (延伸)	AVLDSGGSTYYADSVKG (SEQ ID NO：171) (Kabat) LDSGGS (SEQ ID NO：172) (Chothia)	YWPMTP (SEQ ID NO：170)
A02_Rd4_6nM_C19	SYAMN (SEQ ID NO：150) (Kabat)；GFTFSSY (SEQ ID NO：151) (Chothia)；GFTFSSYAMN (SEQ ID NO：152) (延伸)	AISDSGGSRWYADSVKG (SEQ ID NO：169) (Kabat) SDSGGS (SEQ ID NO：154) (Chothia)	YWPMSD (SEQ ID NO：173)
A02_Rd4_0.6nM_C03	SYAMN (SEQ ID NO：150) (Kabat)；GFTFSSY (SEQ ID NO：151) (Chothia)；GFTFSSYAMN (SEQ ID NO：152) (延伸)	AISDSGGSKWYADSVKG (SEQ ID NO：174) (Kabat) SDSGGS (SEQ ID NO：154) (Chothia)	YWPMSL (SEQ ID NO：164)

A02_Rd4_6nM_C07	SYAMN (SEQ ID NO：150) (Kabat)；GFTFSSY (SEQ ID NO：151) (Chothia)；GFTFSSYAMN (SEQ ID NO：152) (延伸)	AIGGSGGSLPYADSVKG(SEQ ID NO：504) (Kabat) GGSGGS (SEQ ID NO：159) (Chothia)	YWPMDS (SEQ ID NO：161)
A02_Rd4_6nM_C23	SYAMN (SEQ ID NO：150) (Kabat)；GFTFSSY (SEQ ID NO：151) (Chothia)；GFTFSSYAMN (SEQ ID NO：152) (延伸)	AISDSGGSGWYADSVKG (SEQ ID NO：175) (Kabat) SDSGGS (SEQ ID NO：154) (Chothia)	YWPMSL (SEQ ID NO：164)
A02_Rd4_0.6nM_C18	SYAMN (SEQ ID NO：150) (Kabat)；GFTFSSY (SEQ ID NO：151) (Chothia)；GFTFSSYAMN (SEQ ID NO：152) (延伸)	AVLDSGGSTYYADSVKG (SEQ ID NO：171) (Kabat) LDSGGS (SEQ ID NO：172) (Chothia)	YWPMSL (SEQ ID NO：164)
A02_Rd4_6nM_C10	SYAMN (SEQ ID NO：150) (Kabat)；GFTFSSY (SEQ ID NO：151) (Chothia)；GFTFSSYAMN (SEQ ID NO：152) (延伸)	AISDSGGSCWYADSVKG (SEQ ID NO：176) (Kabat) SDSGGS (SEQ ID NO：154) (Chothia)	YWPMTP (SEQ ID NO：170)
A02_Rd4_6nM_C05	SYAMN (SEQ ID NO：150) (Kabat)；GFTFSSY (SEQ ID NO：151) (Chothia)；GFTFSSYAMN (SEQ ID NO：152) (延伸)	AIFASGGSTYYADSVKG (SEQ ID NO：177) (Kabat) FASGGS (SEQ ID NO：178) (Chothia)	YWPMTP (SEQ ID NO：170)

A02_Rd4_0.6nM_C10	SYAMN (SEQ ID NO：150) (Kabat)；GFTFSSY (SEQ ID NO：151) (Chothia)；GFTFSSYAMN (SEQ ID NO：152) (延伸)	AISGWGGSLPYADSVKG (SEQ ID NO：304) (Kabat) SGWGGS (SEQ ID NO：179) (Chothia)	YWPMDS (SEQ ID NO：161)
A02_Rd4_6nM_C04	SYAMN (SEQ ID NO：150) (Kabat)；GFTFSSY (SEQ ID NO：151) (Chothia)；GFTFSSYAMN (SEQ ID NO：152) (延伸)	AIMSSGGPLYYADSVKG (SEQ ID NO：180) (Kabat) MSSGGP (SEQ ID NO：181) (Chothia)	YWPMAL (SEQ ID NO：182)
A02_Rd4_0.6nM_C26	SYAMN (SEQ ID NO：150) (Kabat)；GFTFSSY (SEQ ID NO：151) (Chothia)；GFTFSSYAMN (SEQ ID NO：152) (延伸)	AILMSGGSTYYADSVKG (SEQ ID NO：183) (Kabat) LMSGGS (SEQ ID NO：184) (Chothia)	YWPMSL (SEQ ID NO：164)
A02_Rd4_0.6nM_C13	SYAMN (SEQ ID NO：150) (Kabat)；GFTFSSY (SEQ ID NO：151) (Chothia)；GFTFSSYAMN (SEQ ID NO：152) (延伸)	AISDSGGYRYYADSVKG (SEQ ID NO：185) (Kabat) SDSGGY (SEQ ID NO：186) (Chothia)	YWPMSL (SEQ ID NO：164)
A02_Rd4_0.6nM_C01	SYAMN (SEQ ID NO：150) (Kabat)；GFTFSSY (SEQ ID NO：151) (Chothia)；GFTFSSYAMN (SEQ ID NO：152) (延伸)	AILSSGGSTYYADSVKG (SEQ ID NO：187) (Kabat) LSSGGS (SEQ ID NO：188) (Chothia)	YWPMDI (SEQ ID NO：155)
A02_Rd4_6nM_C08	SYAMN (SEQ ID NO：150) (Kabat)；GFTFSSY (SEQ ID NO：151) (Chothia)；GFTFSSYAMN (SEQ ID NO：152) (延伸)	AILDSGGSTYYADSVKG (SEQ ID NO：160) (Kabat) LDSGGS (SEQ ID NO：172) (Chothia)	YWPMSP (SEQ ID NO：189)

C01_Rd4_6nM_C12	SYPMS (SEQ ID NO：156) (Kabat)；GFTFSSY (SEQ ID NO：151) (Chothia)；GFTFSSYPMS (SEQ ID NO：157) (延伸)	AIGGSGGWSYYADSVKG (SEQ ID NO：190) (Kabat) GGSGGW (SEQ ID NO：191) (Chothia)	YWPMDS (SEQ ID NO：161)
C01_Rd4_6nM_C09	SYPMS (SEQ ID NO：156) (Kabat)；GFTFSSY (SEQ ID NO：151) (Chothia)；GFTFSSYPMS (SEQ ID NO：157) (延伸)	ATVGSGGSIGYADSVKG (SEQ ID NO：192) (Kabat) VGSGGS (SEQ ID NO：193) (Chothia)	YWPMDS (SEQ ID NO：161)
COMBO_Rd4_0.6nM_C22	SYAMN (SEQ ID NO：150) (Kabat)；GFTFSSY (SEQ ID NO：151) (Chothia)；GFTFSSYAMN (SEQ ID NO：152) (延伸)	AISDSGGSRWYADSVKG (SEQ ID NO：169) (Kabat) SDSGGS (SEQ ID NO：154) (Chothia)	YWPMDI (SEQ ID NO：155)
COMBO_Rd4_0.6nM_C10	SYPMS (SEQ ID NO：156) (Kabat)；GFTFSSY (SEQ ID NO：151) (Chothia)；GFTFSSYPMS (SEQ ID NO：157) (延伸)	AIGGSGGSIHYADSVKG (SEQ ID NO：194) (Kabat) GGSGGS (SEQ ID NO：159) (Chothia)	YWPMDS (SEQ ID NO：161)
COMBO_Rd4_0.6nM_C04	SYPMS (SEQ ID NO：156) (Kabat)；GFTFSSY (SEQ ID NO：151) (Chothia)；GFTFSSYPMS (SEQ ID NO：157) (延伸)	AHIGSGGSTYYADSVKG (SEQ ID NO：195) (Kabat) IGSGGS (SEQ ID NO：196) (Chothia)	YWPMDS (SEQ ID NO：161)

COMBO_Rd4_0.6nM_C25	SYPMS (SEQ ID NO：156) (Kabat)；GFTFSSY (SEQ ID NO：151) (Chothia)；GFTFSSYPMS (SEQ ID NO：157) (延伸)	AIGGSGGSTYYADSVKG (SEQ ID NO：162) (Kabat) GGSGGS (SEQ ID NO：159) (Chothia)	YWPMDP (SEQ ID NO：197)
COMBO_Rd4_6nM_C21	SYPMS (SEQ ID NO：156) (Kabat)；GFTFSSY (SEQ ID NO：151) (Chothia)；GFTFSSYPMS (SEQ ID NO：157) (延伸)	AIGGSGGSLPYADSVKG (SEQ ID NO：504) (Kabat) GGSGGS (SEQ ID NO：159) (Chothia)	YWPMDS (SEQ ID NO：161)
COMBO_Rd4_6nM_C11	SYPMS (SEQ ID NO：156) (Kabat)；GFTFSSY (SEQ ID NO：151) (Chothia)；GFTFSSYPMS (SEQ ID NO：157) (延伸)	AIGGSGGSLGYADSVKG (SEQ ID NO：198) (Kabat) GGSGGS (SEQ ID NO：159) (Chothia)	YWPMDS (SEQ ID NO：161)
COMBO_Rd4_6nM_C09	SYPMS (SEQ ID NO：156) (Kabat)；GFTFSSY (SEQ ID NO：151) (Chothia)；GFTFSSYPMS (SEQ ID NO：157) (延伸)	AIFASGGSTYYADSVKG (SEQ ID NO：177) (Kabat) FASGGS (SEQ ID NO：178) (Chothia)	YWPMDS (SEQ ID NO：161)
COMBO_Rd4_6nM_C08	SYPMS (SEQ ID NO：156) (Kabat)；GFTFSSY (SEQ ID NO：151) (Chothia)；GFTFSSYPMS (SEQ ID NO：157) (延伸)	AIGGSGTWTYYADSVKG (SEQ ID NO：199) (Kabat) GGSGTW (SEQ ID NO：200) (Chothia)	YWPMDS (SEQ ID NO：161)

COMBO_Rd4_0.6nM_C23	SYPMS (SEQ ID NO：156) (Kabat)；GFTFSSY (SEQ ID NO：151) (Chothia)；GFTFSSYPMS (SEQ ID NO：157) (延伸)	ALFGSGGSTYYADSVKG (SEQ ID NO：201) (Kabat) FGSGGS (SEQ ID NO：202) (Chothia)	YWPMDS (SEQ ID NO：161)
COMBO_Rd4_0.6nM_C12	SYPMS (SEQ ID NO：156) (Kabat)；GFTFSSY (SEQ ID NO：151) (Chothia)；GFTFSSYPMS (SEQ ID NO：157) (延伸)	AALGSGGSTYYADSVKG (SEQ ID NO：203) (Kabat) LGSGGS (SEQ ID NO：204) (Chothia)	YWPMDS (SEQ ID NO：161)
COMBO_Rd4_6nM_C07	SYPMS (SEQ ID NO：156) (Kabat)；GFTFSSY (SEQ ID NO：151) (Chothia)；GFTFSSYPMS (SEQ ID NO：157) (延伸)	AIGGSGGSLPYADSVKG (SEQ ID NO：504) (Kabat) GGSGGS (SEQ ID NO：159) (Chothia)	YWPMAD (SEQ ID NO：205)
COMBO_Rd4_6nM_C02	SYAMN (SEQ ID NO：150) (Kabat)；GFTFSSY (SEQ ID NO：151) (Chothia)；GFTFSSYAMN (SEQ ID NO：152) (延伸)	AISDSGGFVYYADSVKG (SEQ ID NO：206) (Kabat) SDSGGF (SEQ ID NO：207) (Chothia)	YWPMDS (SEQ ID NO：161)
COMBO_Rd4_6nM_C05	SYAMN (SEQ ID NO：150) (Kabat)；GFTFSSY (SEQ ID NO：151) (Chothia)；GFTFSSYAMN (SEQ ID NO：152) (延伸)	AIGGSGGSTYYADSVKG (SEQ ID NO：162) (Kabat) GGSGGS (SEQ ID NO：159) (Chothia)	YWPMSL (SEQ ID NO：164)
COMBO_Rd4_6nM_C22	SYAMN (SEQ ID NO：150) (Kabat)；GFTFSSY (SEQ ID NO：151) (Chothia)；GFTFSSYAMN (SEQ ID NO：152) (延伸)	ACLDSGGSTYYADSVKG (SEQ ID NO：208) (Kabat) LDSGGS (SEQ ID NO：172) (Chothia)	YWPMDS (SEQ ID NO：161)

COMBO_Rd4_6nM_C11	SYPMS (SEQ ID NO：156) (Kabat)；GFTFSSY (SEQ ID NO：151) (Chothia)；GFTFSSYPMS (SEQ ID NO：157) (延伸)	AALGSGGSTYYADSVKG (SEQ ID NO：203) (Kabat) LGSGGS (SEQ ID NO：204) (Chothia)	YWPMSL (SEQ ID NO：164)
重鏈 共有	SYX_1MX_2，其中 X_1 為 A 或 P；且 X_2 為 T、N、或 S (Kabat) (SEQ ID NO：301) $GFTFX_1SY$，其中 X_1 為 G 或 S (Chothia) (SEQ ID NO：302) $GFTFX_1SYX_2MX_3$，其中 X_1 為 G 或 S，X_2 為 A 或 P；且 X_3 為 T、N、或 S (SEQ ID NO：303) (延伸)	$AX_1X_2X_3X_4GX_5X_6X_7X_8YADX_9X_{10}KG$，其中 X_1 為 I、V、T、H、L、A、或 C；X_2 為 S、D、G、T、I、L、F、M、或 V；X_3 為 G、Y、L、H、D、A、S、或 M；X_4 為 S、Q、T、A、F、或 W；X_5 為 G 或 T；X_6 為 N、S、P、Y、W、或 F；X_7 為 S、T、I、L、A、R、V、K、G、或 C；X_8 為 F、Y、P、W、H、或 G；X_9 為 V、R、或 L；且 X_{10} 為 G 或 T (Kabat) (SEQ ID NO：305) $X_1X_2X_3X_4X_5X_6$，其中 X_1 為 S、V、I、D、G、T、L、F、或 M；X_2 為 G、Y、L、H、D、A、S、或 M；X_3 為 S、G、F、或 W；X_4 為 G 或 S；X_5 為 G 或 T；且 X_6 為 N、S、P、Y、或 W (Chothia) (SEQ ID NO：306)	$VSPIX_1X_2X_3MDY$，其中 X_1 為 A 或 Y；X_2 為 A 或 S；且 X_3 為 G、Q、L、P、或 E (SEQ ID NO：307) $YWPMX_1X_2$，其中 X_1 為 D、S、T、或 A；且 X_2 為 I、S、L、P、或 D (SEQ ID NO：308)
P4G4	SYAMS (SEQ ID NO：366) (Kabat)；GFTFSSY (SEQ ID NO：151) (Chothia)；GFTFSSYAMS (SEQ ID NO：367) (延伸)	SASGGS (SEQ ID NO：368) (Chothia) AISASGGSTYYADSVKG (SEQ ID NO：369) (Kabat)	LSWSGAFDN (SEQ ID NO：370)
P1A11	SYAMS (SEQ ID NO：366) (Kabat)；GFTFRSY (SEQ ID NO：371) GFTFRSYAMS (SEQ ID NO：372)	SGSGGS (SEQ ID NO：359) (Chothia) AISGSGGSTFYADSVKG (SEQ ID NO：360) (Kabat)	VGTSGAFGI (SEQ ID NO：361)

輕鏈			
mAb	**CDRL1**	**CDRL2**	**CDRL3**
P6E01 用於下列mAbs：P6E01/P6E01；及P6E01/H3.AQ.	RASQSVSSSYLA (SEQ ID NO：209)	GASSRAT (SEQ ID NO：210)	QHYGSPPSFT (SEQ ID NO：211)
L1.LGF/L3.KW 用於下列mAbs：L1.LGF/L3.KW/P6E01；L1.LGF/L3.KW/H3.AL；L1.LGF/L3.KW/H3.AP；及L1.LGF/L3.KW/H3.AQ	RASQSLGSFYLA (SEQ ID NO：212)	GASSRAT (SEQ ID NO：210)	KHYGWPPSFT (SEQ ID NO：213)
L1.LGF/L3.NY 用於下列mAbs：L1.LGF/L3.NY/P6E01；L1.LGF/L3.NY/H3.AL；L1.LGF/L3.NY/H3.AP；及L1.LGF/L3.NY/H3AQ	RASQSLGSFYLA (SEQ ID NO：212)	GASSRAT (SEQ ID NO：210)	QHYNYPPSFT (SEQ ID NO：214)
L1.GDF/L3.NY 用於下列mAbs：L1.GDF/L3.NY/P6E01；L1.GDF/L3.NY/H3.AL；L1.GDF/L3.NY/H3.AP；及L1.GDF/L3.NY/H3.AQ	RASQSVGDFYLA (SEQ ID NO：215)	GASSRAT (SEQ ID NO：210)	QHYNYPPSFT (SEQ ID NO：214)
L1.LGF/L3.PY 用於下列mAbs：L1.LGF/L3.PY/H3.AP；及L1.LGF/L3.PY/H3.AQ	RASQSLGSFYLA (SEQ ID NO：212)	GASSRAT (SEQ ID NO：210)	QHYPYPPSFT (SEQ ID NO：216)

L1.GDF /L3.KW 用於下列 mAbs：L1.GDF /L3.KW/H3.AL；L1.GDF /L3.KW/H3.AP；及 L1.GDF /L3.KW/H3.AQ	RASQSVGDFYLA (SEQ ID NO：215)	GASSRAT (SEQ ID NO：210)	KHYGWPPSFT (SEQ ID NO：213)
L1.GDF /L3.PY/H3.AQ	RASQSVGDFYLA (SEQ ID NO：215)	GASSRAT (SEQ ID NO：210)	QHYPYPPSFT (SEQ ID NO：216)
L3.KW/P6E01	RASQSVSSSYLA (SEQ ID NO：209)	GASSRAT (SEQ ID NO：210)	KHYGWPPSFT (SEQ ID NO：213)
L3.PY 用於下列 mAbs：L3.PY/P6E01；L3.PY/H2.QR；L3.PY/H2.DY；L3.PY/H2.YQ；L3.PY/H2.LT；L3.PY/H2.HA；L3.PY/H2.QL；L3.PY/H3.YA；L3.PY/H3.AE；L3.PY/H3.AQ；L3.PY/H3.TAQ	RASQSVSSSYLA (SEQ ID NO：209)	GASSRAT (SEQ ID NO：210)	QHYPYPPSFT (SEQ ID NO：216)
L3.NY/P6E01	RASQSVSSSYLA (SEQ ID NO：209)	GASSRAT (SEQ ID NO：210)	QHYNYPPSFT (SEQ ID NO：214)

L3.PY/L1.PS 用於下列 mAbs：L3.PY/L1.PS /P6E01；L3.PY/L1.PS /H2.QR；L3.PY/L1.PS /H2.DY；L3.PY/L1.PS /H2.YQ；L3.PY/L1.PS /H2.LT；L3.PY/L1.PS /H2.HA；L3.PY/L1.PS /H2.QL；L3.PY/L1.PS /H3.YA；L3.PY/L1.PS /H3.AE；L3.PY/L1.PS /H3.AQ；L3.PY/L1.PS /H3.TAQ	RASQSVSSSYPS (SEQ ID NO：217)	GASSRAT (SEQ ID NO：210)	QHYPYPPSFT (SEQ ID NO：216)
L3.PY/L1.AH 用於下列 mAbs：L3.PY/L1.AH /P6E01；L3.PY/L1.AH /H2.QR；L3.PY/L1.AH /H2.DY；L3.PY/L1.AH /H2.YQ；L3.PY/L1.AH /H2.LT；L3.PY/L1.AH /H2.HA；L3.PY/L1.AH /H2.QL；L3.PY/L1.AH /H3.YA；L3.PY/L1.AH /H3.AE；L3.PY/L1.AH /H3.AQ；L3.PY/L1.AH /H3.TAQ	RASQSVSAHYLA (SEQ ID NO：218)	GASSRAT (SEQ ID NO：210)	QHYPYPPSFT (SEQ ID NO：216)

L3.PY/L1.FF 用於下列 mAbs：L3.PY/L1.FF /P6E01；L3.PY/L1.FF /H2.QR；L3.PY/L1.FF /H2.DY；L3.PY/L1.FF /H2.YQ；L3.PY/L1.FF /H2.LT；L3.PY/L1.FF /H2.HA；L3.PY/L1.FF /H2.QL；L3.PY/L1.FF /H3.YA；L3.PY/L1.FF /H3.AE；L3.PY/L1.FF /H3.AQ；及 L3.PY/L1.FF /H3.TAQ	RASQSVSSFFLA (SEQ ID NO：219)	GASSRAT (SEQ ID NO：210)	QHYPYPPSFT (SEQ ID NO：216)
L3.PY/L1.PH 用於下列 mAbs：L3.PY/L1.PH /P6E01；L3.PY/L1.PH /H2.QR；L3.PY/L1.PH /H2.HA；L3.PY/L1.PH /H3.AE；L3.PY/L1.PH /H3.AQ；及 L3.PY/L1.PH /H3.TAQ	RASQSVSPHYLA (SEQ ID NO：219)	GASSRAT (SEQ ID NO：210)	QHYPYPPSFT (SEQ ID NO：216)

L3.PY/L3.KY 用於下列 mAbs：L3.PY/L3.KY /P6E01；L3.PY/L3.KY /H2.QR；L3.PY/L3.KY /H2.DY；L3.PY/L3.KY /H2.YQ；L3.PY/L3.KY /H2.LT；L3.PY/L3.KY /H2.HA；L3.PY/L3.KY /H2.QL；L3.PY/L3.KY /H3.YA；及 L3.PY/L3.KY /H3.TAQ	RASQSVSSSYLA (SEQ ID NO：209)	GASSRAT (SEQ ID NO：210)	KYYPYPPSFT (SEQ ID NO：220)
L3.PY/L3.KF 用於下列 mAbs：L3.PY/L3.KF /H2.DY；L3.PY/L3.KF /H2.YQ；L3.PY/L3.KF /H2.LT；L3.PY/L3.KF /H2.QL；L3.PY/L3.KF /H3.YA；L3.PY/L3.KF /H3.AE；L3.PY/L3.KF /H3.AQ；及 L3.PY/L3.KF /H3.TAQ	RASQSVSSSYLA (SEQ ID NO：209)	GASSRAT (SEQ ID NO：210)	KFYPYPPSFT (SEQ ID NO：220)
P5A2_VHVL	RASQSVSSSYLA (SEQ ID NO：209)	DASIRAT (SEQ ID NO：221)	QQYGSWPLT (SEQ ID NO：222)
A02_Rd4_ 0.6nM_C06	RASQSVSVIYLA (SEQ ID NO：223)	DASIRAT (SEQ ID NO：221)	QQYQRWPLT (SEQ ID NO：224)
A02_Rd4_0. 6nM_C09；COMBO_Rd _0.6nM_C29；及 COMBO_Rd 4_0.6nM_C2 1	RASQSVSSSYLA (SEQ ID NO：209)	DASIRAT (SEQ ID NO：221)	QQYQSWPLT (SEQ ID NO：225)
A02_Rd4_6n M_C16	RASQSVSDIYLA (SEQ ID NO：226)	DASIRAT (SEQ ID NO：221)	QQYQTWPLT (SEQ ID NO：227)

A02_Rd4_6nM_C03	RASQSVSNIYLA (SEQ ID NO：228)	DASIRAT (SEQ ID NO：221)	QQYQGWPLT (SEQ ID NO：229)
A02_Rd4_6nM_C01	RASQSVSAYYLA (SEQ ID NO：230)	DASIRAT (SEQ ID NO：221)	QQYERWPLT (SEQ ID NO：231)
A02_Rd4_6nM_C26	RASQSVSSIYLA (SEQ ID NO：232)	DASIRAT (SEQ ID NO：221)	QQYQVWPLT (SEQ ID NO：233)
A02_Rd4_6nM_C25	RASQSVSSSYLA (SEQ ID NO：209)	DASIRAT (SEQ ID NO：221)	QQYLDWPLT (SEQ ID NO：234)
A02_Rd4_6nM_C22	RASQSVSSSYLA (SEQ ID NO：209)	DASIRAT (SEQ ID NO：221)	QQYQVWPLT (SEQ ID NO：233)
A02_Rd4_6nM_C19	RASQSVSVIYLA (SEQ ID NO：223)	DASIRAT (SEQ ID NO：221)	QQYLAWPLT (SEQ ID NO：236)
A02_Rd4_0.6nM_C03	RASQSVSSSYLA (SEQ ID NO：209)	DASIRAT (SEQ ID NO：221)	QQYFTWPLT (SEQ ID NO：237)
A02_Rd4_6nM_C07	RASQSVSPYYLA (SEQ ID NO：238)	DASIRAT (SEQ ID NO：221)	QQYERWPLT (SEQ ID NO：231)
A02_Rd4_6nM_C23	RASQSVSVEYLA (SEQ ID NO：239)	DASIRAT (SEQ ID NO：221)	QQYARWPLT (SEQ ID NO：240)
A02_Rd4_0.6nM_C18	RASQSVSEIYLA (SEQ ID NO：241)	DASIRAT (SEQ ID NO：221)	QQYFGWPLT (SEQ ID NO：242)
A02_Rd4_6nM_C10	RASQSVEMSYLA (SEQ ID NO：243)	DASIRAT (SEQ ID NO：221)	QQYAHWPLT (SEQ ID NO：244)
A02_Rd4_6nM_C05	RASQSVSSSYLA (SEQ ID NO：209)	DASIRAT (SEQ ID NO：221)	QQYQRWPLT (SEQ ID NO：224)
A02_Rd4_0.6nM_C10	RASQSVSAQYLA (SEQ ID NO：245)	DASIRAT (SEQ ID NO：221)	QQYQRWPLT (SEQ ID NO：224)
A02_Rd4_6nM_C04	RASQSVSAIYLA (SEQ ID NO：235)	DASIRAT (SEQ ID NO：221)	QQYQVWPLT (SEQ ID NO：233)
A02_Rd4_0.6nM_C26	GPSQSVSSSYLA (SEQ ID NO：246)	DASIRAT (SEQ ID NO：221)	QQYQSWPLT (SEQ ID NO：225)
A02_Rd4_0.6nM_C13	RASQSVSSSYWA (SEQ ID NO：247)	DASIRAT (SEQ ID NO：221)	QQYESWPLT (SEQ ID NO：248)
A02_Rd4_0.6nM_C01	RGGQSVSSSYLA (SEQ ID NO：249)	DASIRAT (SEQ ID NO：221)	QQYQSWPLT (SEQ ID NO：225)
A02_Rd4_6nM_C08	RASQSVSFIYLA (SEQ ID NO：250)	DASIRAT (SEQ ID NO：221)	QQYGSWPLT (SEQ ID NO：222)
P5C1_VHVL	RASQSVSSTYLA (SEQ ID NO：251)	DASSRAP (SEQ ID NO：252)	QQYSTSPLT (SEQ ID NO：253)
C01_Rd4_6nM_C24	RASQSVSPEYLA (SEQ ID NO：254)	DASSRAP (SEQ ID NO：252)	QQYSVWPLT (SEQ ID NO：255)
C01_Rd4_6nM_C26	RASQSVSAIYLA (SEQ ID NO：235)	DASSRAP (SEQ ID NO：252)	QQYSAWPLT (SEQ ID NO：256)
C01_Rd4_6nM_C10	RASQSVSSVYLA (SEQ ID NO：257)	DASSRAP (SEQ ID NO：252)	QQYSTWPLT (SEQ ID NO：258)
C01_Rd4_0.6nM_C27	RASQSVSSTYLA (SEQ ID NO：251)	DASSRAP (SEQ ID NO：252)	QQYSRWPLT (SEQ ID NO：259)
C01_Rd4_6nM_C20	RASQSVSPIYLA (SEQ ID NO：260)	DASSRAP (SEQ ID NO：252)	QQYSAFPLT (SEQ ID NO：261)

C01_Rd4_6nM_C12	WLSQSVSSTYLA (SEQ ID NO：262)	DASSRAP (SEQ ID NO：252)	QQYSEWPLT (SEQ ID NO：263)
C01_Rd4_0.6nM_C16	RASQSVSSTYLA (SEQ ID NO：251)	DASSRAP (SEQ ID NO：252)	QQYSSWPLT (SEQ ID NO：264)
C01_Rd4_0.6nM_C09	RASQSVSSIFLA (SEQ ID NO：265)	DASSRAP (SEQ ID NO：252)	QQYSAWPLT (SEQ ID NO：256)
C01_Rd4_6nM_C09	ACSQSVSSTYLA (SEQ ID NO：266)	DASSRAP (SEQ ID NO：252)	QQYSAWPLT (SEQ ID NO：256)
C01_Rd4_0.6nM_C03	RASCDVSSTYLA (SEQ ID NO：267)	DASSRAP (SEQ ID NO：252)	QQYMRSPLT (SEQ ID NO：268)
C01_Rd4_0.6nM_C06	RASEAVPSTYLA (SEQ ID NO：269)	DASSRAP (SEQ ID NO：252)	QQYSAFPLT (SEQ ID NO：261)
C01_Rd4_0.6nM_C04	CSSQSVSSTYLA (SEQ ID NO：270)	DASSRAP (SEQ ID NO：252)	QQYSAFPLT (SEQ ID NO：261)
COMBO_Rd4_0.6nM_C22	RASVRVSSTYLA (SEQ ID NO：271)	DASIRAT (SEQ ID NO：221)	QQYMKWPLT (SEQ ID NO：272)
COMBO_Rd4_6nM_C21	RASQSVSAAYLA (SEQ ID NO：273)	DASIRAT (SEQ ID NO：221)	QQYMCWPLT (SEQ ID NO：274)
COMBO_Rd4_6nM_C10	RASQSVSSSYWG (SEQ ID NO：275)	DASIRAT (SEQ ID NO：221)	QQYQCWPLT (SEQ ID NO：276)
COMBO_Rd4_0.6nM_C04	RASQSVSSTYLA (SEQ ID NO：251)	DASIRAT (SEQ ID NO：221)	QQYQSWPLT (SEQ ID NO：225)
COMBO_Rd4_6nM_C25	RASQSVSSPYLA (SEQ ID NO：277)	DASIRAT (SEQ ID NO：221)	QQYQSWPLT (SEQ ID NO：225)
COMBO_Rd4_6nM_C11	RASQSVSPIYLA (SEQ ID NO：260)	DASIRAT (SEQ ID NO：221)	QQYKAWPLT (SEQ ID NO：278)
COMBO_Rd4_0.6nM_C20	RASQSVSYLYLA (SEQ ID NO：279)	DASIRAT (SEQ ID NO：221)	QQYMEWPLT (SEQ ID NO：280)
COMBO_Rd4_6nM_C09	RASQSVSAQYLA (SEQ ID NO：245)	DASIRAT (SEQ ID NO：221)	QQYQAWPLT (SEQ ID NO：281)
COMBO_Rd4_6nM_C08	RASQSVSSSYLA (SEQ ID NO：209)	DASIRAT (SEQ ID NO：221)	QQYQKWPLT (SEQ ID NO：282)
COMBO_Rd4_0.6nM_C19	RASQSVSAVYLA (SEQ ID NO：283)	DASIRAT (SEQ ID NO：221)	QQYRAWPLT (SEQ ID NO：284)
COMBO_Rd4_0.6nM_C02	RASIAVSSTYLA (SEQ ID NO：285)	DASIRAT (SEQ ID NO：221)	QQYMVWPLT (SEQ ID NO：286)
COMBO_Rd4_0.6nM_C23	RPRQSVSSSYLA (SEQ ID NO：287)	DASIRAT (SEQ ID NO：221)	QQYQDWPLT (SEQ ID NO：288)
COMBO_Rd4_0.6nM_C09	RASQSVSSTYLA (SEQ ID NO：251)	DASIRAT (SEQ ID NO：221)	QQYQEWPLT (SEQ ID NO：289)
COMBO_Rd4_6nM_C12	RASQSVSASYLA (SEQ ID NO：290)	DASIRAT (SEQ ID NO：221)	QQYMSWPLT (SEQ ID NO：291)
COMBO_Rd4_0.6nM_C30	RASQSVSYMYLA (SEQ ID NO：292)	DASIRAT (SEQ ID NO：221)	QQYKSWPLT (SEQ ID NO：293)
COMBO_Rd	RASQSVSAIYLA	DASIRAT	QQYYGWPLT

4_0.6nM_C14	(SEQ ID NO：235)	(SEQ ID NO：221)	(SEQ ID NO：294)
COMBO_Rd4_6nM_C07	RASQPISSSYLA (SEQ ID NO：295)	DASIRAT (SEQ ID NO：221)	QQYQGWPLT (SEQ ID NO：229)
COMBO_Rd4_6nM_C02	RASQSVSSSYLA (SEQ ID NO：209)	DASIRAT (SEQ ID NO：221)	QQYEFWPLT (SEQ ID NO：296)
COMBO_Rd4_0.6nM_C05	RASQSVSSTYLA (SEQ ID NO：251)	DASIRAT (SEQ ID NO：221)	QQYMSWPLT (SEQ ID NO：291)
COMBO_Rd4_0.6nM_C17	RASQGISSTYLA (SEQ ID NO：297)	DASIRAT (SEQ ID NO：221)	QQYAYWPLT (SEQ ID NO：298)
COMBO_Rd4_6nM_C22	RASQSVSSSYLA (SEQ ID NO：209)	DASIRAT (SEQ ID NO：221)	QQYQGWPLT (SEQ ID NO：229)
COMBO_Rd4_0.6nM_C11	RASQSVSVRYLA (SEQ ID NO：299)	DASIRAT (SEQ ID NO：221)	QQYGSWPIT (SEQ ID NO：300)
輕鏈 共有	$X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}$，其中 X_1 為 R、G、W、A、或 C；X_2 為 A、P、G、L、C、或 S；X_3 為 S、G、或 R；X_4 為 Q、C、E、V、或 I；X_5 為 S、P、G、A、R、或 D；X_6 為 V、G、I、或 L；X_7 為 S、E、D、P、或 G；X_8 為 S、P、F、A、M、E、V、N、D、或 Y；X_9 為 I、T、V、E、F S、A、M、Q、Y、H、或 R；X_{10} 為 Y 或 F；X_{11} 為 L、W、或 P；且 X_{12} 為 A、S、或 G (SEQ ID NO：309)	$X_1ASX_2RAX_3$，其中 X_1 為 G 或 D；X_2 為 S 或 I；且 X_3 為 T 或 P (SEQ ID NO：310)	$X_1X_2YX_3X_4PPSFT$，其中 X_1 為 Q 或 K；X_2 is H 或 Y；X_3 為 G、N、或 P；且 X_4 為 S、W、或 Y (SEQ ID NO：311) $QQYX_1X_2X_3PX_4T$，其中 X_1 為 G、Q、E、L、F、A、S、M、K、R、或 Y；X_2 為 S、R、T、G、V、F、Y、D、A、H、V、E、K、或 C；X_3 為 W、F、或 S；且 X_4 為 L 或 I (SEQ ID NO：312)
P4G4	RASQSVSSSYLA (SEQ ID NO：209)	GASSRAY (SEQ ID NO：362)	QHYGSPPLFT (SEQ ID NO：499)
P1A11	RASQNVSSSYLA (SEQ ID NO：500)	GASYRAT (SEQ ID NO：501)	QHYGSPPSFT (SEQ ID NO：211)

一些實施態樣中，本發明提供抗體，其結合至 BCMA 且與如本文所述之抗體競爭，包括 P6E01/P6E01、P6E01/H3.AQ、L1.LGF/L3.KW/P6E01；

L1.LGF/L3.NY/P6E01、L1.GDF/L3.NY/P6E01、
L1.LGF/L3.KW/H3.AL、L1.LGF/L3.KW/H3.AP、
L1.LGF/L3.KW/H3.AQ、L1.LGF/L3.PY/H3.AP、
L1.LGF/L3.PY/H3.AQ、L1.LGF/L3.NY/H3.AL、
L1.LGF/L3.NY/H3.AP、L1.LGF/L3.NY/H3.AQ、
L1.GDF/L3.KW/H3.AL、L1.GDF/L3.KW/H3.AP、
L1.GDF/L3.KW/H3.AQ、L1.GDF/L3.PY/H3.AQ、
L1.GDF/L3.NY/H3.AL、L1.GDF/L3.NY/H3.AP、
L1.GDF/L3.NY/H3.AQ、L3.KW/P6E01、L3.PY/P6E01、
L3.NY/P6E01、L3.PY/L1.PS/P6E01、
L3.PY/L1.AH/P6E01、L3.PY/L1.FF/P6E01、
L3.PY/L1.PH/P6E01、L3.PY/L3.KY/P6E01、
L3.PY/L3.KF/P6E01、L3.PY/H2.QR、L3.PY/H2.DY、
L3.PY/H2.YQ、L3.PY/H2.LT、L3.PY/H2.HA、
L3.PY/H2.QL、L3.PY/H3.YA、L3.PY/H3.AE、
L3.PY/H3.AQ、L3.PY/H3.TAQ、L3.PY/P6E01、
L3.PY/L1.PS/H2.QR、L3.PY/L1.PS/H2.DY、
L3.PY/L1.PS/H2.YQ、L3.PY/L1.PS/H2.LT、
L3.PY/L1.PS/H2.HA、L3.PY/L1.PS/H2.QL、
L3.PY/L1.PS/H3.YA、L3.PY/L1.PS/H3.AE、
L3.PY/L1.PS/H3.AQ、L3.PY/L1.PS/H3.TAQ、
L3.PY/L1.AH/H2.QR、L3.PY/L1.AH/H2.DY、
L3.PY/L1.AH/H2.YQ、L3.PY/L1.AH/H2.LT、
L3.PY/L1.AH/H2.HA、L3.PY/L1.AH/H2.QL、

L3.PY/L1.AH/H3.YA、L3.PY/L1.AH/H3.AE、
L3.PY/L1.AH/H3.AQ、L3.PY/L1.AH/H3.TAQ、
L3.PY/L1.FF/H2.QR、L3.PY/L1.FF/H2.DY、
L3.PY/L1.FF/H2.YQ、L3.PY/L1.FF/H2.LT、
L3.PY/L1.FF/H2.HA、L3.PY/L1.FF/H2.QL、
L3.PY/L1.FF/H3.YA、L3.PY/L1.FF/H3.AE、
L3.PY/L1.FF/H3.AQ、L3.PY/L1.FF/H3.TAQ、
L3.PY/L1.PH/H2.QR、L3.PY/L1.PH/H2.HA、
L3.PY/L1.PH/H3.AE、L3.PY/L1.PH/H3.AQ、
L3.PY/L1.PH/H3.TAQ、L3.PY/L3.KY/H2.QR、
L3.PY/L3.KY/H2.DY、L3.PY/L3.KY/H2.YQ、
L3.PY/L3.KY/H2.LT、L3.PY/L3.KY/H2.HA、
L3.PY/L3.KY/H2.QL、L3.PY/L3.KY/H3.YA、
L3.PY/L3.KY/H3.TAQ、L3.PY/L3.KF/H2.DY、
L3.PY/L3.KF/H2.YQ、L3.PY/L3.KF/H2.LT、
L3.PY/L3.KF/H2.QL、L3.PY/L3.KF/H3.YA、
L3.PY/L3.KF/H3.AE、L3.PY/L3.KF/H3.AQ、
L3.PY/L3.KF/H3.TAQ、P5A2_VHVL、
A02_Rd4_0.6nM_C06、A02_Rd4_0.6nM_C09、
A02_Rd4_6nM_C16、A02_Rd4_6nM_C03、
A02_Rd4_6nM_C01、A02_Rd4_6nM_C26、
A02_Rd4_6nM_C25、A02_Rd4_6nM_C22、
A02_Rd4_6nM_C19、A02_Rd4_0.6nM_C03、
A02_Rd4_6nM_C07、A02_Rd4_6nM_C23、

A02_Rd4_0.6nM_C18、A02_Rd4_6nM_C10、
A02_Rd4_6nM_C05、A02_Rd4_0.6nM_C10、
A02_Rd4_6nM_C04、A02_Rd4_0.6nM_C26、
A02_Rd4_0.6nM_C13、A02_Rd4_0.6nM_C01、
A02_Rd4_6nM_C08、P5C1_VHVL、C01_Rd4_6nM_C24、
C01_Rd4_6nM_C26、C01_Rd4_6nM_C10、
C01_Rd4_0.6nM_C27、C01_Rd4_6nM_C20、
C01_Rd4_6nM_C12、C01_Rd4_0.6nM_C16、
C01_Rd4_0.6nM_C09、C01_Rd4_6nM_C09、
C01_Rd4_0.6nM_C03、C01_Rd4_0.6nM_C06、
C01_Rd4_6nM_C04、COMBO_Rd4_0.6nM_C22、
COMBO_Rd4_6nM_C21、COMBO_Rd4_6nM_C10、
COMBO_Rd4_0.6nM_C04、COMBO_Rd4_6nM_C25、
COMBO_Rd4_0.6nM_C21、COMBO_Rd4_6nM_C11、
COMBO_Rd4_0.6nM_C20、COMBO_Rd4_6nM_C09、
COMBO_Rd4_6nM_C08、COMBO_Rd4_0.6nM_C19、
COMBO_Rd4_0.6nM_C02、COMBO_Rd4_0.6nM_C23、
COMBO_Rd4_0.6nM_C29、COMBO_Rd4_0.6nM_C09、
COMBO_Rd4_6nM_C12、COMBO_Rd4_0.6nM_C30、
COMBO_Rd4_0.6nM_C14、COMBO_Rd4_6nM_C07、
COMBO_Rd4_6nM_C02、COMBO_Rd4_0.6nM_C05、
COMBO_Rd4_0.6nM_C17、COMBO_Rd4_6nM_C22、
COMBO_Rd4_0.6nM_C11、COMBO_Rd4_0.6nM_C29、
P4G4、或 P1A11。

一些實施態樣中，本發明提供抗體或抗原結合片段，其特異性地結合至 BCMA，其中該抗體包含 VH 區，其包含 SEQ ID NO：112 所示之序列；及/或 VL 區，其包含 SEQ ID NO：38 所示之序列。一些實施態樣中，該抗體包含輕鏈，其包含序列 EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLMYDASIRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYQSWPLTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO：357)及重鏈，其包含序列 EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYPMSWVRQAPGKGLEWVSAIGGSGGSLPYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYWPMDIWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO：358)。

一些實施態樣中，本發明提供抗體或抗原結合片段，

其特異性地結合至 BCMA，其中該抗體包含 VH 區，其包含 SEQ ID NO：2、32、42、或 78 所示之序列；及/或 VL 區，其包含 SEQ ID NO：6、16、43、或 85 所示之序列。

一些實施態樣中，本發明亦提供建基於 CDR 接觸區之針對 BCMA 抗體之抗體 CDR 部分。CDR 接觸區為抗體的區域，其灌輸抗體針對抗原之特異性。通常，CDR 接觸區包括 CDR 及游標區(Vernier zone)之殘基部分，彼等受約束以求維持抗體之適當環狀結構以與特異抗原結合。例如參見 Makabe et al., J. Biol. Chem., 283:1156-1166, 2007。CDR 接觸區的決定為熟諳此術者詳知。

如本文所述之 BCMA 抗體結合至 BCMA(諸如人類 BCMA (例如(SEQ ID NO：353))之結合親合力(K_D)可為約 0.002 nM 至約 6500 nM。一些實施態樣中，該結合親合力為約以下之任一者：6500 nm、6000 nm、5986 nm、5567 nm、5500 nm、4500 nm、4000 nm、3500 nm、3000 nm、2500 nm、2134 nm、2000 nm、1500 nm、1000 nm、750 nm、500 nm、400 nm、300 nm、250 nm、200 nM、193 nM、100 nM、90 nM、50 nM、45 nM、40 nM、35 nM、30 nM、25 nM、20 nM、19 nm、18 nm、17 nm、16 nm、15 nM、10 nM、8 nM、7.5 nM、7 nM、6.5 nM、6 nM、5.5 nM、5 nM、4 nM、3 nM、2 nM、1 nM、0.5 nM、0.3 nM、0.1 nM、0.01 nM、或 0.002 nM。一些實施態樣中，該結合親和力小於約以下之任一者： 6500 nm、6000 nm、5500 nm、5000 nm、4000 nm、3000 nm、2000 nm、

1000 nm、900 nm、800 nm、250 nM、200 nM、100 nM、50 nM、30 nM、20 nM、10 nM、7.5 nM、7 nM、6.5 nM、6 nM、5 nM、4.5 nM、4 nM、3.5 nM、3 nM、2.5 nM、2 nM、1.5 nM、1 nM、或 0.5 nM。

一些實施態樣中，本發明涵蓋組成物，包括醫藥組成物，其包含本文所述或藉方法製得且具有本所述特徵的抗體。如本文所用，組成物包含一或多種抗體，其結合至BCMA，及/或一或多種多核苷酸，其包含編碼一或多種這些抗體之序列。這些組成物可進一步包含適當賦形劑諸如醫藥上可接受之賦形劑包括緩衝液，其為技術中所詳知。

本發明亦提供製造任何這些抗體之方法。本發明之抗體可藉技術中已知之步驟製得。多肽可藉抗體之蛋白分解或其他降解反應、藉如上所述之重組方法(亦即單一或融合多肽)或藉化學合成法製得。抗體之多肽，尤其至多約50 個胺基酸之較短多肽係便利地藉化學合成法製得。化學合成方法為技術中已知且為市售。例如，抗體可藉自動化多肽合成儀使用固相方法製得。亦參見美國專利號5,807,715；4,816,567；及 6,331,415。

本發明亦涵蓋融合蛋白，其包含來自本發明抗體之一或多個片段或區域。一實施態樣中，所提供之融合多肽包含 SEQ ID NO：1、4、5、6、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、34、36、38、40、41、43、45、47、49、51、53、55、57、59、61、63、65、67、69、71、73、75、77、79、317、81、82、

84、85、86、88、89、90、91、93、94、96、98、100、102、103、105、107、108、109、111、113、115、116、117、119、121、123、124、126、128、80、315、36、或364所示之可變輕鏈區的至少10個相連胺基酸及/或SEQ ID NOs: 2、3、7、8、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、35、37、39、42、44、46、48、50、52、54、56、58、60、62、64、66、68、70、72、74、76、78、83、87、92、95、97、99、101、104、106、110、112、114、118、120、122、112、125、127、313、314、363、或365所示之可變重鏈區的至少10個相連胺基酸。其他實施態樣中，所提供之融合多肽包含可變輕鏈區之至少約10個、至少約15個、至少約20個、至少約25個、或至少約30個相連胺基酸及/或可變重鏈區之至少約10個、至少約15個、至少約20個、至少約25個、或至少約30個相連胺基酸。另一實施態樣中，該融合多肽包含輕鏈可變區及/或重鏈可變區，如同選自以下SEQ ID NO之任何序列配對所示者：1及2、1及3、4及2、5及2、6及2、4及7、4及8、4及3、9及8、9及3、10及7、10及8、10及3、11及7、11及8、11及3、12及3、13及7、13及8、14及3、15及2、16及2、17及2、18及2、19及2、20及2、21及2、22及2、23及2、16及24、16及25、16及26、16及27、16及28、16及29、16及30、16及31、16及3、16及32、16及2、18及24、18及25、18及26、18及27、18及28、18及29、

18 及 30、18 及 31、18 及 3、18 及 32、19 及 24、19 及 25、19 及 26、19 及 27、19 及 28、19 及 29、19 及 30、19 及 31、19 及 3、19 及 32、20 及 24、20 及 25、20 及 26、20 及 27、20 及 28、20 及 29、20 及 30、20 及 31、20 及 3、20 及 32、21 及 24、21 及 28、21 及 31、21 及 3、21 及 32、22 及 24、22 及 25、22 及 26、22 及 27、22 及 28、22 及 29、22 及 30、22 及 32、23 及 25、23 及 26、23 及 27、23 及 29、23 及 30、23 及 31、23 及 3、23 及 32、34 及 33、36 及 35、38 及 37、40 及 39、41 及 33、43 及 42、45 及 44、47 及 46、49 及 48、51 及 50、53 及 52、55 及 54、57 及 56、59 及 58、61 及 60、63 及 62、65 及 64、67 及 66、69 及 68、71 及 70、73 及 72、75 及 74、77 及 76、79 及 78、317 及 78、79 及 78、81 及 78、82 及 78、84 及 83、85 及 78、86 及 78、88 及 87、89 及 78、90 及 78、91 及 78、93 及 92、94 及 78、96 及 95、98 及 97、38 及 78、102 及 101、103 及 78、105 及 104、107 及 106、108 及 78、109 及 78、111 及 110、38 及 112、113 及 112、115 及 114、116 及 76、117 及 112、119 及 118、121 及 120、123 及 122、124 及 112、126 及 125、128 及 127、80 及 363、或 364 及 365。另一實施態樣中，該融合多肽包含一或多個 CDR。又其他實施態樣中，該融合多肽包含 CDR H3 (VH CDR3) 及/或 CDR L3 (VL CDR3)。為本發明之目的，融合蛋白含有一或多種抗體及天然分子中未附接的其他胺基酸序列，

例如，源自其他區的異源或同源序列。例示之異源序列包括但不限於“標籤”諸如 FLAG 標籤或 6His 標籤。標籤為技術中已詳知。

本發明亦提供經分離之多核苷酸，其編碼本發明之抗體，及提供包含該多核苷酸之載體及宿主細胞。

一實施態樣中，多核苷酸包含序列，其編碼抗體 P6E01/P6E01、P6E01/H3.AQ、L1.LGF/L3.KW/P6E01；L1.LGF/L3.NY/P6E01、L1.GDF/L3.NY/P6E01、L1.LGF/L3.KW/H3.AL、L1.LGF/L3.KW/H3.AP、L1.LGF/L3.KW/H3.AQ、L1.LGF/L3.PY/H3.AP、L1.LGF/L3.PY/H3.AQ、L1.LGF/L3.NY/H3.AL、L1.LGF/L3.NY/H3.AP、L1.LGF/L3.NY/H3.AQ、L1.GDF/L3.KW/H3.AL、L1.GDF/L3.KW/H3.AP、L1.GDF/L3.KW/H3.AQ、L1.GDF/L3.PY/H3.AQ、L1.GDF/L3.NY/H3.AL、L1.GDF/L3.NY/H3.AP、L1.GDF/L3.NY/H3.AQ、L3.KW/P6E01、L3.PY/P6E01、L3.NY/P6E01、L3.PY/L1.PS/P6E01、L3.PY/L1.AH/P6E01、L3.PY/L1.FF/P6E01、L3.PY/L1.PH/P6E01、L3.PY/L3.KY/P6E01、L3.PY/L3.KF/P6E01、L3.PY/H2.QR、L3.PY/H2.DY、L3.PY/H2.YQ、L3.PY/H2.LT、L3.PY/H2.HA、L3.PY/H2.QL、L3.PY/H3.YA、L3.PY/H3.AE、L3.PY/H3.AQ、L3.PY/H3.TAQ、L3.PY/P6E01、L3.PY/L1.PS/H2.QR、L3.PY/L1.PS/H2.DY、

L3.PY/L1.PS/H2.YQ、L3.PY/L1.PS/H2.LT、
L3.PY/L1.PS/H2.HA、L3.PY/L1.PS/H2.QL、
L3.PY/L1.PS/H3.YA、L3.PY/L1.PS/H3.AE、
L3.PY/L1.PS/H3.AQ、L3.PY/L1.PS/H3.TAQ、
L3.PY/L1.AH/H2.QR、L3.PY/L1.AH/H2.DY、
L3.PY/L1.AH/H2.YQ、L3.PY/L1.AH/H2.LT、
L3.PY/L1.AH/H2.HA、L3.PY/L1.AH/H2.QL、
L3.PY/L1.AH/H3.YA、L3.PY/L1.AH/H3.AE、
L3.PY/L1.AH/H3.AQ、L3.PY/L1.AH/H3.TAQ、
L3.PY/L1.FF/H2.QR、L3.PY/L1.FF/H2.DY、
L3.PY/L1.FF/H2.YQ、L3.PY/L1.FF/H2.LT、
L3.PY/L1.FF/H2.HA、L3.PY/L1.FF/H2.QL、
L3.PY/L1.FF/H3.YA、L3.PY/L1.FF/H3.AE、
L3.PY/L1.FF/H3.AQ、L3.PY/L1.FF/H3.TAQ、
L3.PY/L1.PH/H2.QR、L3.PY/L1.PH/H2.HA、
L3.PY/L1.PH/H3.AE、L3.PY/L1.PH/H3.AQ、
L3.PY/L1.PH/H3.TAQ、L3.PY/L3.KY/H2.QR、
L3.PY/L3.KY/H2.DY、L3.PY/L3.KY/H2.YQ、
L3.PY/L3.KY/H2.LT、L3.PY/L3.KY/H2.HA、
L3.PY/L3.KY/H2.QL、L3.PY/L3.KY/H3.YA、
L3.PY/L3.KY/H3.TAQ、L3.PY/L3.KF/H2.DY、
L3.PY/L3.KF/H2.YQ、L3.PY/L3.KF/H2.LT、
L3.PY/L3.KF/H2.QL、L3.PY/L3.KF/H3.YA、
L3.PY/L3.KF/H3.AE、L3.PY/L3.KF/H3.AQ、

L3.PY/L3.KF/H3.TAQ、P5A2_VHVL、
A02_Rd4_0.6nM_C06、A02_Rd4_0.6nM_C09、
A02_Rd4_6nM_C16、A02_Rd4_6nM_C03、
A02_Rd4_6nM_C01、A02_Rd4_6nM_C26、
A02_Rd4_6nM_C25、A02_Rd4_6nM_C22、
A02_Rd4_6nM_C19、A02_Rd4_0.6nM_C03、
A02_Rd4_6nM_C07、A02_Rd4_6nM_C23、
A02_Rd4_0.6nM_C18、A02_Rd4_6nM_C10、
A02_Rd4_6nM_C05、A02_Rd4_0.6nM_C10、
A02_Rd4_6nM_C04、A02_Rd4_0.6nM_C26、
A02_Rd4_0.6nM_C13、A02_Rd4_0.6nM_C01、
A02_Rd4_6nM_C08、P5C1_VHVL、C01_Rd4_6nM_C24、
C01_Rd4_6nM_C26、C01_Rd4_6nM_C10、
C01_Rd4_0.6nM_C27、C01_Rd4_6nM_C20、
C01_Rd4_6nM_C12、C01_Rd4_0.6nM_C16、
C01_Rd4_0.6nM_C09、C01_Rd4_6nM_C09、
C01_Rd4_0.6nM_C03、C01_Rd4_0.6nM_C06、
C01_Rd4_6nM_C04、COMBO_Rd4_0.6nM_C22、
COMBO_Rd4_6nM_C21、COMBO_Rd4_6nM_C10、
COMBO_Rd4_0.6nM_C04、COMBO_Rd4_6nM_C25、
COMBO_Rd4_0.6nM_C21、COMBO_Rd4_6nM_C11、
COMBO_Rd4_0.6nM_C20、COMBO_Rd4_6nM_C09、
COMBO_Rd4_6nM_C08、COMBO_Rd4_0.6nM_C19、
COMBO_Rd4_0.6nM_C02、COMBO_Rd4_0.6nM_C23、

COMBO_Rd4_0.6nM_C29、COMBO_Rd4_0.6nM_C09、COMBO_Rd4_6nM_C12、COMBO_Rd4_0.6nM_C30、COMBO_Rd4_0.6nM_C14、COMBO_Rd4_6nM_C07、COMBO_Rd4_6nM_C02、COMBO_Rd4_0.6nM_C05、COMBO_Rd4_0.6nM_C17、COMBO_Rd4_6nM_C22、COMBO_Rd4_0.6nM_C11、COMBO_Rd4_0.6nM_C29、P4G4、或 P1A11 之重鏈及/或輕鏈可變區。編碼所關注之抗體的序列可保持於宿主細胞內之載體中，然後可將宿主細胞擴增及冷凍以供將來使用。載體 (包括表現載體)及宿主細胞乃進一步於本文中說明。

本發明亦涵蓋本發明抗體之 scFv。單鏈可變區片段係藉將輕及/或重鏈可變區藉使用短連接肽製得(Bird et al., Science 242:423-426, 1988)。連接肽之實例為$(GGGGS)_3$ (SEQ ID NO：498)，其在一可變區的羧基端與另一可變區的胺基端之間橋連約 3.5 nm。其他序列之連接子已予設計及使用(Bird et al., 1988，同上)。連接子應為短的柔性多肽且較佳地由小於約 20 個之胺基酸殘基所組成。連接子可依次修飾以供額外之功能，諸如藥物之聯接或聯接至固體載體。單鏈變體可重組地或合成地製得。在 scFv 之合成製造方面，可使用自動化合成儀。在 scFv 之重組製造方面，可將編碼 scFva 之適當含多核苷酸的質粒引入適當宿主細胞中，該宿主細胞為真核諸如酵母菌、植物、昆蟲或哺乳動物細胞、或為原核諸如大腸桿菌(E. coli)。編碼所關注之 scFv 的多核苷酸可藉常規操作諸如多核苷酸之

接合而製成。所得 scFv 可使用技術中已知之標準蛋白純化技術分離出來。

亦涵蓋其他單鏈抗體形式諸如雙體或迷你抗體(minibody)。雙體為雙價、雙特異性抗體，其中重鏈可變(VH)及輕鏈可變(VL)結構域於單一多肽鏈上表現，但使用的連接子太短以致於不容許同一鏈上兩個結構域之間的配對，因此強迫結構域與另一鏈的互補結構域配對而產生兩個抗原結合位(例如參見 Holliger, P., et al., Proc. Natl. Acad Sci. USA 90:6444-6448, 1993；Poljak, R. J., et al., Structure 2:1121-1123, 1994)。迷你抗體(minibody)包括融合至免疫球蛋白分子鉸鏈區及 CH3 結構域之天然抗體的 VL 及 VH 結構域。例如參見 US5,837,821。

另一方面，本發明提供組成物(諸如醫藥組成物)，其包含本發明之任何多核苷酸。一些實施態樣中，組成物包含表現載體，該表現載體包含編碼本文所述任何抗體的多核苷酸。又其他實施態樣中，組成物包含以下 SEQ ID NO：486 及 SEQ ID NO：485 所示之任一或二種多核苷酸：

COMBO_Rd4_0.6nM_C29 重鏈可變區

GAAGTCCAACTCCTCGAATCCGGTGGCGGCCTTGTCCAG
CCTGGAGGTTCCTTGCGCCTGTCATGTGCCGCCAGCGGA
TTCACCTTCTCGTCCTACCCGATGTCGTGGGTCCGCCAG
GCTCCGGGAAAGGGCCTGGAATGGGTGTCAGCCATCGG
AGGATCGGGGGGCTCCCTGCCCTACGCCGATATCGTGAA

GGGAAGGTTCACCATTAGCCGGGACAACTCCAAGAACA
CTCTGTACCTCCAAATGAACAGCCTGAGAGCGGAGGAC
ACCGCAGTGTACTATTGCGCCCGGTACTGGCCAATGGAC
ATCTGGGGCCAGGGGACTCTGGTCACCGTCTCCTCA
(SEQ ID NO：486)

COMBO_Rd4_0.6nM_C29 輕鏈可變區

GAGATCGTGCTGACTCAGTCCCCTGGAACCCTGTCCCTG
TCACCTGGCGAAAGAGCTACCTTGTCCTGTCGCGCATCA
CAATCCGTGTCGTCGAGCTATCTCGCGTGGTACCAGCAG
AAGCCCGGACAGGCCCCAAGGCTGCTTATGTACGACGC
CTCCATCCGGGCCACTGGTATCCCCGACCGCTTCTCGGG
CTCCGGAAGCGGCACCGACTTCACCCTGACTATTTCCCG
GCTCGAACCGGAGGATTTCGCCGTGTACTACTGCCAACA
GTACCAGAGCTGGCCGCTGACGTTTGGGCAGGGGACCA
AGGTCGAAATCAAA
(SEQ ID NO：485)

其他實施態樣中，組成物包含以下 SEQ ID NO：488 及 SEQ ID NO：487 所示之任一或二種多核苷酸：

L3.PY/H3TAQ 重鏈可變區

GAAGTGCAGCTGCTGGAATCTGGCGGAGGACTGGTGCA
GCCTGGCGGCTCTCTGAGACTGTCTTGTGCCGCCAGCGG
CTTCACCTTCGGCAGCTACGCTATGACCTGGGTGCGCCA
GGCCCCTGGCAAAGGACTGGAATGGGTGTCCGCCATCTC
TGGCAGCGGCGGCAATACCTTCTACGCCGAGAGCGTGA

AGGGCCGGTTCACCATCAGCCGGGACAACAGCAAGAAC
ACCCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGCGGGCCGAGGA
CACCGCCGTGTACTATTGTACACGGGTGTCCCCTATCGC
CGCGCAGATGGATTATTGGGGCCAGGGCACTCTGGTCAC
CGTCTCCTCA
(SEQ ID NO：488)

L3.PY/H3TAQ 重鏈可變區

GAGATCGTGCTGACACAGAGCCCTGGCACCCTGAGCCTG
TCTCCAGGCGAAAGAGCCACCCTGTCCTGCAGAGCCAGC
CAGAGCGTGTCCAGCAGCTACCTGGCCTGGTATCAGCAG
AAGCCCGGCCAGGCTCCCCGGCTGCTGATCTATGGCGCC
TCTTCTAGAGCCACCGGCATCCCCGATAGATTCAGCGGC
TCTGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAGA
CTGGAACCCGAGGACTTCGCCGTGTACTACTGCCAGCAC
TACCCTTATCCCCCCAGCTTCACATTTGGCCAGGGCACC
AAGGTGGAGATCAAA
(SEQ ID NO：487)

又其他實施態樣中，組成物包含以下 SEQ ID NO：490 及 SEQ ID NO：489 所示之任一種或全部二種多核苷酸：

A02_Rd4_0.6nM_C01 *重鏈可變區*

GAAGTTCAATTATTGGAATCTGGTGGAGGACTGGTGCAG
CCTGGCGGCTCTCTGAGACTGTCTTGTGCCGCCAGCGGC
TTCACCTTCAGCAGCTACGCCATGAACTGGGTGCGCCAG

GCCCCTGGTAAAGGTTTGGAATGGGTTTCTGCTATTACT
GCGTCTGGTGGTTCTACTTACTATGCCGATGTGGTTAAG
GGTAGATTCACCATTTCTAGAGACAACTCTAAGAACACC
TTGTACTTGCAAATGAACTCCTTGAGAGCTGAAGATACT
GCTGTTTATTACTGTGCTAGATACTGGCCAATGTCGTTG
TGGGGTCAAGGTACTCTGGTCACCGTCTCCTCA
(SEQ ID NO：490)

A02_Rd4_0.6nM_C01 *輕鏈可變區*

GAGATCGTGCTGACACAGAGCCCTGGCACCCTGAGCCTG
TCTCCTGGTGAAAGAGCTACTTTGTCTTGTAGAGCTTCT
CAATCCGTTTCCGCGTATTATTTGGCTTGGTATCAACAA
AAACCAGGTCAAGCTCCAAGATTATTGATGTACGATGCT
TCTATTAGAGCCACCGGTATTCCAGATAGATTTTCTGGT
TCTGGTTCCGGTACTGATTTCACTTTGACTATCTCTAGAT
TGGAACCAGAAGATTTCGCTGTTTACTACTGTCAACAAT
ATGAGCGTTGGCCATTGACTTTTGGTCAAGGTACAAAGG
TTGAAATCAAACGTGAG
(SEQ ID NO：489)

其他實施態樣中，組成物包含以下 SEQ ID NO：492 及 SEQ ID NO：491 所示之任一種或全部二種核苷酸：

A02_Rd4_0.6nM_C16 *重鏈可變區*

GAAGTTCAATTATTGGAATCTGGTGGAGGACTGGTGCAG
CCTGGCGGCTCTCTGAGACTGTCTTGTGCCGCCAGCGGC
TTCACCTTCAGCAGCTACGCCATGAACTGGGTGCGCCAG

GCCCCTGGTAAAGGTTTGGAATGGGTTTCTGCTATTTCT
GATTTTGGTGGTTCTACTTACTATGCCGATATCGTTAAG
GGTAGATTCACCATTTCTAGAGACAACTCTAAGAACACC
TTGTACTTGCAAATGAACTCCTTGAGAGCTGAAGATACT
GCTGTTTATTACTGTGCTAGATACTGGCCAATGGATATT
TGGGGTCAAGGTACTCTGGTCACCGTCTCCTCA
(SEQ ID NO：492)

A02_Rd4_0.6nM_C16 *輕鏈可變區*

GAGATCGTGCTGACACAGAGCCCTGGCACCCTGAGCCTG
TCTCCTGGTGAAAGAGCTACTTTGTCTTGTAGAGCTTCT
CAATCCGTTTCCGATCTGTATTTGGCTTGGTATCAACAA
AAACCAGGTCAAGCTCCAAGATTATTGATGTACGATGCT
TCTATTAGAGCCACCGGTATTCCAGATAGATTTTCTGGT
TCTGGTTCCGGTACTGATTTCACTTTGACTATCTCTAGAT
TGGAACCAGAAGATTTCGCTGTTTACTACTGTCAACAAT
ATCAGACTTGGCCATTGACTTTTGGTCAAGGTACAAAGG
TTGAAATCAAACGTGAG
(SEQ ID NO：491)。

表現載體、及多核苷酸組成物之投予乃進一步於本文中說明。

另一方面，本發明提供製造本文所述任何多核苷酸之方法。

互補於任何此序列之多核苷酸亦為本發明所涵蓋。多核苷酸可為單股(編碼或反義)或雙股，且可為 DNA (基因

組、cDNA 或合成)或 RNA 分子。RNA 分子包括 HnRNA 分子，其含有內含子且以一對一方式相應於 DNA 分子，及包括 mRNA 分子，其並不含有內含子。額外之編碼或非編碼序列可(但不必)存在於本發明多核苷酸內，而多核苷酸可(但不必)連接至其他分子及/或載體材料。

多核苷酸可包含天然序列(亦即編碼抗體或其一部分之內源性序列)或者可包含此序列之變體。相對於天然免疫反應分子，多核苷酸變體含有一或多個取代、加入、缺失及/或插入而使得編碼多肽的免疫反應性不被減弱。對編碼多肽的免疫反應性之效應通常可如本文所述地評估。與編碼天然抗體或其一部分的多核苷酸序列相較，變體較佳地顯現至少約 70%一致性、更佳地至少約 80%一致性、又更佳地至少約 90%一致性、且最佳地至少約 95%一致性。

當兩個序列如以下所述地比對以實現最大對應性時，如果此兩個序列中的核苷酸或胺基酸序列相同，則稱此二多核苷酸或多肽序列為"完全相同"。兩個序列間的比較典型地係藉於比較窗口上比較序列之一致性及比較局部區域的序列類似性來進行。本文所用之“比較窗口”意指至少約 20 個相連位置，通常 30 至約 75 個、或 40 個至約 50 個相連位置之區段，其中序列可與相同數目之相連位置的參考序列於兩個序列經過最適化比對後相比較。

供比較用之序列的最適比對可使用 Lasergene 生物信息學軟體套件(DNASTAR, Inc., Madison, WI)中的

Megalign 程式、使用預設參數進行。此程式具體表現下列參考資料中所述之一些比對方案：Dayhoff, M.O., 1978, A model of evolutionary change in proteins - Matrices for detecting distant relationships. In Dayhoff, M.O. (ed.) Atlas of Protein Sequence and Structure, National Biomedical Research Foundation, Washington DC Vol. 5, Suppl. 3, pp. 345-358；Hein J., 1990, Unified Approach to Alignment and Phylogenes pp. 626-645 Methods in Enzymology vol. 183, Academic Press, Inc., San Diego, CA；Higgins, D.G. and Sharp, P.M., 1989, CABIOS 5:151-153；Myers, E.W. and Muller W., 1988, CABIOS 4:11-17；Robinson, E.D., 1971, Comb. Theor. 11:105；Santou, N., Nes, M., 1987, Mol. Biol. Evol. 4:406-425；Sneath, P.H.A. and Sokal, R.R., 1973, Numerical Taxonomy the Principles and Practice of Numerical Taxonomy, Freeman Press, San Francisco, CA；Wilbur, W.J. and Lipman, D.J., 1983, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 80:726-730。

較佳地，"序列一致性百分比"係藉將兩個最適比對的序列於至少 20 個位置的比較窗口上比較而測知，其中與供兩個序列之最適比對的參考序列(其並不包含加入或缺失)相比，比較窗口中之一部分多核苷酸或多肽序列可包括 20 百分比或更低，通常 5 至 15 百分比、或 10 至 12 百分比之加入或缺失(例如裂隙)。百分比之計算係藉測量兩種序列均存在之完全相同之核酸鹼基或胺基酸殘基的位置

數以得匹配位置數，將匹配位置數除以參考序列之位置總數(亦即窗口大小)，再乘以 100，即得序列一致性百分比。

變體亦可，或者另外地，實質同源於天然基因、或其部分或補體。此多核苷酸變體可於中度嚴格條件下雜交至編碼天然抗體(或互補序列)之天然存在 DNA 序列。

適當之“中度嚴格條件”包括於 5 X SSC、0.5% SDS、1.0 mM EDTA (pH 8.0)之溶液中預清洗；於 50°C-65°C、5 X SSC 雜交過夜；其後於 65°C 以含 0.1%SDS 之各 2X、0.5X 及 0.2X SSC 清洗 20 分鐘兩次。

如本文所用，"高度嚴格條件"或"高嚴格條件"為下列者：(1) 使用低離子強度及高溫以供清洗，例如 0.015 M 氯化鈉/0.0015 M 檸檬酸鈉/0.1%十二烷基硫酸鈉於 50°C；(2) 雜交期間使用變性劑諸如甲醯胺，例如，50% (v/v)甲醯胺連同 0.1%牛血清白蛋白/0.1% Ficoll/0.1%聚乙烯基吡咯啶酮/ 50 mM 磷酸鈉緩衝液 pH 6.5 連同 750 mM 氯化鈉、75 mM 檸檬酸鈉於 42°C；或(3)使用 50% 甲醯胺、5 x SSC (0.75 M NaCl、0.075 M 檸檬酸鈉)、50 mM 磷酸鈉(pH 6.8)、0.1% 焦磷酸鈉、5 x 鄧哈特溶液(Denhardt’s solution)、音波處理之鮭精 DNA (50 µg/ml)、0.1% SDS、及 10% 硫酸葡聚糖於 42°C，及於 42°C 於 0.2 x SSC (氯化鈉/檸檬酸鈉)中清洗及於 50%甲醯胺於 55°C 清洗，其後以含 EDTA 之 0.1 x SSC 於 55°C 高度嚴格清洗。熟知技術者理解依照符合因子諸如探針長度等等之所

需而調整溫度、離子強度等等。

熟諳此術者應理解，因為基因密碼之退化性的結果，有許多核苷酸序列其編碼本文所述之多肽。這些多核苷酸中有一些帶有與任何天然基因之核苷酸序列的最小同源性。但是，因為密碼子使用之差異而有所變化之多核苷酸特別地為本發明所設想的。此外，包含本文所提供多核苷酸序列之對偶基因亦在本發明範圍內。對偶基因為內源性基因，其因為核苷酸之一或多個突變諸如缺失、加入及/或取代而改變。所得 mRNA 及蛋白可(但不必)具有改變的結構或功能。對偶基因可使用標準技術鑑定(例如雜交法、擴增法及/或資料庫序列比較法)。

本發明之多核苷酸可使用化學合成法、重組法、或 PCR 獲得。化學多核苷酸合成法為技術中已詳知且不必於本文中詳細說明。熟諳此術者可使用本文提供的序列及市售之 DNA 合成儀來製得期望之 DNA 序列。

在使用重組法製造多核苷酸方面，可將包含期望序列之多核苷酸插入適當載體中，接著可將該載體引入適當宿主細胞中以供複製及擴增，如同本文進一步討論。多核苷酸可藉技術中已知之任何方法插入宿主細胞中。細胞係藉將外源性多核苷酸藉直接攝取、細胞內吞作用、轉染法、F-配合或電穿孔法引入而轉型。一旦引入，該外源性多核苷酸 可以非整合載體(諸如質粒)形式保持於細胞內或者整合至宿主細胞基因組中。所擴增之多核苷酸可由宿主細胞藉技術中詳知之方法分離出來。例如參見 Sambrook et

al., 1989。

另外，PCR 容許 DNA 序列的再生。PCR 技術為技術中詳知且述於美國專利號碼 4,683,195、4,800,159、4,754,065 及 4,683,202、以及 PCR: The Polymerase Chain Reaction, Mullis et al. eds., Birkauswer Press, Boston, 1994 中。

RNA 可藉使用經分離之 DNA 於適當載體中，再將其插入適當宿主細胞中而得。當細胞複製且 DNA 轉錄成 RNA 時，RNA 可接著使用技術中詳知的方法分離出來，例如如同於 Sambrook et al., 1989，同上所提及者。

適當之選殖載體可根據標準技術建構，或者可選自技術中可得之大量選殖載體中。雖然所選出之選殖載體可根據所欲使用的宿主細胞而變化，但可用之選殖載體通常具有自我複製的能力、可具有針對特定限制性核酸內切酶的單一標靶、及/或可帶有標記基因以可用於選擇含有載體之殖株。適當實例包括質粒及細菌病毒，例如 pUC18、pUC19、Bluescript (例如 pBS SK+)及其衍生物、mp18、mp19、pBR322、pMB9、ColE1、pCR1、RP4、噬菌體 DNA、及穿梭載體諸如 pSA3 及 pAT28。這些及許多其他選殖載體可由商業販售商諸如 BioRad、Strategene、及 Invitrogen 得到。

表現載體通常為可複製之多核苷酸建構，其含有根據本發明之多核苷酸。這意味著表現載體必需可於宿主細胞中以游離基因體或以染色體 DNA 之完整部分的形式複

製。適當之表現載體包括(但不限定於)質粒、病毒載體，包括腺病毒、腺相關性病毒、反轉錄病毒、黏粒、及揭示於 PCT 公開號 WO 87/04462 中之表現載體。載體組份通常可包括但不限於一或多種下列者：信號序列；複製起點；一或多種標記基因；適當轉錄調控元件(諸如啓動子、增強子及終止子)。在表現(亦即轉譯)方面，通常亦需要一或多種轉譯調控元件諸如核糖體結合位、轉譯起始位及終止密碼子。

含有所關注多核苷酸之載體可藉任何一些適當方法包括電穿孔法、轉染法使用氯化鈣、氯化銣、磷酸鈣、DEAE-聚葡萄糖、或其他物質；基因槍轉化法；脂質轉染法；及感染法(例如其中載體為感染劑諸如疫苗病毒)引入宿主細胞中。引入性載體或多核苷酸之選擇通常依宿主細胞之特色而定。

本發明亦提供宿主細胞，其包含本文所述之任何多核苷酸。可過度表現異源 DNA 之任何宿主細胞均可用於達到分離出編碼所關注抗體、多肽或蛋白之基因的目的。哺乳動物宿主細胞之非限制性實例包括(但不限制於) COS、HeLa、及 CHO 細胞。亦參見 PCT 公開案號 WO 87/04462。適當之非哺乳動物宿主細胞包括原核生物(諸如大腸桿菌(*E. coli*)或枯草桿菌(*B. subtillis*))及酵母菌(諸如釀酒酵母(*S. cerevisae*)、粟酒裂殖酵母(*S. pombe*)；或乳酸克魯維酵母(*K. lactis*))。較佳地，宿主細胞表現 cDNA 的程度約 5 倍地高於、更佳地 10 倍地高於、甚至

更佳地 20 倍地高於宿主細胞內如果存在之相應內源性抗體或蛋白者。篩選用於特異地結合至 BCMA 或 BCMA 結構域 (例如結構域 1-4)的宿主細胞係藉免疫分析法或 FACS 達成。過度表現所關注抗體或蛋白的細胞可被鑑定出。

本發明之代表性材料係於 2015 年 4 月 15 日寄存於美國菌種保存中心(American Type Culture Collection)(ATCC)。具有 ATCC 寄存編號 PTA-122094 之載體為編碼人源化 BCMA 抗體重鏈可變區之多核苷酸，而具有 ATCC 寄存編號 PTA-122093 之載體為編碼人源化 BCMA 抗體輕鏈可變區之多核苷酸。該寄存物係於國際承認用於專利程序的微生物寄存布達佩斯條約條款及其下之規章(布達佩斯條約)下進行。此保證寄存之活培養物由寄存日起維持 30 年。寄存物可由 ATCC 根據布達佩斯條約條款得到，且接受輝瑞公司(Pfizer, Inc.)與 ATCC 之間的協議，該協議保證在相關的美國專利發布時或在任何美國或外國申請案的公眾公開時，無論誰先，公眾可永久且未限制地得到寄存物之培養物的子代，且保證由獲得授權的美國專利商標局委員(U.S. Commissioner of Patents and Trademarks)根據 35 U.S.C. Section 122 及其隨後之委員規則(包括 37 C.F.R. Section 1.14 且特別參照 886 OG 638)決定的個人可得到該子代。

本申請案的受讓人已同意，如果寄存物上的材料培養物在適當條件下培養時萬一死亡、丟失或被破壞，則要在

接到通知後立即更換另一相同的材料。所保存之材料的可得性不應解釋為對違反任何政府當局根據其專利法所授予的權利實施本發明的許可。

BCMA 抗體共軛物

本發明亦提供如本文所述之 BCMA 抗體或其抗原結合片段之共軛物(或免疫共軛物)，其中該抗體或抗原結合片段係直接或間接地經由連接子共軛至用於標靶免疫療法(例如，抗體藥物共軛物)之劑(例如細胞毒性劑)。例如，細胞毒性劑可連接或共軛至如本文所述之 BCMA 抗體或其抗原結合片段以供將細胞毒性劑靶向局部遞送至腫瘤(例如表現 BCMA 之腫瘤)。

用於將細胞毒性劑或其他治療劑共軛至抗體之方法已述於各種公開案中。例如，可於抗體中經由離胺酸側鏈胺或經由藉將鍵間之二硫鍵還原而活化之半胱胺酸巯基進行化學修飾以供發生共軛反應。例如參見 Tanaka et al., FEBS Letters 579:2092-2096, 2005, 及 Gentle et al., Bioconjugate Chem. 15:658-663, 2004。於抗體之特異性位置工程化以供以界定之化學計量與特異性藥物共軛之反應性半胱胺酸殘基亦已說明。例如參見 Junutula et al., Nature Biotechnology, 26:925-932, 2008。使用含醯基給予體麩醯胺酸之標籤或內源性麩醯胺酸藉於轉麩醯胺酸酶及胺之存在下工程化之多肽(例如細胞毒性劑，其包含或附接至反應性胺)使具反應性(亦即形成作為醯基給予體之共

價鍵的能力)所進行之共軛作用亦於國際專利申請案WO2012/059882及WO2015015448中說明。

一些實施態樣中，如本文所述之 BCMA 抗體或共軛物包含含醯基給予體麩醯胺酸之標籤，其於抗體之特異性位置工程化(例如羧基端、胺基端、或於 BCMA 抗體之其他位置)。一些實施態樣中，該標籤包含胺基酸麩醯胺酸(Q)或胺基酸序列 LQG、LLQGG (SEQ ID NO:318)、LLQG (SEQ ID NO:454)、LSLSQG (SEQ ID NO：455)、GGGLLQGG (SEQ ID NO：456)、GLLQG (SEQ ID NO：457)、LLQ、GSPLAQSHGG (SEQ ID NO：458)、GLLQGGG (SEQ ID NO：459)、GLLQGG (SEQ ID NO：460)、GLLQ (SEQ ID NO：461)、LLQLLQGA (SEQ ID NO：462)、LLQGA (SEQ ID NO：463)、LLQYQGA (SEQ ID NO：464)、LLQGSG (SEQ ID NO：465)、LLQYQG (SEQ ID NO：466)、LLQLLQG (SEQ ID NO：467)、SLLQG (SEQ ID NO：468)、LLQLQ (SEQ ID NO：469)、LLQLLQ (SEQ ID NO：470)、LLQGR (SEQ ID NO：471)、LLQGPP (SEQ ID NO：472)、LLQGPA (SEQ ID NO：473)、GGLLQGPP (SEQ ID NO：474)、GGLLQGA (SEQ ID NO：475)、LLQGPGK (SEQ ID NO：476)、LLQGPG (SEQ ID NO：477)、LLQGP (SEQ ID NO：478)、LLQP (SEQ ID NO：479)、LLQPGK (SEQ ID NO：480)、LLQAPGK (SEQ ID NO：481)、LLQGAPG (SEQ ID NO：482)、LLQGAP (SEQ ID NO：483)、及 LLQLQG

(SEQ ID NO：484)。

一些實施態樣中，如本文所述之 BCMA 抗體或共軛物包含含醯基給予體麩醯胺酸之標籤，其於抗體之特異性位置工程化，其中該標籤包含胺基酸序列 GGLLQGPP (SEQ ID NO：474)或 GGLLQGA (SEQ ID NO：475)，該胺基酸序列在 BCMA 抗體之輕鏈羧基端工程化。一些實施態樣中，如本文所述之 BCMA 抗體或共軛物包含含醯基給予體麩醯胺酸之標籤，其於抗體之特異性位置工程化，其中該標籤包含胺基酸序列 LLQG (SEQ ID NO：454)，該胺基酸序列在 BCMA 抗體之重鏈中的殘基 T135 之後工程化。其他實施態樣中，如本文所述之 BCMA 抗體或共軛物包含含醯基給予體麩醯胺酸之標籤，其於抗體之特異性位置工程化，其中該標籤包含胺基酸序列 LLQGA (SEQ ID NO：463) 或 LLQGPP (SEQ ID NO：472)，該胺基酸序列在 BCMA 抗體之重鏈羧基端工程化且其中位於重鏈羧基端之離胺酸殘基被刪除。一些實施態樣中，如本文所述之 BCMA 抗體或共軛物包含於 BCMA 抗體之位置 297 (EU 編號方案)的胺基酸取代。例如，胺基酸天冬醯胺酸 (N)可於 BCMA 抗體之位置 297 經麩醯胺酸 (Q)或丙胺酸 (A)取代。

亦提供經分離之抗體，其包含含醯基給予體麩醯胺酸之標籤及在抗體位置 222、340、或 370 (EU 編號方案)之胺基酸修飾，其中該修飾為胺基酸缺失、插入、取代、突變、或其任何組合。因此，一些實施態樣中，提供如本文

所述之 BCMA 抗體或共軛物，其包含含醯基給予體麩醯胺酸之標籤(例如 Q、LQG、LLQGG (SEQ ID NO:318)、LLQG (SEQ ID NO:454)、LSLSQG (SEQ ID NO：455)、GGGLLQGG (SEQ ID NO：456)、GLLQG (SEQ ID NO：457)、LLQ、GSPLAQSHGG (SEQ ID NO：458)、GLLQGGG (SEQ ID NO：459)、GLLQGG (SEQ ID NO：460)、GLLQ (SEQ ID NO：461)、LLQLLQGA (SEQ ID NO：462)、LLQGA (SEQ ID NO：463)、LLQYQGA (SEQ ID NO：464)、LLQGSG (SEQ ID NO：465)、LLQYQG (SEQ ID NO：466)、LLQLLQG (SEQ ID NO：467)、SLLQG (SEQ ID NO：468)、LLQLQ (SEQ ID NO：469)、LLQLLQ (SEQ ID NO：470)、LLQGR (SEQ ID NO：471)、LLQGPP (SEQ ID NO：472)、LLQGPA (SEQ ID NO：473)、GGLLQGPP (SEQ ID NO：474)、GGLLQGA (SEQ ID NO：475)、LLQGPGK (SEQ ID NO：476)、LLQGPG (SEQ ID NO：477)、LLQGP (SEQ ID NO：478)、LLQP (SEQ ID NO：479)、LLQPGK (SEQ ID NO：480)、LLQAPGK (SEQ ID NO：481)、LLQGAPG (SEQ ID NO：482)、LLQGAP (SEQ ID NO：483)、及 LLQLQG (SEQ ID NO：484))，該標籤在 BCMA 抗體的特異性位置(例如重鏈或輕鏈之羧基端、抗體重鏈之殘基 T135 或其他位置)共軛，及包含於抗體位置 222、340、或 370(EU 編號方案)之胺基酸修飾。一些實施態樣中，該胺基酸修飾為將離胺酸取代成為精胺酸 (例如 K222R、K340R、或

K370R)。

一些實施態樣中，如本文所述之 BCMA 抗體或共軛物包含含醯基給予體麩醯胺酸之標籤，該標籤包含在 BCMA 抗體輕鏈之 C 端工程化的序列 GGLLQGPP (SEQ ID NO：474)，及包含於抗體位置 222 (EU 編號方案)由離胺酸經胺基酸取代成為精胺酸。一些實施態樣中，如本文所述之 BCMA 抗體或共軛物包含含醯基給予體麩醯胺酸之標籤，該標籤包含在 BCMA 抗體輕鏈之 C 端工程化的序列 GGLLQGA (SEQ ID NO：475)，及包含於抗體位置 222 (EU 編號方案)由離胺酸經胺基酸取代成為精胺酸。一些實施態樣中，如本文所述之 BCMA 抗體或共軛物包含含醯基給予體麩醯胺酸之標籤，該標籤包含在 BCMA 抗體重鏈之 C 端工程化的序列 LLQGA (SEQ ID NO：463)，及包含於抗體位置 222 (EU 編號方案)由離胺酸經胺基酸取代成為精胺酸。其中位於重鏈羧基端之離胺酸殘基被刪除。一些實施態樣中，如本文所述之 BCMA 抗體或共軛物包含含醯基給予體麩醯胺酸之標籤，該標籤包含在 BCMA 抗體重鏈之殘基 T135 之後工程化的序列 LLQG (SEQ ID NO：454)，及包含於抗體位置 222 (EU 編號方案)由離胺酸經胺基酸取代成為精胺酸。

一些實施態樣中，如本文所述之 BCMA 抗體或共軛物，其包含含醯基給予體麩醯胺酸之標籤，該標籤包含於 BCMA 抗體之位置 297 工程化之麩醯胺酸或於位置 297 由天冬醯胺酸(N)經胺基酸取代成另一胺基酸，及包含抗體

位置 222 (EU 編號方案)由離胺酸經胺基酸取代成為精胺酸。例如，一些實施態樣中，如本文所述之 BCMA 抗體或共軛物包含含醯基給予體麩醯胺酸之標籤，該標籤包含在 BCMA 抗體輕鏈之 C 端工程化的序列 GGLLQGPP (SEQ ID NO：474)、於 BCMA 抗體之位置 297 由天冬醯胺酸(N)經胺基酸取代成麩醯胺酸 (Q)、及抗體位置 222 (EU 編號方案)由離胺酸經胺基酸取代成為精胺酸。一些實施態樣中，如本文所述之 BCMA 抗體或共軛物包含含醯基給予體麩醯胺酸之標籤，該標籤包含在 BCMA 重鏈中之殘基 T135 之後工程化的序列 LLQG (SEQ ID NO：454)、於 BCMA 抗體之位置 297 由天冬醯胺酸(N)經胺基酸取代成丙胺酸 (A)、及抗體位置 222 (EU 編號方案)由離胺酸經胺基酸取代成為精胺酸。

可共軛至本發明 BCMA 抗體或抗原結合片段之劑包括但不限於細胞毒性劑、免疫調節劑、顯影劑、治療性蛋白、生物聚合物、或寡核苷酸。

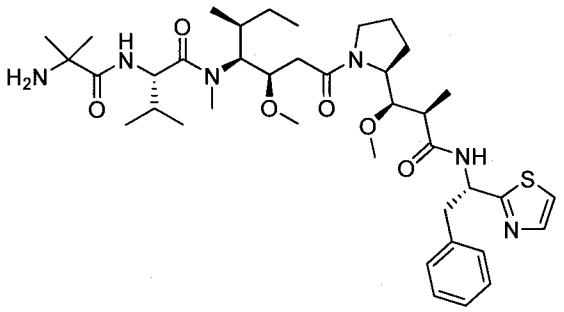
細胞毒性劑之實例包括但不限於蒽環、奧利他汀(auristatin)、多拉司他汀(dolastatin)、考布他汀(combretastatin)、倍癌黴素(duocarmycin)、吡咯并苯並二氮雜環庚三烯二聚物(pyrrolobenzodiazepine dimer)、吲哚啉并-苯並二氮雜環庚三烯二聚物(indolino-benzodiazepine dimer)、烯二炔(enediyne)、格爾德黴素(geldanamycin)、美坦素(maytansine)、嘌呤黴素(puromycin)、紫杉烷(taxane)、長春花生物鹼(vinca alkaloid)、喜樹鹼

(camptothecin)、微管溶素(tubulysin)、半星芒素(hemiasterlin)、司普力西歐他汀(spliceostatin)、普拉二烯內酯(pladienolide)、及其立體異構物、同電子排列體、類似物、或衍生物。

蒽環衍生自細菌鏈黴菌屬(*Strepomyces*)且已用於治療廣泛範圍之癌症，諸如白血病、淋巴瘤、乳癌、子宮癌、卵巢癌、及肺癌。例示之蒽環包括但不限於道諾紅黴素(daunorubicin)、阿黴素(doxorubicin) (亦即 adriamycin)、表柔比星(epirubicin)、艾達黴素(idarubicin)、戊柔比星(valrubicin)、及米托蒽醌(mitoxantrone)。

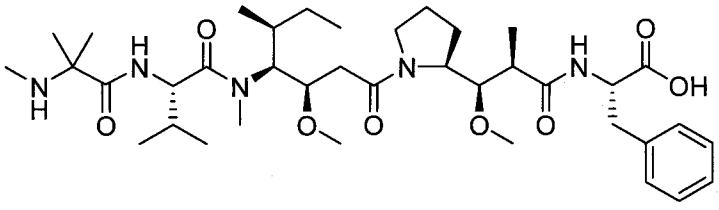
多拉司他汀類(dolastatins)及其肽性類似物及衍生物奧利他汀類(auristatins)為高度有效之抗有絲分裂劑，其已顯示具有抗癌症及抗黴菌活性。例如參見美國專利號碼5,663,149 及 Pettit et al., *Antimicrob. Agents Chemother.* 42:2961-2965, 1998。例示之多拉司他汀(dolastatins)及奧利他汀類(auristatins)包括但不限於多拉司他汀10(dolastatin 10)、奧利他汀 E(auristatin E)、奧利他汀 EB(auristatin EB) (AEB)、奧利他汀 EFP (auristatin EFP)(AEFP)、MMAD (單甲基奧利他汀 D (Monomethyl Auristatin D)或單甲基多拉司他汀 10(Monomethyl dolastatin 10))、MMAF (單甲基奧利他汀 F (Monomethyl auristatin F)或 N-甲基纈胺酸-纈胺酸-海兔異白胺酸(dolaisoleuine)-海兔脯胺酸(dolaproline)-苯基丙胺酸)、MMAE (單甲基奧利他汀 E (Monomethyl Auristatin E)或

N-甲基纈胺酸-纈胺酸-海兔異白胺酸(dolaisoleuine)- 海兔脯胺酸(dolaproline)-降麻黃鹼)、5-苯甲醯基戊酸-AE 酯(AEVB)、及其他新穎奧利他汀類(auristatins)(諸如述於美國公開案號 2013/0129753 中者)。一些實施態樣中，奧利他汀(auristatin)為具有下面結構之 0101 (2-甲基丙胺醯基-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-3-甲氧基-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-1-甲氧基-2-甲基-3-側氧基-3-{[(1*S*)-2-苯基-1-(1,3-噻唑-2-基)乙基]胺基}丙基]吡咯啶-1-基}-5-甲基-1-側氧基庚-4-基]-*N*-甲基-L-纈胺醯胺)：



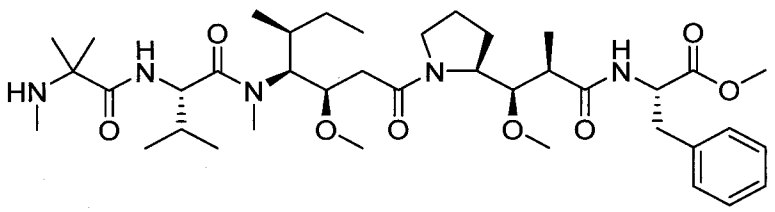
。

一些實施態樣中，奧利他汀(auristatin)為具有下面結構之 3377 (N,2-二甲基丙胺醯基-N-{(1S,2R)-4-{(2S)-2-[(1R,2R)-3-{[(1S)-1-羧基-2-苯乙基]胺基}-1-甲氧基-2-甲基-3-側氧基丙基]吡咯啶-1-基}-2-甲氧基-1-[(1S)-1-甲基丙基]-4-側氧基丁基}-N-甲基-L-纈胺醯胺) ：

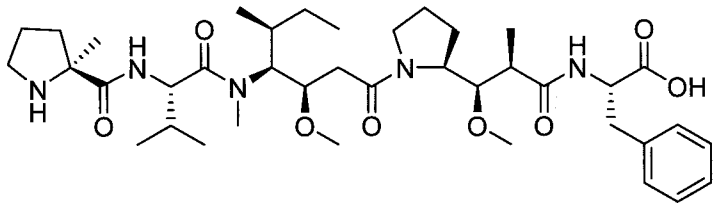


一些實施態樣中，奧利他汀(auristatin)為具有下面結

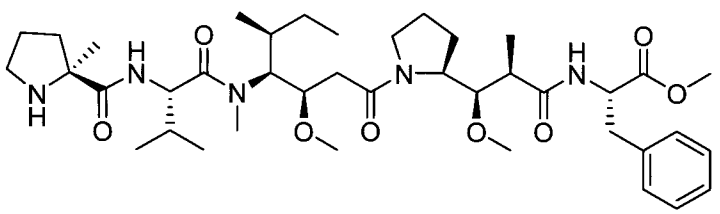
構之 0131-OMe (N,2-二甲基丙胺醯基-N-[(3R,4S,5S)-3-甲氧基-1-{(2S)-2-[(1R,2R)-1-甲氧基-3-{[(2S)-1-甲氧基-1-側氧基-3-苯基丙-2-基]胺基}-2-甲基-3-側氧基丙基]吡咯啶-1-基}-5-甲基-1-側氧基庚-4-基]-N-甲基-L-纈胺醯胺)：



其他實施態樣中，奧利他汀(auristatin)為具有下面結構之 0131 (2-甲基-L-proly-N-[(3R,4S,5S)-1-{(2S)-2-[(1R,2R)-3-{[(1S)-1-羧基-2-苯乙基]胺基}-1-甲氧基-2-甲基-3-側氧基丙基]吡咯啶-1-基}-3-甲氧基-5-甲基-1-側氧基庚-4-基]-N-甲基-L-纈胺醯胺)：



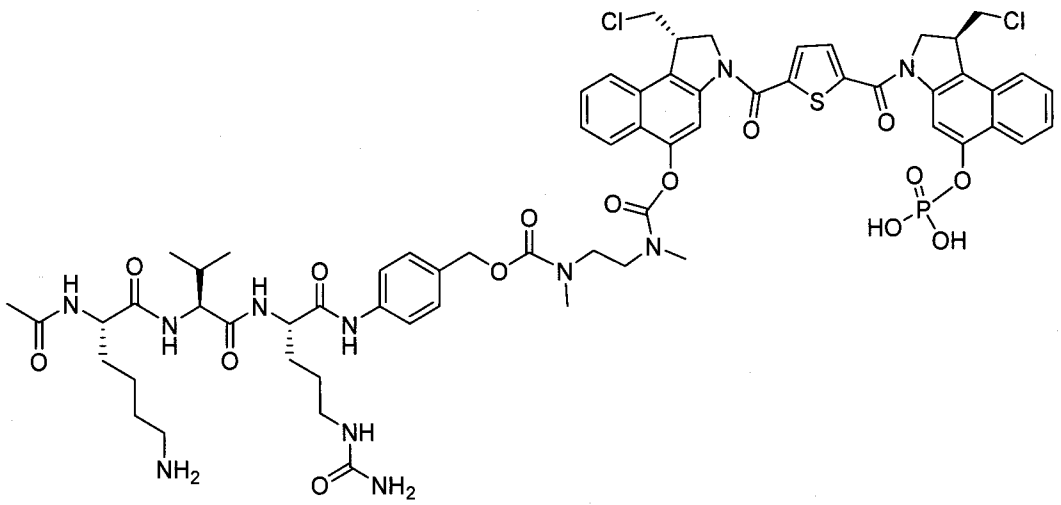
其他實施態樣中，奧利他汀(auristatin)為具有下面結構之 0121 (2-甲基-L-proly-N-[(3R,4S,5S)-1-{(2S)-2-[(1R,2R)-3-{[(2S)-1-甲氧基-1-側氧基-3-苯基丙-2-基]胺基}-1-甲氧基-2-甲基-3-側氧基丙基]吡咯啶-1-基}-3-甲氧基-5-甲基-1-側氧基庚-4-基]-N-甲基-L-纈胺醯胺)：



喜樹鹼(camptothecin)為細胞毒性喹啉生物鹼，其可抑制拓樸異構酶 I。喜樹鹼(camptothecin)及其衍生物之實例包括但不限於拓樸替康(topotecan)及伊立替康(irinotecan)，及其代謝物諸如 SN-38。

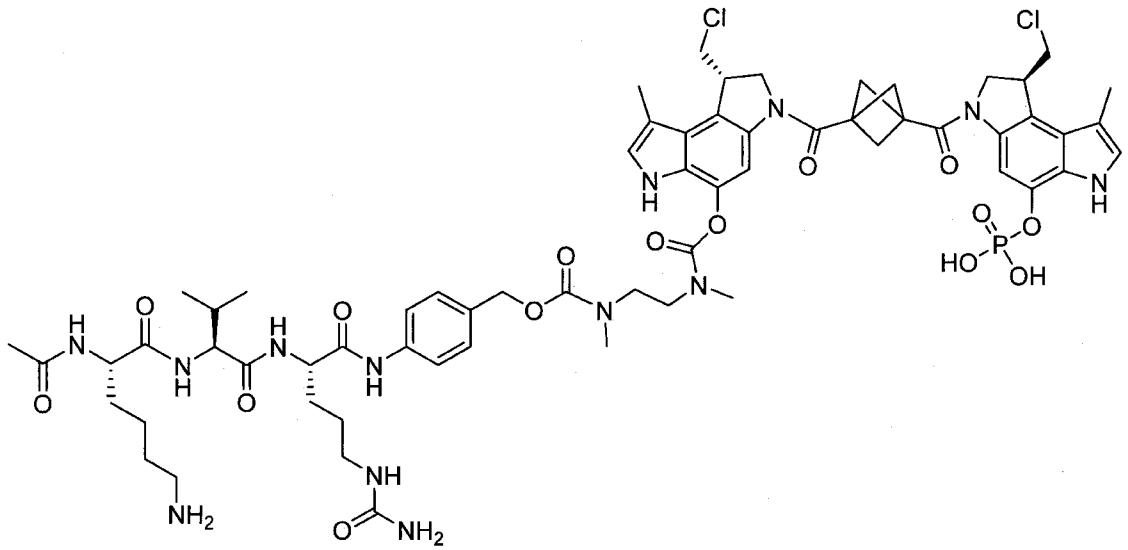
考布他汀類(combretastatins)為天然酚類，其於腫瘤中具有血管裂解性質。例示之考布他汀類(combretastatins)及其衍生物包括但不限於考布他汀 A-4(combretastatin A-4)(CA-4)及奧瑞布林(ombrabulin)。

倍癌黴素(duocarmycin)及 CC-1065 為具有細胞毒性效力之 DNA 烷基化劑。參見 Boger and Johnson, *PNAS* 92:3642-3649 (1995)。例示之倍癌黴素(duocarmycin)及 CC-1065 包括但不限於(+)-倍癌黴素 A(duocarmycin A)及(+)-倍癌黴素 SA(duocarmycin SA)、(+)-CC-1065、及如同於國際專利申請案 PCT/IB2015/050280 中揭示之化合物包括但不限於具有下面結構之 N~2~-乙醯基-L-離胺醯基-L-纈胺醯基-N~5~-胺甲醯基-N-[4-({[(2-{[({(1S)-1-(氯甲基)-3-[(5-{[(1S)-1-(氯甲基)-5-(膦醯氧基)-1,2-二氫-3H-苯并[e]吲哚-3-基]羰基}噻吩-2-基)羰基]-2,3-二氫-1H-苯并[e]吲哚-5-基}氧基)羰基](甲基)胺基}乙基)(甲基)胺甲醯基]氧基}甲基)苯基]-L-鳥胺醯胺：



，

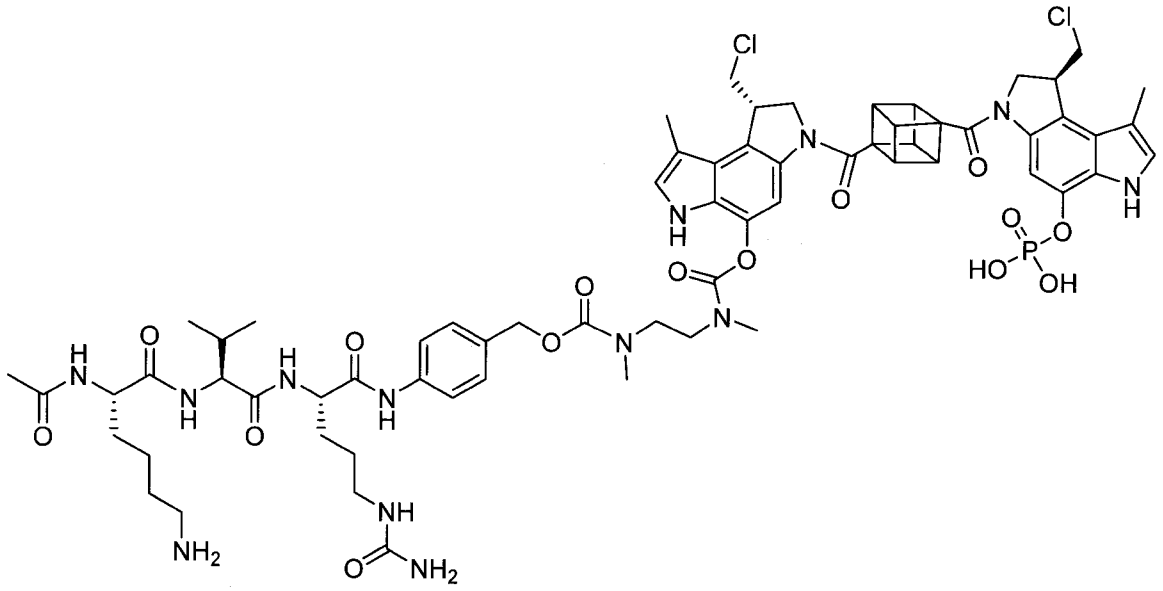
具有下面結構之 N~2~-乙醯基-L-離胺醯基-L-纈胺醯基-N~5~-胺甲醯基-N-[4-({[(2-{[({(8S)-8-(氯甲基)-6-[(3-{[(1S)-1-(氯甲基)-8-甲基-5-(膦醯氧基)-1,6-二氫吡咯并[3,2-e]吲哚-3(2H)-基]羰基}雙環[1.1.1]戊-1-基)羰基]-1-甲基-3,6,7,8-四氫吡咯并[3,2-e]吲哚-4-基}氧基)羰基](甲基)胺基}乙基)(甲基)胺甲醯基]氧基}甲基)苯基]-L-鳥胺醯胺：



，

，具有下面結構之 N~2~-乙醯基-L-離胺醯基-L-纈胺醯基-N~5~-胺甲醯基-N-[4-({[(2-{[({(8S)-8-(氯甲基)-6-[(4-

{[(1S)-1-(氯甲基)-8-甲基-5-(膦醯氧基)-1,6-二氫吡咯并[3,2-e]吲哚-3(2H)-基]羰基}五環[4.2.0.0~2,5~.0~3,8~.0~4,7~]辛-1-基)羰基]-1-甲基-3,6,7,8-四氫吡咯并[3,2-e]吲哚-4-基}氧基)羰基](甲基)胺基}乙基)(甲基)胺甲醯基]氧基}甲基)苯基]-L-鳥胺醯胺：



。

烯二炔類(enediynes)為一種抗腫瘤性細菌產物類別，其特徵在於九及十員環或者共軛三-雙-三鍵之環狀系統的存在。例示之烯二炔類(enediynes)包括但不限於卡奇黴素(calicheamicin)、埃斯培拉黴素(esperamicin)、恩西拉黴素(uncialamicin)、達拉黴素(dynemicin)、及其衍生物。

格爾德黴素類(geldanamycins)為苯醌安莎黴素抗生素(benzoquinone ansamycin antibiotic)，其結合至 Hsp90 (熱休克蛋白 90)且已為已使用之抗腫瘤藥。例示之格爾德黴素類(geldanamycins)包括但不限於 17-AAG (17-N-烯丙基胺基-17-脫甲氧基格爾德黴素)及 17-DMAG (17-二甲胺基乙胺基-17-脫甲氧基格爾德黴素)。

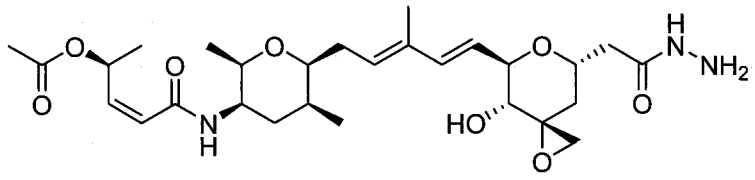
半星芒素(hemiasterlin)及其類似物(例如 HTI-286)結合至微管蛋白，裂解正常之微管動態學，且於化學計量下使微管解聚合化。

美坦素類(maytansines)或其衍生物類美坦素類(maytansinoids)可藉於有絲分裂期間經由抑制微管蛋白之聚合以抑制微管形成而抑制細胞增殖。參見 Remillard et al., Science 189:1002-1005, 1975。例示之美坦素類(maytansines)及類美坦素類(maytansinoids)包括但不限於美登素(mertansine) (DM1)及其衍生物以及安絲菌素(ansamitocin)。

吡咯并苯並二氮雜環庚三烯二聚物(pyrrolobenzodiazepine dimers)(PBDs)及吲哚啉并-苯並二氮雜環庚三烯二聚物(indolino-benzodiazepine dimers) (IGNs)為含有一或多種免疫功能基或其相等物之抗腫瘤劑，其結合至雙螺旋DNA。PBD 及 IGN 分子係以天然產物安曲黴素(athramycin)為基底，且與 DNA 以序列選擇性方式交互作用，又較佳地為嘌呤-鳥嘌呤-嘌呤序列。例示之 PBDs 及其類似物包括但不限於 SJG-136。

司普力西歐他汀類(spliceostatins)及普拉二烯內酯類(pladienolides)為抗腫瘤劑，其抑制剪接及與剪接體 SF3b 交互作用。司普力西歐他汀類(spliceostatins)包括但不限於司普力西歐他汀 A(spliceostatin A)、FR901464、及具有下面結構之乙酸(2S,3Z)-5-{[(2R,3R,5S,6S)-6-{(2E,4E)-5-[(3R,4R,5R,7S)-7-(2-肼基-2-側氧基乙基)-4-羥基-1,6-二氧

雜螺[2.5]辛-5-基]-3-甲基戊-2,4-二烯-1-基}-2,5-二甲基四氫-2H-哌喃-3-基]胺基}-5-側氧基戊-3-烯-2-基酯：



。普拉二烯內酯類(pladienolides)之實例包括但不限於普拉二烯內酯B(pladienolide B)、普拉二烯內酯 D(pladienolide D)、或 E7107。

紫杉烷類(taxanes)為雙萜類，其作為抗微管蛋白劑或有絲分裂抑制劑。例示之紫杉烷類(taxanes)包括但不限於太平洋紫杉醇(paclitaxel)(例如 TAXOL®)及歐洲紫杉醇(docetaxel)(TAXOTERE®)。

微管溶素類(tubulysins)為由黏球菌(myxobacteria)菌型中分離出來的天然產物，其已顯示可使微管解聚合化且誘使有絲分裂停頓。例示之微管溶素類(tubulysins)包括但不限於微管溶素 A(tubulysin A)、微管溶素 B(tubulysin B)、及微管溶素 D(tubulysin D)。

長春花生物鹼類(Vinca alkyloids)亦為抗微管蛋白劑。例示之長春花生物鹼類(Vinca alkyloids)包括但不限於長春新鹼(vincristine)、長春花鹼(vinblastine)、長春花鹼醯胺(vindesine)、及長春瑞濱(vinorelbine)。

因此，一些實施態樣中，細胞毒性劑選自由以下所組成之群組：MMAD (單甲基奧利他汀 D(Monomethyl Auristatin D)、0101 (2-甲基丙胺醯基-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-3-甲

氧基-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-1-甲氧基-2-甲基-3-側氧基-3-{[(1*S*)-2-苯基-1-(1,3-噻唑-2-基)乙基]胺基}丙基]吡咯啶-1-基}-5-甲基-1-側氧基庚-4-基]-*N*-甲基-L-纈胺醯胺)、3377 (N,2-二甲基丙胺醯基-N-{(1S,2R)-4-{(2S)-2-[(1R,2R)-3-{[(1S)-1-羧基-2-苯乙基]胺基}-1-甲氧基-2-甲基-3-側氧基丙基]吡咯啶-1-基}-2-甲氧基-1-[(1S)-1-甲基丙基]-4-側氧基丁基}-N-甲基-L-纈胺醯胺)、0131 (2-甲基-L-proly-N-[(3R,4S,5S)-1-{(2S)-2-[(1R,2R)-3-{[(1S)-1-羧基-2-苯乙基]胺基}-1-甲氧基-2-甲基-3-側氧基丙基]吡咯啶-1-基}-3-甲氧基-5-甲基-1-側氧基庚-4-基]-N-甲基-L-纈胺醯胺)、0131-OMe (N,2-二甲基丙胺醯基-N-[(3R,4S,5S)-3-甲氧基-1-{(2S)-2-[(1R,2R)-1-甲氧基-3-{[(2S)-1-甲氧基-1-側氧基-3-苯基丙-2-基]胺基}-2-甲基-3-側氧基丙基]吡咯啶-1-基}-5-甲基-1-側氧基庚-4-基]-N-甲基 L-纈胺醯胺)、0121(2-甲基-L-proly-N-[(3R,4S,5S)-1-{(2S)-2-[(1R,2R)-3-{[(2S)-1-甲氧基-1-側氧基-3-苯基丙-2-基]胺基}-1-甲氧基-2-甲基-3-側氧基丙基]吡咯啶-1-基}-3-甲氧基-5-甲基-1-側氧基庚-4-基]-N-甲基-L-纈胺醯胺)、及乙酸(2S,3Z)-5-{[(2R,3R,5S,6S)-6-{(2E,4E)-5-[(3R,4R,5R,7S)-7-(2-肼基-2-側氧基乙基)-4-羥基-1,6-二氧雜螺[2.5]辛-5-基]-3-甲基戊-2,4-二烯-1-基}-2,5-二甲基四氫-2H-哌喃-3-基]胺基}-5-側氧基戊-3-烯-2-基酯。

一些實施態樣中，該劑為免疫調節劑。免疫調節劑之實例包括但不限於更昔洛韋(gancyclovier)、伊那西普

(etanercept)、他克艾司(tacrolimus)、西羅莫司(sirolimus)、沃克普林(voclosporin)、環孢靈素(cyclosporine)、雷帕黴素(rapamycin)、環磷醯胺(cyclophosphamide)、硫唑嘌呤(azathioprine)、馬替麥考分酯(mycophenolgate mofetil)、胺甲蝶呤(methotrextrate)、糖皮質激素(glucocorticoid)及其類似物、細胞激素、幹細胞生長因子、淋巴毒性、腫瘤壞死因子(TNF)、造血因子、介白素 (例如介白素-1 (IL-1)、IL-2、IL-3、IL-6、IL-10、IL-12、IL-18、及 IL-21)、集落刺激因子(例如顆粒性白血球集落刺激因子(G-CSF)及顆粒性白血球巨噬細胞集落刺激因子(GM-CSF))、干擾素(例如干擾素-α、-β 及-γ)、定名為“S 1 因子”之幹細胞生長因子、紅血球生成素及血小板生成素、或其組合。

一些實施態樣中，該劑部分為顯影劑 (例如螢光團或螯合劑)，諸如螢光素、若丹明(rhodamine)、鑭系元素螢光質、及其衍生物、或結合至螯合劑之放射性同位素。螢光團之實例包括但不限於異硫氰酸螢光素(FITC) (例如 5-FITC)、亞醯胺螢光素(fluorescein amidite) (FAM) (例如 5-FAM)、伊紅、羧基螢素素、赤蘚紅、Alexa Fluor® (例如 Alexa 350、405、430、488、500、514、532、546、555、568、594、610、633、647、660、680、700、或 750)、羧基四甲基若丹明(carboxytetramethylrhodamine) (TAMRA) (例如 5,-TAMRA)、四甲基若丹明(tetramethylrhodamine)(TMR)、及磺醯若丹明

(sulforhodamine)(SR) (例如 SR101)。螯合劑之實例包括但不限於 1,4,7,10-四氮雜環十二烷-N,N',N'',N'''-四乙酸(DOTA)、1,4,7-三氮雜環壬烷-1,4,7-三乙酸(NOTA)、1,4,7-三氮雜環壬烷,1-戊二酸-4,7-乙酸(deferoxamine)、二伸乙基三胺五乙酸(DTPA)、及 1,2-雙(o-胺基苯氧基)乙烷-N,N,N',N'-四乙酸) (BAPTA)。

螢光團之實例包括但不限於異硫氰酸螢光素(FITC)(例如 5-FITC)、亞醯胺螢光素(fluorescein amidite)(FAM)(例如 5-FAM)、伊紅、羧基螢素素、赤蘚紅、Alexa Fluor® (例如 Alexa 350、405、430、488、500、514、532、546、555、568、594、610、633、647、660、680、700、或 750)、羧基四甲基若丹明(carboxytetramethylrhodamine)(TAMRA)(例如 5,-TAMRA)、四甲基若丹明(tetramethylrhodamine)(TMR)、及磺醯若丹明(sulforhodamine)(SR) (例如 SR101)。

一些實施態樣中，治療性或診斷性放射性同位素或其他標記(例如 PET 或 SPECT 標記)可引入該共軛至本文所述 BCMA 抗體或抗原結合片段之劑中。放射性同位素或其他標記之實例包括但不限於 ^{3}H、^{11}C、^{13}N、^{14}C、^{15}N、^{15}O、^{35}S、^{18}F、^{32}P、^{33}P、^{47}Sc、^{51}Cr、^{57}Co、^{58}Co、^{59}Fe、^{62}Cu、^{64}Cu、^{67}Cu、^{67}Ga、^{68}Ga、^{75}Se、^{76}Br、^{77}Br、^{86}Y、^{89}Zr、^{90}Y、^{94}Tc、^{95}Ru、^{97}Ru、^{99}Tc、^{103}Ru、^{105}Rh、^{105}Ru、^{107}Hg、^{109}Pd、^{111}Ag、^{111}In、^{113}In、^{121}Te、^{122}Te、^{123}I、^{124}I、^{125}I、^{125}Te、^{126}I、^{131}I、^{131}In、^{133}I、^{142}Pr、

^{143}Pr、^{153}Pb、^{153}Sm、^{161}Tb、^{165}Tm、^{166}Dy、^{166}H、^{167}Tm、^{168}Tm、^{169}Yb、^{177}Lu、^{186}Re、^{188}Re、^{189}Re、^{197}Pt、^{198}Au、^{199}Au、^{201}Tl、^{203}Hg、^{211}At、^{212}Bi、^{212}Pb、^{213}Bi、^{223}Ra、^{224}Ac、或 ^{225}Ac。

一些實施態樣中，該劑為治療性蛋白包括但不限於毒素、荷爾蒙、酵素、及生長因子。

毒素蛋白(或多肽)之實例包括但不限於白喉(例如白喉 A 鏈)、假單胞菌外毒素及內毒素、蓖麻毒素(例如蓖麻毒素 A 鏈)、相思豆毒素(例如相思豆毒素 A 鏈)、莫迪素(modeccin)(例如莫迪素 A 鏈)、α-核糖毒素、三年桐蛋白(Aleurites fordii protein)、香石竹毒蛋白、核糖核酸酶(RNase)、DNase I、葡萄球菌腸毒素-A、商陸抗病毒蛋白、白樹毒素、白喉毒素、美洲商陸蛋白(Phytolaca americana protein)(PAPI、PAPII、及 PAP-S)、苦瓜抑制劑(momordica charantia inhibitor)、麻瘋素毒蛋白、巴豆毒蛋白、肥皂草抑制劑(sapaonaria officinalis inhibitor)、絲林黴素(mitogellin)、局限曲黴素、酚黴素、伊諾黴素(neomycin)、單端孢黴烯、抑制劑胱胺酸結模體(ICK)肽(例如地中海果蠅毒素(ceratotoxins))、及芋螺毒素(例如 KIIIA 或 SmIIIa)。

一些實施態樣中，該劑為生物可相容性聚合物。如本文所述之 BCMA 抗體或抗原結合片段可共軛至生物可相容性聚合物以增加血清半生期及生物活性及/或延長體內半生期。生物可相容性聚合物之實例包括水溶性聚合物諸

如聚乙二醇 (PEG)或其衍生物及含兩性離子之生物可相容性聚合物(例如含磷酸膽鹼之聚合物)。

一些實施態樣中，該劑為寡核苷酸，諸如反義寡核苷酸。

另一方面，本發明提供如本文所述之抗體或抗原結合片段的共軛物，其中該共軛物包含下式：抗體-(含醯基給予體麩醯胺酸之標籤)-(連接子)-(細胞毒性劑)，其中該含醯基給予體麩醯胺酸之標籤係於抗體或抗原結合片段之特異性位置(例如重鏈或輕鏈之羧基端、抗體重鏈之殘基 T135 之後、或其他位置)工程化，其中該標籤係共軛至連接子(例如含一或多個反應性胺(例如一級胺 NH_2)之連接子)，且其中該連接子係共軛至細胞毒性劑 (例如 MMAD 或其他奧利他汀類(auristatins)諸如 0101、0131、或 3377)。

含一或多個反應性胺之連接子的實例包括但不限於 Ac-Lys-Gly (乙醯基-離胺酸-甘胺酸)、胺基己酸、Ac-Lys-β-Ala (乙醯基-離胺酸-β-丙胺酸)、胺基-PEG2 (聚乙二醇)-C2、胺基-PEG3-C2、胺基-PEG6-C2 (或胺基 PEG6-丙醯基)、Ac-Lys-Val-Cit-PABC (乙醯基-離胺酸-纈胺酸-瓜胺酸-*p*-胺基苄氧羰基)、胺基-PEG6-C2-Val-Cit-PABC、胺基己醯基-Val-Cit-PABC、[(3R,5R)-1-{3-[2-(2-胺基乙氧基)乙氧基]丙醯基}哌啶-3,5-二基]雙-Val-Cit-PABC、[(3S,5S)-1-{3-[2-(2-胺基乙氧基)乙氧基]丙醯基}哌啶-3,5-二基]雙-Val-Cit-PABC、腐胺、或 Ac-Lys-腐胺。

一些實施態樣中，該共軛物為 1)抗體-GGLLQGPP (SEQ ID NO：474)- AcLys-VC-PABC-0101；2)抗體-AcLys-VC-PABC-0101 且包含 N297Q；3)抗體-GGLLQGPP (SEQ ID NO：474)-AcLys-VC-PABC-0101 且包含 N297Q；4)抗體-LLQG (SEQ ID NO：454)-胺基-PEG6-C2-0131 且包含 N297A；5)抗體–LLQG (SEQ ID NO：454)-胺基-PEG6-C2-3377 且包含 N297A；6)抗體-GGLLQGA (SEQ ID NO：475)-AcLys-VC-PABC-0101。一些實施態樣中，該含醯基給予體麩醯胺酸之標籤(包含例如 GGLLQGPP (SEQ ID NO：474)或 GGLLQGA (SEQ ID NO：475))係於抗體輕鏈之 C 端工程化。其他實施態樣中，該含醯基給予體麩醯胺酸之標籤 (例如 LLQGA (SEQ ID NO：463)或 LLQGPP (SEQ ID NO：472))係於抗體重鏈之 C 端工程化，其中位於 C 端之離胺酸殘基被刪除。一些實施態樣中，該含醯基給予體麩醯胺酸之標籤(包含例如 LLQG (SEQ ID NO：454))係於抗體重鏈之殘基 T135 之後工程化或者替代抗體重鏈中之胺基酸殘基 E294-N297。抗體之實例包括但不限於 P6E01/P6E01、P6E01/H3.AQ、L1.LGF/L3.KW/P6E01；L1.LGF/L3.NY/P6E01、L1.GDF/L3.NY/P6E01、L1.LGF/L3.KW/H3.AL、L1.LGF/L3.KW/H3.AP、L1.LGF/L3.KW/H3.AQ、L1.LGF/L3.PY/H3.AP、L1.LGF/L3.PY/H3.AQ、L1.LGF/L3.NY/H3.AL、L1.LGF/L3.NY/H3.AP、L1.LGF/L3.NY/H3.AQ、L1.GDF/L3.KW/H3.AL、

L1.GDF/L3.KW/H3.AP、L1.GDF/L3.KW/H3.AQ、
L1.GDF/L3.PY/H3.AQ、L1.GDF/L3.NY/H3.AL、
L1.GDF/L3.NY/H3.AP、L1.GDF/L3.NY/H3.AQ、
L3.KW/P6E01、L3.PY/P6E01、L3.NY/P6E01、
L3.PY/L1.PS/P6E01、L3.PY/L1.AH/P6E01、
L3.PY/L1.FF/P6E01、L3.PY/L1.PH/P6E01、
L3.PY/L3.KY/P6E01、L3.PY/L3.KF/P6E01、
L3.PY/H2.QR、L3.PY/H2.DY、L3.PY/H2.YQ、
L3.PY/H2.LT、L3.PY/H2.HA、L3.PY/H2.QL、
L3.PY/H3.YA、L3.PY/H3.AE、L3.PY/H3.AQ、
L3.PY/H3.TAQ、L3.PY/P6E01、L3.PY/L1.PS/H2.QR、
L3.PY/L1.PS/H2.DY、L3.PY/L1.PS/H2.YQ、
L3.PY/L1.PS/H2.LT、L3.PY/L1.PS/H2.HA、
L3.PY/L1.PS/H2.QL、L3.PY/L1.PS/H3.YA、
L3.PY/L1.PS/H3.AE、L3.PY/L1.PS/H3.AQ、
L3.PY/L1.PS/H3.TAQ、L3.PY/L1.AH/H2.QR、
L3.PY/L1.AH/H2.DY、L3.PY/L1.AH/H2.YQ、
L3.PY/L1.AH/H2.LT、L3.PY/L1.AH/H2.HA、
L3.PY/L1.AH/H2.QL、L3.PY/L1.AH/H3.YA、
L3.PY/L1.AH/H3.AE、L3.PY/L1.AH/H3.AQ、
L3.PY/L1.AH/H3.TAQ、L3.PY/L1.FF/H2.QR、
L3.PY/L1.FF/H2.DY、L3.PY/L1.FF/H2.YQ、
L3.PY/L1.FF/H2.LT、L3.PY/L1.FF/H2.HA、
L3.PY/L1.FF/H2.QL、L3.PY/L1.FF/H3.YA、

L3.PY/L1.FF/H3.AE、L3.PY/L1.FF/H3.AQ、
L3.PY/L1.FF/H3.TAQ、L3.PY/L1.PH/H2.QR、
L3.PY/L1.PH/H2.HA、L3.PY/L1.PH/H3.AE、
L3.PY/L1.PH/H3.AQ、L3.PY/L1.PH/H3.TAQ、
L3.PY/L3.KY/H2.QR、L3.PY/L3.KY/H2.DY、
L3.PY/L3.KY/H2.YQ、L3.PY/L3.KY/H2.LT、
L3.PY/L3.KY/H2.HA、L3.PY/L3.KY/H2.QL、
L3.PY/L3.KY/H3.YA、L3.PY/L3.KY/H3.TAQ、
L3.PY/L3.KF/H2.DY、L3.PY/L3.KF/H2.YQ、
L3.PY/L3.KF/H2.LT、L3.PY/L3.KF/H2.QL、
L3.PY/L3.KF/H3.YA、L3.PY/L3.KF/H3.AE、
L3.PY/L3.KF/H3.AQ、L3.PY/L3.KF/H3.TAQ、
P5A2_VHVL、A02_Rd4_0.6nM_C06、
A02_Rd4_0.6nM_C09、A02_Rd4_6nM_C16、
A02_Rd4_6nM_C03、A02_Rd4_6nM_C01、
A02_Rd4_6nM_C26、A02_Rd4_6nM_C25、
A02_Rd4_6nM_C22、A02_Rd4_6nM_C19、
A02_Rd4_0.6nM_C03、A02_Rd4_6nM_C07、
A02_Rd4_6nM_C23、A02_Rd4_0.6nM_C18、
A02_Rd4_6nM_C10、A02_Rd4_6nM_C05、
A02_Rd4_0.6nM_C10、A02_Rd4_6nM_C04、
A02_Rd4_0.6nM_C26、A02_Rd4_0.6nM_C13、
A02_Rd4_0.6nM_C01、A02_Rd4_6nM_C08、
P5C1_VHVL、C01_Rd4_6nM_C24、C01_Rd4_6nM_C26、

C01_Rd4_6nM_C10、C01_Rd4_0.6nM_C27、C01_Rd4_6nM_C20、C01_Rd4_6nM_C12、C01_Rd4_0.6nM_C16、C01_Rd4_0.6nM_C09、C01_Rd4_6nM_C09、C01_Rd4_0.6nM_C03、C01_Rd4_0.6nM_C06、C01_Rd4_6nM_C04、COMBO_Rd4_0.6nM_C22、COMBO_Rd4_6nM_C21、COMBO_Rd4_6nM_C10、COMBO_Rd4_0.6nM_C04、COMBO_Rd4_6nM_C25、COMBO_Rd4_0.6nM_C21、COMBO_Rd4_6nM_C11、COMBO_Rd4_0.6nM_C20、COMBO_Rd4_6nM_C09、COMBO_Rd4_6nM_C08、COMBO_Rd4_0.6nM_C19、COMBO_Rd4_0.6nM_C02、COMBO_Rd4_0.6nM_C23、COMBO_Rd4_0.6nM_C29、COMBO_Rd4_0.6nM_C09、COMBO_Rd4_6nM_C12、COMBO_Rd4_0.6nM_C30、COMBO_Rd4_0.6nM_C14、COMBO_Rd4_6nM_C07、COMBO_Rd4_6nM_C02、COMBO_Rd4_0.6nM_C05、COMBO_Rd4_0.6nM_C17、COMBO_Rd4_6nM_C22、COMBO_Rd4_0.6nM_C11、COMBO_Rd4_0.6nM_C29、P4G4、或 P1A11。

一變化中，該共軛物進一步包含於位置 222 由離胺酸經胺基酸取代成精胺酸。因此，例如，該共軛物為 1)抗體-GGLLQGPP (SEQ ID NO：474)- AcLys-VC-PABC-0101 且包含 K222R；2)抗體-AcLys-VC-PABC-0101 且包含 N297Q 及 K222R；3)抗體-GGLLQGPP (SEQ ID NO：474)-AcLys-VC-PABC-0101 且包含 N297Q 及 K222R；4)抗體-LLQG

(SEQ ID NO：454)-胺基-PEG6-C2-0131 且包含 N297A 及 K222R；5)抗體–LLQG (SEQ ID NO：454)-胺基-PEG6-C2-3377 且包含 N297A 及 K222R；及 6)抗體-GGLLQGA (SEQ ID NO：475)-AcLys-VC-PABC-0101 且包含 K222R。一些實施態樣中，該含醯基給予體麩醯胺酸之標籤 (包含例如 GGLLQGPP (SEQ ID NO：474)或 GGLLQGA (SEQ ID NO：475))係於抗體輕鏈之 C 端工程化。其他實施態樣中，該含醯基給予體麩醯胺酸之標籤(例如 LLQGA (SEQ ID NO：473)或 LLQGPP (SEQ ID NO：472))係於抗體重鏈之 C 端工程化，其中位於 C 端之離胺酸殘基被刪除。一些實施態樣中，該含醯基給予體麩醯胺酸之標籤(包含例如 LLQG (SEQ ID NO：454))係於抗體重鏈之殘基 T135 之後工程化或者替代抗體重鏈中之胺基酸殘基 E294-N297。抗體之實例包括但不限於 P6E01/P6E01、P6E01/H3.AQ、L1.LGF/L3.KW/P6E01；L1.LGF/L3.NY/P6E01、L1.GDF/L3.NY/P6E01、L1.LGF/L3.KW/H3.AL、L1.LGF/L3.KW/H3.AP、L1.LGF/L3.KW/H3.AQ、L1.LGF/L3.PY/H3.AP、L1.LGF/L3.PY/H3.AQ、L1.LGF/L3.NY/H3.AL、L1.LGF/L3.NY/H3.AP、L1.LGF/L3.NY/H3.AQ、L1.GDF/L3.KW/H3.AL、L1.GDF/L3.KW/H3.AP、L1.GDF/L3.KW/H3.AQ、L1.GDF/L3.PY/H3.AQ、L1.GDF/L3.NY/H3.AL、L1.GDF/L3.NY/H3.AP、L1.GDF/L3.NY/H3.AQ、L3.KW/P6E01、L3.PY/P6E01、L3.NY/P6E01、

L3.PY/L1.PS/P6E01、L3.PY/L1.AH/P6E01、

L3.PY/L1.FF/P6E01、L3.PY/L1.PH/P6E01、

L3.PY/L3.KY/P6E01、L3.PY/L3.KF/P6E01、

L3.PY/H2.QR、L3.PY/H2.DY、L3.PY/H2.YQ、

L3.PY/H2.LT、L3.PY/H2.HA、L3.PY/H2.QL、

L3.PY/H3.YA、L3.PY/H3.AE、L3.PY/H3.AQ、

L3.PY/H3.TAQ、L3.PY/P6E01、L3.PY/L1.PS/H2.QR、

L3.PY/L1.PS/H2.DY、L3.PY/L1.PS/H2.YQ、

L3.PY/L1.PS/H2.LT、L3.PY/L1.PS/H2.HA、

L3.PY/L1.PS/H2.QL、L3.PY/L1.PS/H3.YA、

L3.PY/L1.PS/H3.AE、L3.PY/L1.PS/H3.AQ、

L3.PY/L1.PS/H3.TAQ、L3.PY/L1.AH/H2.QR、

L3.PY/L1.AH/H2.DY、L3.PY/L1.AH/H2.YQ、

L3.PY/L1.AH/H2.LT、L3.PY/L1.AH/H2.HA、

L3.PY/L1.AH/H2.QL、L3.PY/L1.AH/H3.YA、

L3.PY/L1.AH/H3.AE、L3.PY/L1.AH/H3.AQ、

L3.PY/L1.AH/H3.TAQ、L3.PY/L1.FF/H2.QR、

L3.PY/L1.FF/H2.DY、L3.PY/L1.FF/H2.YQ、

L3.PY/L1.FF/H2.LT、L3.PY/L1.FF/H2.HA、

L3.PY/L1.FF/H2.QL、L3.PY/L1.FF/H3.YA、

L3.PY/L1.FF/H3.AE、L3.PY/L1.FF/H3.AQ、

L3.PY/L1.FF/H3.TAQ、L3.PY/L1.PH/H2.QR、

L3.PY/L1.PH/H2.HA、L3.PY/L1.PH/H3.AE、

L3.PY/L1.PH/H3.AQ、L3.PY/L1.PH/H3.TAQ、

L3.PY/L3.KY/H2.QR、L3.PY/L3.KY/H2.DY、
L3.PY/L3.KY/H2.YQ、L3.PY/L3.KY/H2.LT、
L3.PY/L3.KY/H2.HA、L3.PY/L3.KY/H2.QL、
L3.PY/L3.KY/H3.YA、L3.PY/L3.KY/H3.TAQ、
L3.PY/L3.KF/H2.DY、L3.PY/L3.KF/H2.YQ、
L3.PY/L3.KF/H2.LT、L3.PY/L3.KF/H2.QL、
L3.PY/L3.KF/H3.YA、L3.PY/L3.KF/H3.AE、
L3.PY/L3.KF/H3.AQ、L3.PY/L3.KF/H3.TAQ、
P5A2_VHVL、A02_Rd4_0.6nM_C06、
A02_Rd4_0.6nM_C09、A02_Rd4_6nM_C16、
A02_Rd4_6nM_C03、A02_Rd4_6nM_C01、
A02_Rd4_6nM_C26、A02_Rd4_6nM_C25、
A02_Rd4_6nM_C22、A02_Rd4_6nM_C19、
A02_Rd4_0.6nM_C03、A02_Rd4_6nM_C07、
A02_Rd4_6nM_C23、A02_Rd4_0.6nM_C18、
A02_Rd4_6nM_C10、A02_Rd4_6nM_C05、
A02_Rd4_0.6nM_C10、A02_Rd4_6nM_C04、
A02_Rd4_0.6nM_C26、A02_Rd4_0.6nM_C13、
A02_Rd4_0.6nM_C01、A02_Rd4_6nM_C08、
P5C1_VHVL、C01_Rd4_6nM_C24、C01_Rd4_6nM_C26、
C01_Rd4_6nM_C10、C01_Rd4_0.6nM_C27、
C01_Rd4_6nM_C20、C01_Rd4_6nM_C12、
C01_Rd4_0.6nM_C16、C01_Rd4_0.6nM_C09、
C01_Rd4_6nM_C09、C01_Rd4_0.6nM_C03、

C01_Rd4_0.6nM_C06、C01_Rd4_6nM_C04、COMBO_Rd4_0.6nM_C22、COMBO_Rd4_6nM_C21、COMBO_Rd4_6nM_C10、COMBO_Rd4_0.6nM_C04、COMBO_Rd4_6nM_C25、COMBO_Rd4_0.6nM_C21、COMBO_Rd4_6nM_C11、COMBO_Rd4_0.6nM_C20、COMBO_Rd4_6nM_C09、COMBO_Rd4_6nM_C08、COMBO_Rd4_0.6nM_C19、COMBO_Rd4_0.6nM_C02、COMBO_Rd4_0.6nM_C23、COMBO_Rd4_0.6nM_C29、COMBO_Rd4_0.6nM_C09、COMBO_Rd4_6nM_C12、COMBO_Rd4_0.6nM_C30、COMBO_Rd4_0.6nM_C14、COMBO_Rd4_6nM_C07、COMBO_Rd4_6nM_C02、COMBO_Rd4_0.6nM_C05、COMBO_Rd4_0.6nM_C17、COMBO_Rd4_6nM_C22、COMBO_Rd4_0.6nM_C11、COMBO_Rd4_0.6nM_C29、或 P4G4、或 P1A11。

CD3 抗體及其製造方法

本發明提供結合至 CD3 之抗體(例如人類 CD3 (SEQ ID NO：502；或登錄號：NM_000733.3)。

一方面，提供經分離之抗體或其抗原結合片段，其特異性地結合至 CD3，其中該抗體包含 SEQ ID NO：320、322、324、326、328、330、345、347、349、351、444、354、356、378、442、380、382、384、386、388、390、392、394、396、398、或 400 所示之 VH 序列的 VH CDR1、VH CDR2、及 VH CDR3；及/或輕鏈可變(VL)區，

其包含 SEQ ID NO：319、321、323、325、327、329、344、346、348、350、352、355、377、443、445、379、381、383、385、387、389、391、393、395、397、或399 所示之 VL 序列的 VL CDR1、VL CDR2、及 VL CDR3。

另一方面，提供經分離之抗體或其抗原結合片段，其特異性地結合至 CD3，其中該 VH 區包含(i) VH 互補決定區一(CDR1)，其包含 SEQ ID NO：331、332、333、401、402、403、407、408、415、416、418、419、420、424、425、426、446、447、或 448 所示之序列；(ii) VH CDR2，其包含 SEQ ID NO：334、336、337、338、339、404、405、409、410、411、412、413、414、417、418、421、422、427、428、449、或 450 所示之序列；及 iii) VH CDR3，其包含 SEQ ID NO：335、406、423、429、或 451 所示之序列；及/或輕鏈可變(VL)區，其包含(i) VL CDR1，其包含 SEQ ID NO：340、343、430、431、435、或 440、441 所示之序列；(ii) VL CDR2，其包含 SEQ ID NO：341、433、452、或 436 所示之序列；及(iii) VL CDR3，其包含 SEQ ID NO：342、432、434、437、438、439、446、或 453 所示之序列。

一些實施態樣中，提供抗體，其具有如表 3 所列之任一部分輕鏈序列及/或如表 3 所列之任一部分重鏈序列。

表 3

mAb	輕鏈	重鏈
h2B4	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINC**TSSQSLFNVRSRKNYLA**WYQQKPGQPPKLLIS**WASTRES**GVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYC**KQSYDLFT**FGSGTKLEIK (SEQ ID NO：319)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFSDY**YMTWVRQAPGKGLEWVAFI**RNRARGYT**SDHNASVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR**DRPSYYVLDY**WGQGTTVTVSS (SEQ ID NO：320)
h2B4-VH-wt VL_TK	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINC**KSSQSLFNVRSRKNYLA**WYQQKPGQPPKLLIS**WASTRES**GVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYC**KQSYDLFT**FGSGTKLEIK (SEQ ID NO：321)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFSDY**YMTWVRQAPGKGLEWVAFI**RNRARGYT**SDHNASVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR**DRPSYYVLDY**WGQGTTVTVSS (SEQ ID NO：322)
h2B4-VH-hnps VL_TK	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINC**KSSQSLFNVRSRKNYLA**WYQQKPGQPPKLLIS**WASTRES**GVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYC**KQSYDLFT**FGSGTKLEIK (SEQ ID NO：323)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFSDY**YMTWVRQAPGKGLEWVAFI**RNRARGYT**SDHNPSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR**DRPSYYVLDY**WGQGTTVTVSS (SEQ ID NO：324)
h2B4-VH-yaes VL_TK	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINC**KSSQSLFNVRSRKNYLA**WYQQKPGQPPKLLIS**WASTRES**GVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYC**KQSYDLFT**FGSGTKLEIK (SEQ ID NO：325)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFSDY**YMTWVRQAPGKGLEWVAFI**RNRARGYT**SDYAESVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR**DRPSYYVLDY**WGQGTTVTVSS (SEQ ID NO：326)
h2B4-VH-yads VL_TK	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINC**KSSQSLFNVRSRKNYLA**WYQQKPGQPPKLLIS**WASTRES**GVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYC**KQSYDLFT**FGSGTKLEIK (SEQ ID NO：327)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFSDY**YMTWVRQAPGKGLEWVAFI**RNRARGYT**SDYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR**DRPSYYVLDY**WGQGTTVTVSS (SEQ ID NO：328)

mAb	輕鏈	重鏈
h2B4-VH-yaps VL_TK	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINC**TSSQSLFNVRSRKNYLA**WYQQKPGQPPKLLIS**WASTRES**GVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYC**KQSYDLFT**FGSGTKLEIK (SEQ ID NO：329)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFSDY**YMTWVRQAPGKGLEWVAFI**RNRARGYT**SDYAPSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR**DRPSYYVLDY**WGQGTTVTVSS (SEQ ID NO：330)
h2B4-VH-hnps VL_TK-S55Y	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINC**KSSQSLFNVRSRKNYLA**WYQQKPGQPPKLLIY**WASTRES**GVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYC**KQSYDLFT**FGSGTKLEIK (SEQ ID NO：344)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFSDY**YMTWVRQAPGKGLEWVAFI**RNRARGYT**SDHNPSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR**DRPSYYVLDY**WGQGTTVTVSS (SEQ ID NO：345)
h2B4-VH-hnps VL_TK-S105Q	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINC**KSSQSLFNVRSRKNYLA**WYQQKPGQPPKLLIS**WASTRES**GVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYC**KQSYDLFT**FGQGTKLEIK (SEQ ID NO：346)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFSDY**YMTWVRQAPGKGLEWVAFI**RNRARGYT**SDHNPSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR**DRPSYYVLDY**WGQGTTVTVSS (SEQ ID NO：347)
h2B4-VH-hnps VL_TK-S55Y/S105Q	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINC**KSSQSLFNVRSRKNYLA**WYQQKPGQPPKLLIY**WASTRES**GVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYC**KQSYDLFT**FGQGTKLEIK (SEQ ID NO：348)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFSDY**YMTWVRQAPGKGLEWVAFI**RNRARGYT**SDHNPSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR**DRPSYYVLDY**WGQGTTVTVSS (SEQ ID NO：349)
2B4	DIVMSQSPPSLAVSVGDKVTMSC**TSSQSLFNSRSRKNYLA**WYQQKSGQSPKLLIS**WASTRES**GVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAVYYC**KQSYDLFT**FGSGTKLEIK (SEQ ID NO：350)	EVKLVESGGGLVQPGGSLRLSCATF**GFTFTD**YYMTWVRQPPGKALEWVAFI**RNRARGYT**SDHNASVKGRFTISRDNSQNILYLQMNTLRAEDSATYYCAR**DRPSYYVLDY**WGQGTTVTVSS (SEQ ID NO：351)

mAb	輕鏈	重鏈
h2B4-11	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINC**TSSQSLFNSRSRKNYLA**WYQQKPGQPPKLLIS**WASTRES**GVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYC**QQSYDTFT**FGSGTKLEIK (SEQ ID NO：445)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFSDY**YMTWVRQAPGKGLEWVAFI**RNRARGYT**SDHNASVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR**DRPSYYVLDY**WGQGTTVTVSS (SEQ ID NO：444)
1C10	DIVMSQSPSSLAVSAGEKVTMSC**KSSQSLLNSRTRKNY**LAWYQQKPGQSPKLLIY**WASTRES**GVPDRFTGSGSGTDFTLTIDSVQPEDLAVYYC**TQSFILRT**FGGGTKLEIK (SEQ ID NO：352)	QVQLQQPGSELVRPGASVILSCKASGYTFT**SY**WMHWVRQRPGQGLEWIGNI**YSGGDT**INYDEKFKNKAILTVDTSSSTAYMHLSSLTSEDSAVYYCTR**DATSRYFFDY**WGQGTTVTVSS (SEQ ID NO：354)
1A4	DIVMSQSPSSLAVSAGEKVTMSC**KSSQSLLNSRTRKNY**LAWYQQKPGQSPKLLIY**WASTRAS**GVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAIYYC**KQSFILRT**FGGGTKLEIK (SEQ ID NO：355)	QVQLQQSGPDLVKPGASVEISCKAS**GYSFTTYY**LHWVRQRPGQGLEWIGWI**FPGSDN**TKYNEKFKGKATLTADTSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYFCAR**NRDYYFDY**WGQGTTVTVSS (SEQ ID NO：356)
7A3	DIVVSQSPSSLAVSAGEKVIMSC**KSSQSLLNSRTRKNY**LAWYQLKPGQSPKLLIY**SASTRES**GVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQTEDLAVYYC**MQSFTLRT**FGGGTKLEIK (SEQ ID NO：443)	EVQLQQSGAELVRPGALVKLSCKGS**GFNIKDY**YIHWVKQRPEQGLEWIGWI**DPENGN**NKYDPKFQGKASITADTSSNIAYLQLSSLTSEDTAVYYCAR**NDNYAFDY**WGQGTTVTVSS (SEQ ID NO：442)
25A8	QAVVTQESALTTSPGEAVTLTC**RSSTGAVTTSNYAN**WVQEKPDHLFTGLIG**GTNTRAP**GVPARFSGSLIGDKAALTITGAQTEDEAIYFC**VLWYNNYWV**FGGGTKLTVL (SEQ ID NO：377)	EVQLVESGGGLVRPEGSLRLSCAAS**GFTFNTY**AMNWVRQAPGKGLEWVGR**IRSKINNYA**TYYAESVKGRFTLSRDDSLSMVYLQMNSLKNEDTAMYYCVR**HETLRSGISWFAS**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：378)

mAb	輕鏈	重鏈
16G7	QAVVTQESALTTSPGETVTLTC**R SSTGAVTTSNYAN**WVQEKPDHL FTGLIG**GTNNRAP**GVPARFSGSL IGDKAALTITGAQTEDEAIYFC**AL WYSNHWV**FGGGTKLTVL (SEQ ID NO：379)	EVQLVDSGGGLVQPKGSLKLSCA AS**GFTFNTY**AMNWVRQAPGKGLE WVARI**RSKSNNYA**TYYADSVKDR FTISRDDSQSRLYLQMNNLKTEDT AMYYCVR**HETLRSGISWFAN**WG QGTLVTVSS (SEQ ID NO：380)
h25A8-B5	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTC**R SSTGAVTTSNYAN**WVQQKPGQA PRGLIG**GTNTRAP**GTPARFSGSL LGGKAALTLSGAQPEDEAEYYC**V LWYNNYWV**FGGGTKLTVL (SEQ ID NO：381)	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCA AS**GFTFSTY**AMNWVRQAPGKGLE WVGRI**RSKINNYA**TYYAESVKGRF TISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTA VYYCVR**HETLRSGISWFAS**WGQG TLVTVSS (SEQ ID NO：382)
h25A8-B8	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTC**R SSTGAVTTSNYAN**WVQQKPGQA PRGLIG**GTNTRAP**GTPARFSGSL LGGKAALTLSGAQPEDEAEYYC**V LWYNNHWV**FGGGTKLTVL (SEQ ID NO：383)	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCA AS**GFTFSTY**AMNWVRQAPGKGLE WVGRI**RSKINNYA**TYYAESVKGRF TISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTA VYYCVR**HETLRSGISWFAS**WGQG TLVTVSS (SEQ ID NO：384)
h25A8-B12	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTC**R ASTGAVTTSNYAN**WVQQKPGQ APRGLIG**GTNTRAPG**TPARFSGS LLGGKAALTLSGAQPEDEAEYYC **VLWYNNHWV**FGGGTKLTVL (SEQ ID NO：385)	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCA AS**GFTFSTY**AMNWVRQAPGKGLE WVGRI**RSKINNYA**TYYAESVKGRF TISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTA VYYCVR**HETLRSGISWFAS**WGQG TLVTVSS (SEQ ID NO：386)
h25A8-B13	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTC**R TSTGAVTTSNYAN**WVQQKPGQA PRGLIGGTNTRAPGTPARFSGSL LGGKAALTLSGAQPEDEAEYYC**V LWYNNHWV**FGGGTKLTVL (SEQ ID NO：387)	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCA AS**GFTFSTY**AMNWVRQAPGKGLE WVGRI**RSKINNYA**TYYAESVKGRF TISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTA VYYCVR**HETLRSGISWFAS**WGQG TLVTVSS (SEQ ID NO：388)
h25A8-C5	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTC**R SSTGAVTTSNYAN**WVQQKPGQA PRGLIG**GTNTRAP**GTPARFSGSL LGGKAALTLSGAQPEDEAEYYC**V LWYNNYWV**FGGGTKLTVL (SEQ ID NO：389)	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCA AS**GFTFNTY**AMNWVRQAPGKGLE WVGRI**RSKINNYA**TYYAESVKGRF TISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTA VYYCVR**HETLRSGISWFAS**WGQG TLVTVSS (SEQ ID NO：390)

mAb	輕鏈	重鏈
h25A8-C8	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTC**R** **SSTGAVTTSNYAN**WVQQKPGQA PRGLIG**GTNTRAP**GTPARFSGSL LGGKAALTLSGAQPEDEAEYYC**V** **LWYNNHWV**FGGGTKLTVL (SEQ ID NO：391)	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCA AS**GFTFNTY**AMNWVRQAPGKGLE WVGR**IRSKINNYA**TYYAESVKGRF TISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTA VYYCVR**HETLRSGISWFAS**WGQG TLVTVSS (SEQ ID NO：392)
h25A8-D13	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTC**R** **TSTGAVTTSNYAN**WVQQKPGQA PRGLIGGTNTRAPGTPARFSGSL LGGKAALTLSGAQPEDEAEYYC**V** **LWYNNHWV**FGGGTKLTVL (SEQ ID NO：393)	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCA AS**GFTFSTY**AMNWVRQAPGKGLE WVGR**IRSHINNYA**TYYAESVKGRF TISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTA VYYCVR**HETLRSGISWFAS**WGQG TLVTVSS (SEQ ID NO：394)
h25A8-E13	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTC**R** **TSTGAVTTSNYAN**WVQQKPGQA PRGLIGGTNTRAPGTPARFSGSL LGGKAALTLSGAQPEDEAEYYC**V** **LWYNNHWV**FGGGTKLTVL (SEQ ID NO：395)	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCA AS**GFTFSTY**AMNWVRQAPGKGLE WVGR**IRSKYNNYA**TYYAESVKGR FTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDT AVYYCVR**HETLRSGISWFAS**WGQ GTLVTVSS (SEQ ID NO：396)
h25A8-F13	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTC**R** **TSTGAVTTSNYAN**WVQQKPGQA PRGLIGGTNTRAPGTPARFSGSL LGGKAALTLSGAQPEDEAEYYC**V** **LWYNNHWV**FGGGTKLTVL (SEQ ID NO：397)	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCA AS**GFTFSTY**AMNWVRQAPGKGLE WVGR**ERSKINNYA**TYYAESVKGR FTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDT AVYYCVR**HETLRSGISWFAS**WGQ GTLVTVSS (SEQ ID NO：398)
h25A8-G13	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTC**R** **TSTGAVTTSNYAN**WVQQKPGQA PRGLIGGTNTRAPGTPARFSGSL LGGKAALTLSGAQPEDEAEYYC**V** **LWYNNHWV**FGGGTKLTVL (SEQ ID NO：399)	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCA AS**GFTFSTY**AMNWVRQAPGKGLE WVGR**IRSKINNYK**TYYAESVKGRF TISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTA VYYCVR**HETLRSGISWFAS**WGQG TLVTVSS (SEQ ID NO：400)

表 3 中，下面畫線的序列為根據 Kabat 之 CDR 序列而粗體字為根據 Chothia 之序列。

本發明亦提供針對 CD3 之抗體的 CDR 部分(包括 Chothia、Kabat CDR、及 CDR 接觸區)。CDR 區的測定為

熟諳此術者詳知。應理解的是，一些實施態樣中，CDR 可為 Kabat 及 Chothia CDR 之組合(亦稱為"組合 CR"或"延伸 CDR")。一些實施態樣中，CDR 為 Kabat CDR。其他實施態樣中，CDR 為 Chothia CDR。換言之，在不只一個 CDR 之實施態樣中，CDR 可為 Kabat、Chothia、組合 CDR 之任一者、或其組合。表 4 提供本文所提供之 CDR 序列的實例。

表 4

重鏈			
mAb	**CDRH1**	**CDRH2**	**CDRH3**
h2B4	DYYMT (SEQ ID NO：331) (Kabat)； GFTFSDY (SEQ ID NO： 332)(Chothia)； GFTFSDYYMT (SEQ ID NO：333) (延伸)	RNRARGYT (SEQ ID NO：417) (Chothia) FIRNRARGYTSDHNASVKG (SEQ ID NO：334) (Kabat)	DRPSYYVLDY (SEQ ID NO：335)
h2B4-VH-wt VL_TK	DYYMT (SEQ ID NO：331) (Kabat)； GFTFSDY (SEQ ID NO： 332)(Chothia)； GFTFSDYYMT (SEQ ID NO：333) (延伸)	RNRARGYT (SEQ ID NO：417) (Chothia) FIRNRARGYTSDHNASVKG(SEQ ID NO：334) (Kabat)	DRPSYYVLDY (SEQ ID NO：335)
h2B4-VH-hnps VL_TK	DYYMT (SEQ ID NO：331) (Kabat)； GFTFSDY (SEQ ID NO： 332)(Chothia)； GFTFSDYYMT (SEQ ID NO：333) (延伸)	RNRARGYT (SEQ ID NO：417) (Chothia) FIRNRARGYTSDHNPSVKG (SEQ ID NO：336) (Kabat)	DRPSYYVLDY (SEQ ID NO：335)

h2B4-VH-yaesVL_TK	DYYMT (SEQ ID NO：331) (Kabat)； GFTFSDY (SEQ ID NO： 332)(Chothia)； GFTFSDYYMT (SEQ ID NO：333) (延伸)	RNRARGYT (SEQ ID NO：417) (Chothia) FIRNRARGYTSDYAESVKG (SEQ ID NO：337) (Kabat)	DRPSYYVLDY (SEQ ID NO：335)
h2B4-VH-yadsVL_TK	DYYMT (SEQ ID NO：331) (Kabat)； GFTFSDY (SEQ ID NO： 332)(Chothia)； GFTFSDYYMT (SEQ ID NO：333) (延伸)	RNRARGYT (SEQ ID NO：417) (Chothia) FIRNRARGYTSDYADSVKG (SEQ ID NO：338) (Kabat)	DRPSYYVLDY (SEQ ID NO：335)
h2B4-VH-yapsVL_TK	DYYMT (SEQ ID NO：331) (Kabat)； GFTFSDY (SEQ ID NO： 332)(Chothia)； GFTFSDYYMT (SEQ ID NO：333) (延伸)	RNRARGYT (SEQ ID NO：417) (Chothia) FIRNRARGYTSDYAPSVKG (SEQ ID NO：339) (Kabat)	DRPSYYVLDY (SEQ ID NO：335)
h2B4-VH-hnpsVL_TK-S55Y	DYYMT (SEQ ID NO：331) (Kabat)； GFTFSDY (SEQ ID NO： 332)(Chothia)； GFTFSDYYMT (SEQ ID NO：333) (延伸)	RNRARGYT (SEQ ID NO：417) (Chothia) FIRNRARGYTSDHNPSVKG (SEQ ID NO：336) (Kabat)	DRPSYYVLDY (SEQ ID NO：335)
h2B4-VH-hnpsVL_TK-S105Q	DYYMT (SEQ ID NO：331) (Kabat)； GFTFSDY (SEQ ID NO： 332)(Chothia)； GFTFSDYYMT (SEQ ID NO：333) (延伸)	RNRARGYT (SEQ ID NO：417) (Chothia) FIRNRARGYTSDHNPSVKG(SEQ ID NO：336) (Kabat)	DRPSYYVLDY (SEQ ID NO：335)

h2B4-VH-hnpsVL_TK-S55Y/S105Q	DYYMT (SEQ ID NO：331) (Kabat)； GFTFSDY (SEQ ID NO： 332)(Chothia)； GFTFSDYYMT (SEQ ID NO：333) (延伸)	RNRARGYT (SEQ ID NO：417) (Chothia) FIRNRARGYTSDHNPSVKG (SEQ ID NO：336) (Kabat)	DRPSYYVLDY (SEQ ID NO：335)
2B4	DYYMT (SEQ ID NO：331) (Kabat)； GFTFTDY (SEQ ID NO： 415)(Chothia)； GFTFTDYYMT (SEQ ID NO：416) (延伸)	RNRARGYT (SEQ ID NO：417) (Chothia) FIRNRARGYTSDHNASVKG (SEQ ID NO：418) (Kabat)	DRPSYYVLDY (SEQ ID NO：335)
h2B4-11	DYYMT (SEQ ID NO：331) (Kabat)； GFTFSDY (SEQ ID NO： 332)(Chothia)； GFTFSDYYMT (SEQ ID NO：333) (延伸)	RNRARGYT (SEQ ID NO：417) (Chothia) FIRNRARGYTSDHNASVKG (SEQ ID NO：418) (Kabat)	DRPSYYVLDY (SEQ ID NO：335)
1C10	SYWMH (SEQ ID NO：418) (Kabat) GYTFTSY (SEQ ID NO：419) (Chothia) GYTFTSYWMH (SEQ ID NO：420) (延伸)	YSGGDT (SEQ ID NO：421) (Chothia) NIYSGGDTINYDEKFKN (SEQ ID NO：422) (Kabat)	DATSRYFFDY (SEQ ID NO：423)
1A4	TYYLH (SEQ ID NO：424) (Kabat) GYSFTTYY (SEQ ID NO：425) (Chothia) GYSFTTYYLH (SEQ ID NO：426) (延伸)	FPGSDN (SEQ ID NO：427) (Chothia) WIFPGSDNTKYNEKFKG (SEQ ID NO：428) (Kabat)	NRDYYFDY (SEQ ID NO：429)
7A3	DYYIH (SEQ ID NO：446) (Kabat) GFNIKDY(SEQ ID NO：447) (Chothia) GFNIKDYYIH (SEQ ID NO：448) (延伸)	DPENGN (SEQ ID NO：449) (Chothia) WIDPENGNNKYDPKFQG (SEQ ID NO：450) (Kabat)	NDNYAFDY (SEQ ID NO：451)

25A8	TYAMN (SEQ ID NO：401) (Kabat)； GFTFNTY (SEQ ID NO： 402)(Chothia)； GFTFNTYAMN (SEQ ID NO：403) (延伸)	RSKINNYA (SEQ ID NO：404) (Chothia) RIRSKINNYATYYAESVKG (SEQ ID NO：405) (Kabat)	HETLRSGISWFAS (SEQ ID NO：406)
16G7	TYAMN (SEQ ID NO：401) (Kabat)； GFTFNTY (SEQ ID NO： 402)(Chothia)； GFTFNTYAMN (SEQ ID NO：403) (延伸)	RSKSNNYA (SEQ ID NO：404) (Chothia) RIRSKSNNYATYYADSVKD (SEQ ID NO：405) (Kabat)	HETLRSGISWFAN (SEQ ID NO：406)
h25A8-B5	TYAMN (SEQ ID NO：401) (Kabat)； GFTFSTY (SEQ ID NO： 407)(Chothia)； GFTFSTYAMN (SEQ ID NO：408) (延伸)	RSKINNYA (SEQ ID NO：404) (Chothia) RIRSKINNYATYYAESVKG (SEQ ID NO：405) (Kabat)	HETLRSGISWFAS (SEQ ID NO：406)
h25A8-B8	TYAMN (SEQ ID NO：401) (Kabat)； GFTFSTY (SEQ ID NO： 407)(Chothia)； GFTFSTYAMN (SEQ ID NO：408) (延伸)	RSKINNYA (SEQ ID NO：404) (Chothia) RIRSKINNYATYYAESVKG (SEQ ID NO：405) (Kabat)	HETLRSGISWFAS (SEQ ID NO：406)
h25A8-B12	TYAMN (SEQ ID NO：401) (Kabat)； GFTFSTY (SEQ ID NO： 407)(Chothia)； GFTFSTYAMN (SEQ ID NO：408) (延伸)	RSKINNYA (SEQ ID NO：404) (Chothia) RIRSKINNYATYYAESVKG (SEQ ID NO：405) (Kabat)	HETLRSGISWFAS (SEQ ID NO：406)

h25A8-B13	TYAMN (SEQ ID NO：401) (Kabat)； GFTFSTY (SEQ ID NO： 407)(Chothia)； GFTFSTYAMN (SEQ ID NO：408) (延伸)	RSKINNYA (SEQ ID NO：404) (Chothia) RIRSKINNYATYYAESVKG (SEQ ID NO：405) (Kabat)	HETLRSGISWFAS (SEQ ID NO：406)
h25A8-C5	TYAMN (SEQ ID NO：401) (Kabat)； GFTFNTY (SEQ ID NO： 402)(Chothia)； GFTFNTYAMN (SEQ ID NO：403) (延伸)	RSKINNYA (SEQ ID NO：404) (Chothia) RIRSKINNYATYYAESVKG (SEQ ID NO：405) (Kabat)	HETLRSGISWFAS (SEQ ID NO：406)
h25A8-C8	TYAMN (SEQ ID NO：401) (Kabat)； GFTFNTY (SEQ ID NO： 402)(Chothia)； GFTFNTYAMN (SEQ ID NO：403)	RSKINNYA (SEQ ID NO：404) (Chothia) RIRSKINNYATYYAESVKG (SEQ ID NO：405) (Kabat)	HETLRSGISWFAS (SEQ ID NO：406)
h25A8-D13	TYAMN (SEQ ID NO：401) (Kabat)； GFTFSTY (SEQ ID NO： 407)(Chothia)； GFTFSTYAMN (SEQ ID NO：408) (延伸)	RSHINNYA (SEQ ID NO：409) (Chothia) RIRSHINNYATYYAESVKG (SEQ ID NO：410) (Kabat)	HETLRSGISWFAS (SEQ ID NO：406)
h25A8-E13	TYAMN (SEQ ID NO：401) (Kabat)； GFTFSTY (SEQ ID NO： 407)(Chothia)； GFTFSTYAMN (SEQ ID NO：408) (延伸)	RSKYNNYA (SEQ ID NO：411) (Chothia) RIRSKYNNYATYYAESVKG (SEQ ID NO：412) (Kabat)	HETLRSGISWFAS (SEQ ID NO：406)

h25A8-F13	TYAMN (SEQ ID NO：401) (Kabat)； GFTFSTY (SEQ ID NO： 407)(Chothia)； GFTFSTYAMN (SEQ ID NO：408) (延伸)	RSKINNYA (SEQ ID NO：404) (Chothia) RERSKINNYATYYAESVKG (SEQ ID NO：413) (Kabat)	HETLRSGISWFAS (SEQ ID NO：406)
h25A8-G13	TYAMN (SEQ ID NO：401) (Kabat)； GFTFSTY (SEQ ID NO： 407)(Chothia)； GFTFSTYAMN (SEQ ID NO：408) (延伸)	RSKINNYA (SEQ ID NO：404) (Chothia) RIRSKINNYKTYYAESVKG (SEQ ID NO：414) (Kabat)	HETLRSGISWFAS (SEQ ID NO：406)
輕鏈			
mAb	**CDRH1**	**CDRH2**	**CDRH3**
h2B4	TSSQSLFNVRSRKNYLA (SEQ ID NO：340)	WASTRES (SEQ ID NO：341)	KQSYDLFT (SEQ ID NO：342)
h2B4-VH-wt VL_TK	KSSQSLFNVRSRKNYLA (SEQ ID NO：343)	WASTRES (SEQ ID NO：341)	KQSYDLFT (SEQ ID NO：342)
h2B4-VH-hnps VL_TK	KSSQSLFNVRSRKNYLA (SEQ ID NO：343)	WASTRES (SEQ ID NO：341)	KQSYDLFT (SEQ ID NO：342)
h2B4-VH-yaes VL_TK	KSSQSLFNVRSRKNYLA (SEQ ID NO：343)	WASTRES (SEQ ID NO：341)	KQSYDLFT (SEQ ID NO：342)
h2B4-VH-yads VL_TK	KSSQSLFNVRSRKNYLA (SEQ ID NO：343)	WASTRES (SEQ ID NO：341)	KQSYDLFT (SEQ ID NO：342)
h2B4-VH-yaps VL_TK	KSSQSLFNVRSRKNYLA (SEQ ID NO：343)	WASTRES (SEQ ID NO：341)	KQSYDLFT (SEQ ID NO：342)
2B4	TSSQSLFNSRSRKNYLA (SEQ ID NO：430)	WASTRES (SEQ ID NO：341)	KQSYDLFT (SEQ ID NO：342)

h2B4-11	TSSQSLFNSRSRKNYLA (SEQ ID NO：430)	WASTRES (SEQ ID NO：341)	QQSYDTFT (SEQ ID NO：446)
1C10	KSSQSLLNSRTRKNY (SEQ ID NO：431)	WASTRES (SEQ ID NO：341)	TQSFILRT (SEQ ID NO：432)
1A4	KSSQSLLNSRTRKNY (SEQ ID NO：431)	WASTRAS (SEQ ID NO：433)	KQSFILRT (SEQ ID NO：434)
7A3	KSSQSLLNSRTRKNY (SEQ ID NO：431)	SASTRES (SEQ ID NO：452)	MQSFTLRT (SEQ ID NO：453)
h2B4-VH-hnpsVL_TK-S55Y	KSSQSLFNVRSRKNYLA (SEQ ID NO：343)	WASTRES (SEQ ID NO：341)	KQSYDLFT (SEQ ID NO：342)
h2B4-VH-hnpsVL_TK-S105Q	KSSQSLFNVRSRKNYLA (SEQ ID NO：343)	WASTRES (SEQ ID NO：341)	KQSYDLFT (SEQ ID NO：342)
h2B4-VH-hnpsVL_TK-S55Y/S105Q	KSSQSLFNVRSRKNYLA (SEQ ID NO：343)	WASTRES (SEQ ID NO：341)	KQSYDLFT (SEQ ID NO：342)
25A8	RSSTGAVTTSNYAN (SEQ ID NO：435)	GTNTRAP (SEQ ID NO：436)	VLWYNNYWV (SEQ ID NO：437)
16G7	RSSTGAVTTSNYAN (SEQ ID NO：435)	GTNTRAP (SEQ ID NO：436)	ALWYSNHWV (SEQ ID NO：438)
h25A8-B5	RSSTGAVTTSNYAN (SEQ ID NO：435)	GTNTRAP (SEQ ID NO：436)	VLWYNNYWV (SEQ ID NO：437)
h25A8-B8	RSSTGAVTTSNYAN (SEQ ID NO：435)	GTNTRAP (SEQ ID NO：436)	VLWYNNHWV (SEQ ID NO：439)
h25A8-B12	RASTGAVTTSNYAN (SEQ ID NO：440)	GTNTRAP (SEQ ID NO：436)	VLWYNNHWV (SEQ ID NO：439)
h25A8-B13	RTSTGAVTTSNYAN (SEQ ID NO：441)	GTNTRAP (SEQ ID NO：436)	VLWYNNHWV (SEQ ID NO：439)
h25A8-C5	RSSTGAVTTSNYAN (SEQ ID NO：435)	GTNTRAP (SEQ ID NO：436)	VLWYNNYWV (SEQ ID NO：437)
h25A8-C8	RSSTGAVTTSNYAN (SEQ ID NO：435)	GTNTRAP (SEQ ID NO：436)	VLWYNNHWV (SEQ ID NO：439)
h25A8-D13	RTSTGAVTTSNYAN (SEQ ID NO：441)	GTNTRAP (SEQ ID NO：436)	VLWYNNHWV (SEQ ID NO：439)
h25A8-E13	RTSTGAVTTSNYAN (SEQ ID NO：441)	GTNTRAP (SEQ ID NO：436)	VLWYNNHWV (SEQ ID NO：439)
h25A8-F13	RTSTGAVTTSNYAN (SEQ ID NO：441)	GTNTRAP (SEQ ID NO：436)	VLWYNNHWV (SEQ ID NO：439)
h25A8-G13	RTSTGAVTTSNYAN (SEQ ID NO：441)	GTNTRAP (SEQ ID NO：436)	VLWYNNHWV (SEQ ID NO：439)

本發明亦提供經分離之多核苷酸，其編碼本發明之抗體，及提供包含該多核苷酸之載體及宿主細胞。

一實施態樣中，多核苷酸包含序列，其編碼抗體 h2B4、h2B4-VH-wt VL_TK、h2B4-VH-hnps VL_TK、h2B4-VH-yaes VL_TK、h2B4-VH-yads VL_TK、h2B4-VH-yaps VL_TK、h2B4-VH-hnps VL_TK-S55Y、h2B4-VH-hnps VL_TK-S105Q、h2B4-vH-hnps VL_TK-S55Y/S105Q、2B4、h2B4-11、1C10、1A4、7A3、25A8、16G7、h25A8-B5、h25A8-B8、h25A8-B12、h25A8-B13、h25A8-C5、h25A8-C8、h25A8-D13、h25A8-E13、h25A8-F13、或 h25A8-G13 之重鏈及/或輕鏈可變區。編碼所關注之抗體的序列可保持於宿主細胞內之載體中，然後可將宿主細胞擴增及冷凍以供將來使用。載體 (包括表現載體)及宿主細胞乃進一步於本文中說明。

本發明亦涵蓋融合蛋白，其包含來自本發明抗體之一或多個片段或區域。一實施態樣中，所提供之融合多肽包含 SEQ ID NO：319、321、323、325、327、329、344、346、348、350、445、352、355、443、377、379、381、383、385、387、389、391、393、395、397、或 399 所示之可變輕鏈區的至少 10 個相連胺基酸及/或 SEQ ID NO：320、322、324、326、328、330、345、347、349、351、354、356、444、442、378、380、382、384、386、388、390、392、394、396、398、或 400 所示之可變重鏈區的至少 10 個相連胺基酸。其他實施態樣中，所提供之融合

多肽包含可變輕鏈區之至少約 10 個、至少約 15 個、至少約 20 個、至少約 25 個、或至少約 30 個相連胺基酸及/或可變重鏈區之至少約 10 個、至少約 15 個、至少約 20 個、至少約 25 個、或至少約 30 個相連胺基酸。另一實施態樣中，該融合多肽包含輕鏈可變區及/或重鏈可變區，如同選自以下 SEQ ID NO 之任何序列配對所示者：319 及 320、321 及 322、323 及 324、325 及 326、327 及 328、329 及 330、344 及 345、346 及 347、348 及 349、350 及 351、445 及 444、352 及 354、355 及 356、443 及 442、377 及 378、379 及 380、381 及 382、383 及 384、385 及 386、387 及 388、389 及 390、391 及 392、393 及 394、395 及 396、397 及 398、或 399 及 400。另一實施態樣中，該融合多肽包含一或多個 CDR。又其他實施態樣中，該融合多肽包含 CDR H3 (VH CDR3)及/或 CDR L3 (VL CDR3)。為本發明之目的，融合蛋白含有一或多種抗體及天然分子中未附接的其他胺基酸序列，例如，源自其他區的異源或同源序列。例示之異源序列包括但不限於“標籤”諸如 FLAG 標籤或 6His 標籤。標籤為技術中已詳知。

融合多肽可藉技術中已知之方法例如合成地或重組地產生。典型地，本發明之融合蛋白係藉使用本文所述之重組方法製備編碼彼等之表現多核苷酸製得，雖然彼等亦可藉技術中已知之其他方法包括(例如)化學合成法製得。

本發明 CD3 抗體之代表性材料係於 2015 年 9 月 11 日寄存於美國菌種保存中心(American Type Culture

Collection)(ATCC)。具有 ATCC 寄存編號 PTA-122513 之載體為編碼人源化 CD3 抗體重鏈可變區之多核苷酸，而具有 ATCC 寄存編號 PTA-122512 之載體為編碼人源化 CD3 抗體輕鏈可變區之多核苷酸。該寄存物係於國際承認用於專利程序的微生物保存布達佩斯條約條款及其下之規章 (the provisions of the Budapest Treaty on the International Recognition of the Deposit of Microorganisms for the Purpose of Patent Procedure and Regulations thereunder (布達佩斯條約))下進行。此保證寄存之活培養物由寄存日起維持 30 年。寄存物可由 ATCC 根據布達佩斯條約條款得到，且接受輝瑞公司(Pfizer, Inc.)與 ATCC 之間的協議，該協議保證在相關的美國專利發布時或在任何美國或外國申請案的公眾公開時，無論誰先，公眾可永久且未限制地得到寄存物之培養物的子代，且保證由獲得授權的美國專利商標局委員(U.S. Commissioner of Patents and Trademarks)根據 35 U.S.C. Section 122 及其隨後之委員規則(包括 37 C.F.R. Section 1.14 且特別參照 886 OG 638)決定的個人可得到該子代。

本申請案的受讓人已同意，如果寄存物上的材料培養物在適當條件下培養時萬一死亡、丟失或被破壞，則要在接到通知後立即更換另一相同的材料。所保存之材料的可得性不應解釋為對違反任何政府當局根據其專利法所授予的權利實施本發明的許可。

雙特異性抗體及製造方法

雙特異性抗體(單株抗體，其具有針對至少兩種不同抗原之結合親和力)可使用本文所揭示之抗體製得。製造雙特異性抗體之方法於技術中已知(例如參見 Suresh et al., Methods in Enzymology 121:210, 1986)。傳統地，雙特異性抗體之重組製造係以兩個免疫球蛋白重鏈-輕鏈配對之共同表現為基底，而兩個重鏈具有不同的特異性(Millstein and Cuello, Nature 305, 537-539, 1983)。

根據一種製造雙特異性抗體之方法，係將具有期望結合特異性(抗體-抗原組合位)之抗體可變結構域融合至免疫球蛋白之恆定區序列。此融合較佳地係與免疫球蛋白重鏈恆定區融合，包含至少一部分的鉸鏈、CH2 及 CH3 區。較佳地具有第一重鏈恆定區 (CH1)，其含有供輕鏈結合所需的部位，存在於至少一個所述融合物中。編碼免疫球蛋白重鏈融合物及(如有需要)免疫球蛋白輕鏈之 DNA 係插至個別之表現載體中，再共轉染至適當宿主有機體中。當用於建構中的不相等比例的三個多肽鏈提供最適產量時，此在調整實施態樣中三個多肽片段的相互比例方面提供了很大的彈性。然而，當至少兩個多肽鏈以相等比值表現導致高產量時或者當該比值不具特定意義時，則有可能的將二個或全部三個多肽鏈的編碼序列插至一個表現載體中。

一方法中，雙特異性抗體係由在一臂中具有第一結合特異性的雜交免疫球蛋白重鏈、及另一臂中的免疫球蛋白重鏈-輕鏈對(提供第二結合特異性)所組成。此不對稱的結

構，僅一半之雙特異性分子中具有免疫球蛋白輕鏈，使期望之雙特異性化合物容易地由不期望之免疫球蛋白鏈組合物中分離出。此方法乃述於 PCT 公開案號 WO 94/04690 中。

另一方法中，雙特異性抗體係由一臂之第一鉸鏈區的胺基酸修飾所組成，且第一鉸鏈區之此經取代/替代之胺基酸具有與另一臂之第二鉸鏈區的相應胺基酸相反的電荷。此方法乃述於國際專利申請案號 PCT/US2011/036419 (WO2011/143545)中。

另一方法中，期望之異源多聚體或異源二聚體蛋白(例如雙特異性抗體)之形成係藉由改變或工程化第一與第二免疫球蛋白樣 Fc 區 (例如鉸鏈區及/或 CH3 區)之間的界面而提高。此方法中，雙特異性抗體可由 CH3 區組成，其中 CH3 區包含第一 CH3 多肽及第二 CH3 多肽，彼等一起交互作用以形成 CH3 界面，其中 CH3 界面內的一或多個胺基酸使同源二聚物之形成去穩定化且未靜電地不利於同源二聚物之形成。此方法乃述於國際專利申請案號 PCT/US2011/036419 (WO2011/143545)中。

另一方法中，雙特異性抗體可使用含麩醯胺酸之肽標籤(工程化至針對抗原決定位(例如 BCMA)之抗體)於一臂及使用另一肽標籤 (例如含 Lys 之肽標籤或反應性內源性 Lys) (工程化至針對第二抗原決定位的第二抗體)於另一臂、於轉麩醯胺酸酶之存在下產生。此方法乃述於國際專利申請案號 PCT/IB2011/054899 (WO2012/059882)中。

本發明之另一方面，如本文所述之異源二聚體蛋白

(例如雙特異性抗體)包含全長人類抗體，其中異源二聚體蛋白之第一抗體可變結構域可藉由特異地結合至位在人類免疫效應細胞上的效應抗原而募集人類免疫效應細胞的活性，且其中異源二聚體蛋白之第二抗體可變結構域可特異性地結合至標靶抗原。一些實施態樣中，該人類抗體具有 IgG1、IgG2、IgG3、或 IgG4 亞型。一些實施態樣中，該異源二聚體蛋白包含免疫惰性 Fc 區。

人類免疫效應細胞可為技術中已知之任何各種免疫效應細胞。例如，免疫效應細胞可為人類淋巴樣細胞系的成員，包括但不限於 T cell (例如細胞毒性 T 細胞)、B 細胞、及天然殺手(NK)細胞。免疫效應細胞亦可為(例如但不限於)人類骨髓細胞系之成員，包括但不限於單核細胞、嗜中性顆粒性白血球、及樹狀細胞。此免疫效應細胞可於標靶細胞上具有細胞毒性或細胞凋亡效應且於藉由效應抗原之結合而活化後具有其他期望效應。

效應抗原為抗原(例如蛋白或多肽)，其於人類免疫效應細胞上表現。可藉由異源二聚體蛋白(例如異源二聚體抗體或雙特異性抗體)而結合之效應抗原的實例包括但不限於人類 CD3 (或 CD3 (分化簇)複合物)、CD16、NKG2D、NKp46、CD2、CD28、CD25、CD64、及 CD89。

標靶細胞可為對人類而言是天然或外來的細胞。天然標靶細胞中，細胞可能已轉型成惡性細胞或者經過病理修飾(例如經病毒、瘧原蟲、或細菌感染之天然標靶細胞)。外來標靶細胞中，細胞為入侵之病原體，諸如細

菌、瘧原蟲、或病毒。

標靶抗原係於疾病病症(例如炎性疾病、增殖疾病(例如癌症)、免疫失調症、神經疾病、神經退化性疾病、自體免疫疾病、傳染疾病(例如病毒感染或寄生蟲感染)、過敏反應、移植物對抗宿主疾病或宿主對抗移植物疾病)之標靶細胞上表現。標靶抗原不是效應抗原。標靶抗原之實例包括但不限於 BCMA、EpCAM (上皮細胞黏附分子)、CCR5 (化學激素受體第 5 型)、CD19、HER (人類上皮生長因子受體)-2/neu、HER-3、HER-4、EGFR (上皮生長因子受體)、PSMA、CEA、MUC-1 (黏液素)、MUC2、MUC3、MUC4、MUC5AC、MUC5B、MUC7、CIhCG、Lewis-Y、CD20、CD33、CD30、神經節苷脂 GD3、9-O-乙醯基-GD3、GM2、Globo H、岩藻糖基 GM1、Poly SA、GD2、碳酸酐酶 IX(Carboanhydrase IX)(MN/CA IX)、CD44v6、Shh (音蝟因子)、Wue-1、漿細胞抗原、(膜結合) IgE、MCSP (黑色素瘤硫酸軟骨素蛋白多糖)、CCR8、TNF-α 先質、STEAP、間皮素、A33 抗原、PSCA (攝護腺幹細胞抗原)、Ly-6；橋粒芯蛋白 4、E-丐黏附素新表位(E-cadherin neoepitope)、胎兒乙醯膽鹼受體、CD25、CA19-9 標記、CA-125 標記 MIS (曲勒氏管抑制物質(Muellerian Inhibitory Substance))受體第 II 型、sTn (唾液酸化之 Tn 抗原；標籤-72)、FAP (纖維母細胞活化抗原)、內皮唾液酸蛋白(endosialin)、EGFRvIII、LG、SAS 及 CD63。

一些實施態樣中，如本文所述之異源二聚體蛋白(例如雙特異性抗體)包含全長人類抗體，其中異源二聚體蛋白之第一抗體可變結構域可藉由特異地結合至位在人類免疫效應細胞上的效應抗原(例如 CD3 抗原)而募集人類免疫效應細胞的活性，其中異源二聚體蛋白之第二抗體可變結構域可特異性地結合至標靶抗原(例如 CD20 抗原或 EpCAM)，其中異源二聚體蛋白之第一及第二抗體可變結構域包含於人類 IgG2 (SEQ ID NO：493)之鉸鏈區位置 223、225、及 228 (例如(C223E 或 C223R)、(E225R)、及(P228E 或 P228R))及於 CH3 區位置 409 或 368 (例如 K409R 或 L368E (EU 編號方案))的胺基酸修飾。

一些實施態樣中，異源二聚體蛋白之第一及第二抗體可變結構域包含於人類 IgG1 (SEQ ID NO：494)之鉸鏈區位置 221 及 228 (例如(D221R 或 D221E)及(P228R 或 P228E))及於 CH3 區位置 409 或 368 (例如 K409R 或 L368E (EU 編號方案)) 的胺基酸修飾。

一些實施態樣中，異源二聚體蛋白之第一及第二抗體可變結構域包含於人類 IgG4 (SEQ ID NO：495)之鉸鏈區位置 228 (例如(P228E 或 P228R))及於 CH3 區位置 409 或 368 (例如 R409 或 L368E (EU 編號方案))的胺基酸修飾。

另一實施態樣中，異源二聚體蛋白之第一抗體可變結構域包含 VH 區，其包含 SEQ ID NO：320、322、324、326、328、330、345、347、349、351、444、354、356、378、442、380、382、384、386、388、390、392、394、

396、398、或 400 所示之 VH 序列的 VH CDR1、VH CDR2、及 VH CDR3；及/或輕鏈可變(VL)區，其包含 SEQ ID NO：319、321、323、325、327、329、344、346、348、350、352、355、377、443、445、379、381、383、385、387、389、391、393、395、397、或 399 所示之 VL 序列的 VL CDR1、VL CDR2、及 VL CDR3，異源二聚體蛋白之第二抗體可變結構域包含 VH 區，其包含 SEQ ID NO：2、3、7、8、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、35、37、39、42、44、46、48、50、52、54、56、58、60、62、64、66、68、70、72、74、76、78、83、87、92、95、97、99、101、104、106、110、112、114、118、120、122、125、127、313、314、363、或 365 所示之 VH 序列；及/或 VL 區，其包含 SEQ ID NO：1、4、5、6、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、34、36、38、40、41、43、45、47、49、51、53、55、57、59、61、63、65、67、69、71、73、75、77、79、317、81、82、84、85、86、88、89、90、91、93、94、96、98、100、102、103、105、107、108、109、111、113、115、116、117、119、121、123、124、126、128、315、or 364 所示之 VL 序列的 VL CDR1、VL CDR2、及 VL CDR3。

另一實施態樣中，第一抗體可變結構域包含重鏈可變(VH)區，其包含 SEQ ID NO：324 或 388 所示之 VH 序列的 VH CDR1、VH CDR2、及 VH CDR3；及/或輕鏈可變

(VL)區，其包含 SEQ ID NO：323 或 387 所示之 VL 序列的 VL CDR1、VL CDR2、及 VL CDR3；且第二抗體可變結構域包含重鏈可變(VH)區，其包含 SEQ ID NO：112 所示之 VH 序列的 VH CDR1、VH CDR2、及 VH CDR3；及/或輕鏈可變(VL)區，其包含 SEQ ID NO：38 所示之 VL 序列的 VL CDR1、VL CDR2、及 VL CDR3。

本發明中可用之抗體可涵蓋單株抗體、多株抗體、抗體片段(例如 Fab、Fab'、F(ab')2、Fv、Fc 等等)、嵌合抗體、雙特異性抗體、異源共軛抗體、單鏈(ScFv)、其突變體、融合蛋白包括抗體部分 (例如結構域抗體)、人源化抗體、及免疫球蛋白分子之其他修飾組態，其包含所需特異性之抗原識別位，包括抗體之醣基化變體、抗體之胺基酸序列變體、及共價修飾抗體。抗體可為鼠科、大鼠、人類、或任何其他來源(包嵌合或人源化抗體)。

一些實施態樣中，如本文所述之 BCMA 或 CD3 抗體為單株抗體。例如，BCMA 或 CD3 抗體為人源化單株抗體或嵌合單株抗體。

一些實施態樣中，抗體包含修飾恆定區，諸如(例如但不限於)具有增加誘發免疫反應潛能的恆定區。例如，恆定區可修飾成具有增加對 Fc γ 受體諸如 FcγRI、FcγRIIA、或 FcγIII 之親和力。

一些實施態樣中，抗體包含修飾恆定區，諸如恆定區，其為免疫惰性，亦即具有減低誘發免疫反應之潛能者。一些實施態樣中，恆定區係如同 Eur. J. Immunol.,

29:2613-2624, 1999；PCT 申請案號 PCT/GB99/01441；及/或英國專利申請案號 98099518 所述地修飾。Fc 可為人類 IgG1、人類 IgG2、人類 IgG3、或人類 IgG4。Fc 可為含有突變 A330P331 至 S330S331 之人類 IgG2 (IgG2Δa)，其中胺基酸殘基係參照野生型 IgG2 序列編號。Eur. J. Immunol., 29:2613-2624, 1999。一些實施態樣中，抗體包含 IgG_4 之恆定區，其包含以下之突變(Armour et al., Molecular Immunology 40 585-593, 2003)：E233F234L235 至 P233V234A235 (IgG4Δc)，其中其編號係參照野生型 IgG4。又另一實施態樣中，Fc 為人類 IgG4 E233F234L235 至 P233V234A235 連同缺失 G236 (IgG4Δb)。另一實施態樣中，Fc 為含有鉸鏈穩定化突變 S228 至 P228 之任何人類 IgG4 Fc (IgG4、IgG4Δb 或 IgG4Δc) (Aalberse et al., Immunology 105, 9-19, 2002)。另一實施態樣中，Fc 可為去醣基化 Fc。

一些實施態樣中，恆定區係藉將寡醣附接殘基(諸如 Asn297)進行突變及/或側接作為恆定區中醣基化識別序列之一部分的殘基予以去醣基化。一些實施態樣中，針對 N-連接醣基化地將恆定區酵素性地去醣基化。可針對 N-連接醣基化地將恆定區予以酵素性地去醣基化或者於缺乏醣基化之宿主細胞中表現而將恆定區予以去醣基化。

一些實施態樣中，恆定區具有修飾恆定區，其移除或減低 Fc γ 受體之結合。例如，Fc 可為含有突變 D265 之人類 IgG2，其中胺基酸殘基係參照野生型 IgG2 序列(SEQ ID

NO：493)編號。因此，一些實施態樣中，恆定區具有修飾恆定區，該修飾恆定區具有 SEQ ID NO：496 所示之序列：

ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSW
NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYT
CNVDHKPSNTKVDKTVERKCRVRCPRCPAPPVAGPSVFLF
PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVQFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCK
VSNKGLPSSIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQV
SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGS
FFLYSRLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS
LSPGK。

一些實施態樣中，恆定區具有修飾恆定區，該修飾恆定區具有 SEQ ID NO：497 所示之序列：

ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSW
NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYT
CNVDHKPSNTKVDKTVERKCEVECPECPAPPVAGPSVFLF
PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVQFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCK
VSNKGLPSSIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQV
SLTCEVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGS
FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS
LSPGK。

一種測定抗體抗體至 BCMA 或 CD3 之結合親和力的方法係藉測量抗體之單功能 Fab 片段的結合親和力。欲得

單功能 Fab 片段，抗體(例如，IgG)可以木瓜酶裂解或重組地表現。抗體之 BCMA Fab 片段的親和力可藉備有預固定化鏈親和素感應器晶片(SA)或抗小鼠 Fc 或抗人類 Fc 之表面電漿子共振 (Biacore™3000™表面電漿子共振 (SPR)系統, Biacore™, INC, Piscataway NJ)使用 HBS-EP 運行緩衝液(0.01M HEPES，pH 7.4，0.15 NaCl，3 mM EDTA，0.005% v/v 表面活性劑 P20)測定。生物素化或 Fc 融合人類 BCMA 可稀釋至 HBS-EP 緩衝液中成小於 0.5 μg/mL 之濃度，再使用可變之接觸時間注射橫跨個別晶片通道，以達兩種抗原密度範圍，50-200 應答單元(RU)以供詳細的動力學研究或 800-1,000 RU 以供篩選分析。再生研究已顯示，25 mM NaOH 之 25% v/v 乙醇液可有效地移除結合之 Fab，同時超過 200 次注射保持 BCMA 於晶片上的活性。典型地，將純化 Fab 樣品之系列稀釋液(橫跨濃度為 0.1-10x 估計的 K_D)以 100 μL/分鐘之速注入 1 分鐘，且容許最高為 2 小時之解離時間。Fab 蛋白之濃度係藉 ELISA 及/或 SDS-PAGE 電泳法使用已知濃度之 Fab(藉胺基酸分析法測知)作為標準劑測定。動力學解離速率(k_{on})及解離速率(k_{off}) 係藉將數據全局地擬合至 1:1 Langmuir 結合模型 (Karlsson, R. Roos, H. Fagerstam, L. Petersson, B. (1994) Methods Enzymology 6. 99-110)使用 BIAevaluation 程式同時地得到。平衡解離常數(K_D)值係由 k_{off}/k_{on} 計算出。此擬案(protocol)適用於測定抗體對任何 BCMA 包括人類 BCMA、其他哺乳動物 BCMA(諸如小鼠 BCMA、大

鼠 BCMA、或靈長類 BCMA)、以及不同形式 BCMA (例如醣基化 BCMA)之親和力。抗體之結合親和力通常於 25°C 測量，但亦可於 37°C 測量。

如本文所述之抗體可藉技術中已知之方法製得。在製造雜交瘤細胞系方面，宿主動物之免疫化路徑及程序通常與如本文進一步所述之確立且慣用之抗體刺激及製造技術一致。人類及小鼠抗體之一般製造技術為技術中已知及/或述於本文中。

預期任何哺乳動物個體包括人類或由其中製造抗體的細胞可予操作以作為製造哺乳動物包括人類及雜交瘤細胞系的基準。典型地，將一些免疫體原包括本文所述者由腹膜內、肌內、經口、皮下、足底、及/或皮內接種予宿主動物。

雜交瘤可由淋巴細胞及無限增殖化之骨髓瘤細胞中使用 Kohler, B. and Milstein, C., Nature 256:495-497, 1975 之一般體細胞雜交技術或如 Buck, D. W., et al., In Vitro, 18:377-381, 1982 所修飾地製得。可得之骨髓瘤細胞系包括但不限於 X63-Ag8.653 及來自美國加州聖地牙哥沙克學院細胞分佈中心(the Salk Institute, Cell Distribution Center, San Diego, Calif., USA)者可用於此雜交技術中。通常，此技術包含使用融合劑諸如聚乙二醇或藉熟諳此術者詳知之電性方法將骨髓瘤細胞與淋巴樣細胞融合。融合後，將細胞由融合介質中分離出，再於選擇性生長培養基諸如次黃嘌呤-胺喋呤-胸腺嘧啶核苷(HAT)培養基中生長

以排除未雜交化之母細胞。本文所述之任何培養基(補充或未補充血清)均可用於培養可分泌單株抗體之雜交瘤。作為細胞融合技術之另一替代方法方面，EBV 無限增殖化 B 細胞可用以製造本發明之單株抗體。如有需要，將雜交瘤擴增及次選殖，再藉慣用之免疫分析步驟(例如放射免疫分析法、酵素免疫分析法、或螢光免疫分析法)以分析上層液之抗免疫體原活性。

可作為抗體來源之雜交瘤涵蓋母雜交瘤之所有衍生物、子代細胞，該母雜交瘤可製造對 BCMA、CD3、或其部分具特異性的單株抗體。

製造此抗體之雜交瘤可使用已知之步驟於體外或體內生長。如有需要，單株抗體可藉慣用之免疫球蛋白純化步驟諸如硫酸銨沈澱法、凝膠電泳法、透析法、層析法、及超過濾法由培養基或體液中分離出來。如存在不期望之活性，則可將其移除，例如藉將製備劑於由附接至固相之免疫體原所製成之吸附劑上運行，再將期望抗體由免疫體原中洗提出或釋出。將宿主動物以含有標靶胺基酸序列且使用雙功能或衍生化劑例如馬來醯亞胺基苯甲醯基磺基琥珀醯亞胺酯(經由半胱胺酸殘基共軛)、N-羥基琥珀醯亞胺(經由離胺酸殘基)、戊二醛、琥珀酸酐、$SOCl_2$、或 $R^1N=C=NR$(其中 R 及 R^1 為不同之烷基)共軛至在待免疫物種中具有免疫體原性的蛋白質(例如鑰孔蟲戚血藍蛋白、血清白蛋白、牛甲狀腺球蛋白、或大豆胰蛋白酶抑制劑)之人類 BCMA 或 CD3 或片段予以免疫化，可得抗體族群

(例如單株抗體)。

如有需要，受關注之抗體(單株或多株)可予定序，且多核苷酸序列可接著選殖至用於表現或繁殖之載體中。編碼所關注抗體之序列可保持宿主細胞內之載體中，然後可將宿主細胞擴增及冷凍以供將來使用。重組單株抗體於細胞培養物中之製造可經由藉技術中已知之方法進行 B 細胞抗體基因之選殖來進行。例如參見 Tiller et al., J. Immunol. Methods 329, 112, 2008；美國專利號碼 7,314,622。

替代方案中，多核苷酸序列可用於基因操作以將抗體“人源化”或改善抗體之親和力或其他特徵。例如，恆定區可工程化成更幾乎類似於人類恆定區以避免該抗體用於臨床試驗或於人類體內治療時產生免疫反應。可能合乎需要的是將抗體序列進行基因操作以得到對 BCMA 或 CD3 之更大親和力且得到更大之抑制 BCMA 之效力。

有四種一般步驟可將單株抗體予以人源化。這些為：(1) 測定起始抗體輕及重鏈可變結構域之核苷酸及預測胺基酸序列 (2) 設計人源化抗體，亦即決定人源化過程期間使用何種抗體框架區 (3) 真正的人源化方法/技術及(4)人源化抗體之轉染及表現。例如參見美國專利號碼 4,816,567；5,807,715；5,866,692；6,331,415；5,530,101；5,693,761；5,693,762；5,585,089；及 6,180,370。

包含衍生自非人類免疫球蛋白之抗原結合位的一些“人源化”抗體分子已予說明，包括嵌合抗體，其具有融合

至人類恆定區之齧齒類或修飾齧齒類 V 區及其相關 CDR。例如參見 Winter et al. Nature 349:293-299, 1991, Lobuglio et al. Proc. Nat. Acad. Sci. USA 86:4220-4224, 1989, Shaw et al. J Immunol. 138:4534-4538, 1987，及 Brown et al. Cancer Res. 47:3577-3583, 1987。其他參考資料說明齧齒類 CDR 在與適當人類抗體恆定區融合之前先嫁接至人類支撐框架區 (FR)。例如參見 Riechmann et al. Nature 332:323-327, 1988, Verhoeyen et al. Science 239:1534-1536, 1988，及 Jones et al. Nature 321:522-525, 1986。其他參考資料說明被重組工程化之齧齒類框架區所支撐之齧齒類 CDR。例如參見歐洲專利公開案號 0519596。這些“人源化”分子被設計成對齧齒類抗人類抗體分子之不期望免疫反應最小化，此不期望免疫反應限制了這些部分於人類接受者中的治療應用之持續時間及有效性。例如，可將抗體恆定區工程化以使其成為免疫惰性(例如不會誘發補體溶解)。例如參見 PCT 公開案號 PCT/GB99/01441；英國專利申請案號 9809951.8。亦可使用之將抗體人源化的其他方法揭示於 Daugherty et al., Nucl. Acids Res. 19:2471-2476, 1991，及於美國專利號碼 6,180,377；6,054,297；5,997,867；5,866,692；6,210,671；及 6,350,861；及 PCT 公開案號 WO 01/27160 中。

有關於以上所討論之人源化抗體的一般原理亦可應用至用於例如狗、貓、靈長類、馬及牛之客製化抗體。此外，本文所述之將抗體人源化的一或多方面可予結合，例

如 CDR 嫁接、框架突變及 CDR 突變。

一變化中，完全人類抗體可藉使用市售之已工程化以表現特異性人類免疫球蛋白 的市售小鼠而得。經設計以產生更期望(例如完全人類抗體)或更強健免疫反應之基因轉殖動物亦可用於產生人源化或人類抗體。此技術之實例為得自 Abgenix, Inc. (Fremont, CA)之 Xenomouse™及得自 Medarex, Inc. (Princeton, NJ)之 HuMAb-Mouse®及 TC Mouse™。

另一替代方案中，抗體可重組地製得且使用技術中已知之任何方法表現。另一替代方案中，抗體可藉噬菌體展現技術重組地製得。例如參見美國專利號碼 5,565,332；5,580,717；5,733,743；及 6,265,150；及 Winter et al., Annu. Rev. Immunol. 12:433-455, 1994。另外，噬菌體展現技術(McCafferty et al., Nature 348:552-553, 1990)可於體外由來自未免疫化給予體之免疫球蛋白可變(V)結構域基因全集來用以製造人類抗體或抗體片段。根據此技術，將抗體 V 結構域基因於框內選殖至絲狀噬菌體諸如 M13 或 fd 之主要或次要外套蛋白基因中，且於噬菌體表面上以功能性抗體片段展現。因為絲狀微粒含有噬菌體基因組之單股 DNA 拷貝，故以抗體之功能性質為基準進行選擇亦導致選出編碼顯現彼些性質之抗體的基因。因此，噬菌體模仿 B 細胞的一些性質。噬菌體展現可於各種格式中進行：例如回顧參見 Johnson, Kevin S. and Chiswell, David J., Current Opinion in Structural Biology 3:564-571,

1993。V-基因區段之一些來源可用於噬菌體展現。Clackson et al., Nature 352:624-628, 1991 由衍生自免疫化小鼠脾的 V 基因小型隨機組合文庫中分離出各種不同之抗噁唑酮抗體。來自未免疫化人類給予體之 V 基因全集可建構，且針對各種不同抗原(包括自身抗原)之抗體基本上可遵循 Mark et al., J. Mol. Biol. 222:581-597, 1991, 或 Griffith et al., EMBO J. 12:725-734, 1993 所述之技術分離出來。天然免疫反應中，抗體基因高速率地累積突變(體細胞高度突變)。所引入的一些改變將賦予更高之親和力，而展現高親和力表面免疫球蛋白的 B 細胞乃在隨後之抗原挑戰期間優先地複製及分化。此天然過程可藉使用稱之為“鏈改組(chain shuffling)”的技術(Marks et al., Bio/Technol. 10:779-783, 1992)模仿。此方法中。藉噬菌體展現所得之“初次”人類抗體的親和力可藉連續地將重及輕鏈 V 區基因以得自未免疫化給予體之 V 結構域基因之天然存在變體(全集)的全集替代而改善。此技術得以製得具有 pM-nM 親和力範圍的抗體及抗體片段。製造極大噬菌體抗體全集的策略(亦稱為“最極端文庫(the mother-of-all libraries)”)已由 Waterhouse et al., Nucl. Acids Res. 21:2265-2266, 1993 說明。基因改組亦可用以由齧齒類抗體中衍生人類抗體，此處人類抗體具有與起始齧齒類抗體類似的親和力及特異性。根據此方法(其亦稱為“抗原決定位印模”)，藉噬菌體展現技術所得之齧齒類抗體的重或輕鏈 V 結構域基因被人類 V 結構域基因全集替代，產生齧

齒類-人類嵌合體。對抗原之選擇導致能夠恢復功能性抗原結合位(亦即可管理(印模)配偶體選擇之抗原決定位)之人類可變區的分離。當重覆此過程以替換餘留之齧齒類 V 結構域時，得到人類抗體(參見 PCT 公開案號 WO 93/06213)。不像傳統之藉 CDR 嫁接法進行齧齒類抗體之人源化一般，此技術提供完全人類抗體，其沒有齧齒類起源之框架或 CDR 殘基。

抗體可如下地重組地製得：首先將抗體及製造抗體的細胞由宿主動物中分離出來，得到基因序列，再使用此基因序列以於宿主細胞(例如 CHO 細胞)中重組地表現抗體。可使用之另一方法係於植物(例如菸草)或基因轉殖乳中表現抗體序列。已揭示於植物或乳中重組地表現抗體之方法。例如參見 Peeters, et al. Vaccine 19:2756, 2001；Lonberg, N. and D. Huszar Int. Rev. Immunol 13:65, 1995；及 Pollock, et al., J Immunol Methods 231:147, 1999。製造抗體衍生物例如人源化、單鏈等等之方法於技術中已知。

免疫分析法及流式細胞儀分選技術諸如螢光活化細胞分選法(FACS)亦可用以分離對 BCMA、CD3、或所關注腫瘤抗原具特異性的抗體。

如本文所述之抗體可結合至許多不同的載體。載體可為活性及/或惰性、已詳知之載體實例包括聚丙烯、聚苯乙烯、聚乙烯、聚葡萄糖、耐綸、澱粉酶、玻璃、天然及修飾纖維素、聚丙烯醯胺、瓊脂糖、及磁鐵礦。供本發明

目的之載體的特性可為可溶性或不可溶性。熟諳此術者知道用於結合抗體之其他適當載體，或者能夠使用常規實驗法來確定此。一些實施態樣中，載體包含靶向心肌的部分。

編碼單株抗體之 DNA 可使用慣用之步驟(例如藉使用寡核苷酸探針，其可特異性地結合至編碼單株抗體重及輕鏈之基因)輕易地分離出及定序。雜交瘤細胞充作此 DNA 的較佳來源。一旦分離出，DNA 可置於表現載體(諸如揭示於 PCT 公開案號 WO 87/04462 之表現載體)中，然後轉染至宿主細胞諸如大腸桿菌(E. coli)細胞、猿猴 COS 細胞、中國倉鼠卵巢(CHO)細胞、或並未另行製造免疫球蛋白之骨髓瘤細胞中，以於重組宿主細胞中得到合成之單株抗體。例如參見 PCT 公開案號 WO 87/04462。DNA 亦可藉以人類重及輕鏈恆定區之編碼序列替代同源性鼠序列，Morrison et al., Proc. Nat. Acad. Sci. 81:6851, 1984，或藉將所有或部分之非免疫球蛋白多肽之編碼序列共價接合至免疫球蛋白編碼序列進行修飾。以此方式，可製得“嵌合”或“雜交”抗體，其具有本文單株抗體之結合特異性。

如本文所述之受關注 BCMA 或腫瘤抗原之抗體可使用技術中已知之方法鑑定或特徵化，藉以偵測及/或測量 BCMA 或其他腫瘤抗原表現程度之減低。一些實施態樣中，BCMA 抗體係藉將候選劑與 BCMA 培育，再監測結合力及/或伴隨之 BCMA 表現程度之減低進行鑑定。結合分析法可以純化之 BCMA 多肽，或以天然表現或轉染表

現 BCMA 多肽之細胞進行。一實施態樣中，結合分析法為競爭性結合分析法，其中係估測候選抗體與已知之 BCMA 抗體競爭結合 BCMA 之能力。此分析法可以各種格式進行，包括 ELISA 格式。

初步鑑定後，候選 BCMA、CD3、或腫瘤抗原之抗體可進一步藉生物分析法(已知用於測試靶向之生物活性)證實及精鍊。另外，生物分析法可用於直接地篩選候選者。用於鑑定及特徵化抗體之一些方法乃詳細述於實例中。

BCMA、CD3、或其他腫瘤抗原之抗體可使用技術中詳知之方法特徵化。例如，一方法為鑑定其所結合之抗原決定位，或“抗原決定位作圖(epitope mapping)”。有許多技術中已知之方法可用於將蛋白質上之抗原決定位所在位置作圖及特徵化，包括解析抗體-抗原複合物之晶體結構、競爭分析法、基因片段表現分析法、及合成肽為基礎之分析法，例如如同於 Chapter 11 of Harlow and Lane, Using Antibodies, a Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, New York, 1999 中所述者。額外實例中，抗原決定位作圖可用以測得抗體所結合之序列。抗原決定位作圖可由市面各種來源獲得，例如，Pepscan Systems (Edelhertweg 15, 8219 PH Lelystad, The Netherlands)。抗原決定位可為線性抗原決定位亦即含於單伸之胺基酸中，或為藉胺基酸之三維交互作用所形成之構形抗原決定位(其可不必要含於單伸中)。各種長度之肽(例如至少 4-6 個胺基酸長)可分離出或合成

(例如重組地)且連同 BCMA、CD3、或其他腫瘤抗原之抗體用於結合分析。另一實例中，BCMA、CD3、或其他腫瘤抗原之抗體所結合之抗原決定位可於系統篩選法中藉使用衍生自 BCMA、CD3、或其他腫瘤抗原序列的重疊肽，再測定被 BCMA、CD3、或其他腫瘤抗原之抗體結合的結合力而測知。根據基因片段表現分析法，將編碼 BCMA、CD3、或其他腫瘤抗原之開放閱讀框隨機地或藉特異性基因建構法予以片段化，再測定 BCMA、CD3、或其他腫瘤抗原之表現片段與待測試抗體之反應性。基因片段可例如藉 PCR 製得，然後於體外於放射活性胺基酸之存在下轉錄及轉譯成蛋白質。然後藉免疫沈澱法及凝膠電泳法測定抗體與放射活性標記 BCMA、CD3、或其他腫瘤抗原片段之結合力。某些抗原決定位亦可藉使用於噬菌體微粒(噬菌體文庫)表面上展現之大隨基肽序列文庫進行鑑定。另外，可於簡易結合分析法中測試精煉之重疊肽片段文庫結合至測試抗體之結合力。額外實例中，可進行抗原結合結構域之突變形成法、結構域交換實驗及丙胺酸掃描式突變形成法以鑑定供抗原決定位結合所需要、足夠、及/或必要之殘基。例如，結構域交換實驗可使用突變體 BCMA、CD3、或其他腫瘤抗原進行，其中 BCMA、CD3、或其他腫瘤抗原蛋白之各種片段已被來自其他物種(例如小鼠)BCMA 的序列、或密切相關但抗原性有區別之蛋白(例如 Trop-1)所替代(交換)。藉由評估抗體結合至突變體 BCMA、CD3、或其他腫瘤抗原之結合力，可評估特定

BCMA、CD3、或其他腫瘤抗原片段對抗體結合之重要性。

可用以將 BCMA、CD3、或其他腫瘤抗原之抗體特徵化之又另一方法為使用已知結合至相同抗原(亦即 BCMA、CD3、或其他腫瘤抗原上之各種片段)之其他抗體進行之競爭分析法，以測定 BCMA、CD3、或其他腫瘤抗原之抗體是否結合至與其他抗體相同的抗原決定位。競爭分析法為熟諳此術者已詳知。

表現載體可用於 BCMA、CD3、或其他腫瘤抗原之抗體的直接表現。熟諳此術者熟悉表現載體之投予以於體內得到外源性蛋白之表現。例如參見美國專利號碼 6,436,908；6,413,942；及 6,376,471。表現載體之投予包括局部或全身投予，包括注射、口服、粒子槍或插入導管投予、及局部投予。另一實施態樣中，表現載體係直接投予交感神經幹或神經節、或至冠狀動脈、心房、心室、或心包中。

含表現載體或次基因組多核苷酸之治療性組成物的靶向遞送亦可使用。受體媒介性 DNA 遞送技術乃述於例如，Findeis et al., Trends Biotechnol., 1993, 11:202；Chiou et al., Gene Therapeutics: Methods And Applications Of Direct Gene Transfer, J.A. Wolff, ed., 1994；Wu et al., J. Biol. Chem., 263:621, 1988；Wu et al., J. Biol. Chem., 269:542, 1994；Zenke et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 87:3655, 1990；及 Wu et al., J. Biol. Chem., 266:338,

1991 中。基因治療擬案中，含多核苷酸之治療性組成物係以約 100 ng 至約 200 mg 範圍之 DNA 供局部投予。基因治療擬案基間亦可使用約 500 ng 至約 50 mg、約 1 μg 至約 2 mg、約 5 μg 至約 500 μg、及約 20 μg 至約 100 μg 濃度範圍的 DNA。治療性多核苷酸及多肽可使用基因遞送載劑遞送。基因遞送載劑可為病毒或非病毒起源(一般參見 Jolly, Cancer Gene Therapy,1:51, 1994；Kimura, Human Gene Therapy, 5:845, 1994；Connelly, Human Gene Therapy, 1995, 1:185；及 Kaplitt, Nature Genetics, 6:148, 1994)。此編碼序列之表現可使用內源性哺乳動物或異源性啓動子誘導。編碼序列之表現可為組成型或調節型。

用於遞送期望多核苷酸及於期望細胞中表現的以病毒為基底之載體於技術中已詳知。例示之以病毒為基底之載體包括但不限於重組反轉錄病毒(例如參見 PCT 公開案號 WO 90/07936；WO 94/03622；WO 93/25698；WO 93/25234；WO 93/11230；WO 93/10218；WO 91/02805；美國專利號碼 5, 219,740 及 4,777,127；GB 專利號 2,200,651；及歐洲專利號 0 345 242)、以阿爾發病毒為基底之載體(例如辛德比斯病毒載體(Sindbis virus vector)、塞姆利基森林病毒(Semliki forest virus)(ATCC VR-67；ATCC VR-1247)、羅斯河病毒(Ross River virus)(ATCC VR-373；ATCC VR-1246)及委內瑞拉馬腦炎病毒(ATCC VR-923；ATCC VR-1250；ATCC VR 1249；ATCC VR-532))、及腺相關性病毒(AAV) 載體(例如參見 PCT 公開

案號 WO 94/12649, WO 93/03769；WO 93/19191；WO 94/28938；WO 95/11984 及 WO 95/00655)。亦可使用如同 Curiel, Hum. Gene Ther., 1992, 3:147 所述之連接至被殺腺病毒的 DNA 的投予。

亦可使用非病毒遞送載劑及方法，包括但不限於單獨地連接至或未連接至被殺腺病毒之聚陽離子縮合 DNA(例如參見 Curiel, Hum. Gene Ther., 3:147, 1992)；配體連接性 DNA (例如參見 Wu, J. Biol. Chem., 264:16985, 1989)；真核生物細胞遞送載劑細胞(例如參見美國專利號碼 5,814,482；PCT 公開案號 WO 95/07994；WO 96/17072；WO 95/30763；及 WO 97/42338)及與細胞膜之核酸電荷中和或融合。亦可使用裸露 DNA。例示之裸露 DNA 引入法述於 PCT 公開案號 WO 90/11092 及美國專利號碼 5,580,859 中。可作為基因遞送載劑之微脂粒述於美國專利號碼 5,422,120；PCT 公開案號 WO 95/13796；WO 94/23697；WO 91/14445；及 EP 0524968 中。其他方法述於 Philip, Mol. Cell Biol., 14:2411, 1994 及於 Woffendin, Proc. Natl. Acad. Sci., 91:1581, 1994 中。

一些實施態樣中，本發明涵蓋組成物，其包括醫藥組成物，該醫藥組成物包含本文所述或藉本文所述方法製得且具有本文所述特徵之抗體。如本文所用，組成物包含包含一或多種抗體，其結合至 CD3 及腫瘤抗原(例如 BCMA)，及/或一或多種多核苷酸，其包含編碼一或多種這些抗體之序列。這些組成物可進一步包含適當賦形劑諸

如醫藥上可接受之賦形劑包括緩衝液，其為技術中所詳知。

本發明亦提供製造任何這些抗體之方法。本發明之抗體可藉技術中已知之步驟製得。多肽可藉抗體之蛋白分解或其他降解反應、藉如上所述之重組方法(亦即單一或融合多肽)或藉化學合成法製得。抗體之多肽，尤其至多約 50 個胺基酸之較短多肽係便利地藉化學合成法製得。化學合成方法為技術中已知且為市售。例如，抗體可藉自動化多肽合成儀使用固相方法製得。亦參見美國專利號 5,807,715；4,816,567；及 6,331,415。

異源共軛抗體(包含兩個共價接合之抗體)亦在本發明之範圍內。此抗體已用於使免疫系統細胞靶向針對不期望細胞(美國專利號碼 4,676,980)，且用於治療 HIV 感染(PCT 公開案號 WO 91/00360 及 WO 92/200373；EP 03089)。異源共軛抗體可使用任何便利之交聯方法製得。適當之交聯劑及技術為技術中所詳知，且述於美國專利號碼 4,676,980 中。

嵌合或雜交抗體亦可使用已知之合成蛋白化學法於體外製得，包括涉及交聯劑者。例如，免疫毒素可使用二硫鍵交換反應或藉形成硫醚鍵而建構。用於此目的之適當試劑實例包括亞胺基硫醇酯(iminothiolate)及 4-巰基丁醯亞胺酸甲酯(methyl-4-mercaptobutyrimidate)。

重組人源化抗體中，Fcγ部分可予修飾以避免與 Fcγ 受體及補體及免疫系統之交互作用。製備此抗體之技術述

於 WO 99/58572 中。例如，恆定區可工程化成更類似於人類恆定區以避免該抗體用於臨床試驗或於人類體內治療時產生免疫反應。例如參見美國專利號碼 5,997,867 及 5,866,692。

本發明涵蓋對本文所述之本發明變體之抗體及多肽的修飾，包括不會顯著地影響彼等性質之功能同等性抗體及具有增強或降低活性及/或親和力之變體。例如，胺基酸序列可予突變以得到對 BCMA 及/或 CD3 具有期望結合親和力之抗體。多肽之修飾於技術中為常規操作且不必詳細述於本文中。修飾多肽之實例包括具有胺基酸殘基之保守性取代的多肽、不會顯著不利地改變功能活性之胺基酸的一或多個缺失或加入、或者其使多肽對其配體之親和力完善(增強)、或化學類似物之使用。

胺基酸序列之插入包括長度範圍由一個殘基至含有一百或更多殘基之多肽的胺基端及/或羧基端融合，以及單一或多重胺基酸殘基之序列內插人。終端插入的實例包括具有 N 端甲硫胺醯基殘基的抗體或融合至抗原決定位標籤的抗體。抗體分子之其他插入變體包括將可增加抗體於血液循環中半生期的酵素或多肽融合至抗體之 N 端或 C 端。

取代之變體於抗體分子中具有至少一個胺基酸殘基被移除且於其位置插入不同的殘基。最受關注之供取代性突變形成的部位包括高變區，但亦可考慮 FR 改變。保守性取代乃示於表 5 中標題“保守性取代”之下者。如果此取代

導致生物活性之改變，則可引入表 5 中標示為“例示取代”或如下文有關胺基酸類別更進一步所述地進行更實質改變，且進行產物之篩選。

表 5：胺基酸取代

初始殘基 (天然存在之胺基酸)	保守性取代	例示取代
ALA (A)	VAL	Val；Leu；Ile
Arg (R)	Lys	Lys；Gln；Asn
Asn (N)	Gln	Gln；His；Asp, Lys；Arg
Asp (D)	Glu	Glu；Asn
Cys (C)	Ser	Ser；Ala
Gln (Q)	Asn	Asn；Glu
Glu (E)	Asp	Asp；Gln
Gly (G)	Ala	Ala
His (H)	Arg	Asn；Gln；Lys；Arg
Ile (I)	Leu	Leu；Val；Met； Ala；Phe；正白胺酸
Leu (L)	Ile	正白胺酸；Ile； Val；Met；Ala；Phe
Lys (K)	Arg	Arg；Gln；Asn
Met (M)	Leu	Leu；Phe；Ile
Phe (F)	Tyr	Leu；Val；Ile； Ala；Tyr
Pro (P)	Ala	Ala
Ser (S)	Thr	THR
Thr (T)	Ser	Ser
Trp (W)	Tyr	Tyr；Phe
Tyr (Y)	Phe	Trp；Phe；Thr；Ser
Val (V)	Leu	Ile；Leu；Met； Phe；Ala；正白胺酸

抗體生物學性質中之實質修飾係藉由選擇取代而達成，該選擇取代對維持(a)取代區域中多肽骨架的結構，例如，片層或螺旋構形，(b)分子於標靶部位的電荷或疏水性，或(c)側鏈的大小的效應方面的差異顯著。天然存在之胺基酸殘基以共同之側鏈性質為基準分成以下群組：

(1) 非極性：正白胺酸、Met、Ala、Val、Leu、Ile；

(2) 極性不帶電荷：Cys、Ser、Thr、Asn、Gln；

(3) 酸性(帶負電荷)：Asp、Glu；

(4) 鹼性(帶正電荷)：Lys、Arg；

(5) 影響鏈取向的殘基：Gly、Pro；及

(6) 芳族：Trp、Tyr、Phe、His。

非保守性取代係藉以這些類別中之一種類別的成員交換另一類別的成員而製得。

未涉及保持抗體適當構形的任何半胱胺酸殘基亦可經取代，通常以絲胺酸取代，以改善分子的氧化穩定性及防止反常之交聯。相反地，半胱胺酸鍵可加至抗體中以改善其穩定性，尤其當該抗體為抗體片段諸如 Fv 片段時。

胺基酸修飾的範圍可由改變或修飾一或多個胺基酸到完全重設計一個區，諸如可變區。可變區的改變可改變結合親和力及/或特異性。一些實施態樣中，只有一個至五個保守性胺基酸取代於 CDR 結構域內進行。其他實施態樣中，只有一個至三個保守性胺基酸取代於 CDR 結構域內進行。又其他實施態樣中，CDR 結構域為 CDR H3 及/或 CDR L3。

修飾亦包括醣基化及非醣基化多肽，以及具有其他轉譯後修飾的多肽，諸如不同糖類之醣基化、乙醯化、及磷酸化。抗體在其恆定區的保守位置醣基化(Jefferis and Lund, Chem. Immunol. 65:111-128, 1997；Wright and Morrison, TibTECH 15:26-32, 1997)。免疫球蛋白之寡醣側鏈影響蛋白質的功能(Boyd et al., Mol. Immunol. 32:1311-1318, 1996；Wittwe and Howard, Biochem. 29:4175-4180, 1990)及醣蛋白之部分與部分之間的分子內交互作用，其可影響醣蛋白之構形及呈現之三維表面(Jefferis and Lund, supra；Wyss and Wagner, Current Opin. Biotech. 7:409-416, 1996)。寡醣亦可以特異性識別結構為基礎將給定之醣蛋白靶向某些分子。抗體之醣基化亦已報告可影響抗體依賴性細胞之細胞毒性(ADCC)。尤其，具有 β(1,4)-N-乙醯基葡萄糖胺基轉移酶 III (GnTIII)之四環素調節性表現之 CHO 細胞，二等分 GlcNAc 之醣基轉移酶催化性形成，經報告具有改善之 ADCC 活性(Umana et al., Mature Biotech. 17:176-180, 1999)。

抗體之醣基化典型地為 N 連接性或 O 連接性。N 連接性意指醣類部分附接至天冬醯胺酸殘基的側鏈。三肽序列天冬醯胺酸-X-絲胺酸、天冬醯胺酸-X-蘇胺酸、及天冬醯胺酸-X-半胱胺酸(其中 X 為除了脯胺酸以外之任何胺基酸)為用於將醣類部分酵素附接至天冬醯胺酸側鏈之識別序列。因此，這些三肽序列於多肽中之存在可產生潛在之醣基化部位。O 連接性醣基化意指糖類 N-乙醯基半乳糖

胺、半乳糖、或木糖之一者附接至羥基胺基酸，更常為絲胺酸或蘇胺酸，雖然 5-羥基脯胺酸或 5-羥基離胺酸亦可使用。

醣基化部位加至抗體中的方法係便利地藉改變胺基酸序列使其含有一或多個上述三肽序列(用於 N 連接性醣基化的部位)而完成。此改變亦可藉將一或多個絲胺酸或蘇胺酸 殘基(用於 O 連接性醣基化的部位)加至初始抗體序列中或進行取代而製得。

抗體之醣基化樣式亦可改變而不會改變根本的核苷酸序列。醣基化大幅地依用以表現抗體的宿主細胞而定。既然用於表現重組醣蛋白例如抗體以作為潛在療法之細胞型式鮮少為天然細胞，故抗體醣基化模式的變化是可預期的(例如參見 Hse et al., J. Biol. Chem. 272:9062-9070, 1997)。

除了宿主細胞的選擇之外，抗體之重組製造期間影響醣基化的因素亦包括生長模式、培養基配方、培養物密度、加氧作用、pH、純化方案等等。有各種方法已被提出於特定宿主有機體中達成改變醣基化樣式，包括引入或過度表現某些涉及寡醣製造的酵素(美國專利號碼 5,047,335；5,510,261 及 5,278,299)。醣基化、或某些醣基化型式，可由醣蛋白中酵素性地移除，例如使用醣苷內切酶 H (Endo H)、N-醣苷酶 F、醣苷內切酶 F1、醣苷內切酶 F2、醣苷內切酶 F3。此外，重組宿主細胞在處理某些多醣型式中可基因工程化成具有缺陷。這些及類似的技術

於技術中已詳知。

一種修飾方法包括使用技術中已知之偶合技術，包括但不限於酵素方法、氧化取代及螯合。修飾可例如用於免疫分析法之標記的附接。修飾多肽係使用技術中已確立之步驟製得且可使用技術中已知之標準分析法篩選，其中有一些乃述於下文及實例中。

本發明之一些實施態樣中，抗體包含經修飾之恆定區，諸如具有增加對人類 Fc γ 受體親和力之恆定區，為免疫惰性或部分惰性，例如並不會誘發補體媒介性溶解、不會刺激抗體依賴性細胞媒介性細胞毒性(ADCC)、或其不會活化巨噬細胞；或於一或多種下列者中具有減低之活性(與未修飾之抗體相比)：誘發補體媒介性溶解、刺激抗體依賴性細胞媒介性細胞毒性(ADCC)、或活化小神經膠質細胞。恆定區之不同修飾可用於達到最適程度及/或組合之效應功能。例如參見 Morgan et al., Immunology 86:319-324, 1995；Lund et al., J. Immunology 157:4963-9 157:4963-4969, 1996；Idusogie et al., J. Immunology 164:4178-4184, 2000；Tao et al., J. Immunology 143: 2595-2601, 1989；及 Jefferis et al., Immunological Reviews 163:59-76, 1998。一些實施態樣中，恆定區係如同 Eur. J. Immunol., 1999, 29:2613-2624；PCT 專利申請案號 PCT/GB99/01441；及/或英國專利申請案號 9809951.8 所述地修飾。其他實施態樣中，抗體包含人類重鏈 IgG2 恆定區，其包含下列之突變：A330P331 至

S330S331 (胺基酸係參照野生型 IgG2 序列編號)。Eur. J. Immunol., 1999, 29:2613-2624。又其他實施態樣中，針對 N-連接醣基化地將恆定區去醣基化。一些實施態樣中，恆定區係藉將醣基化胺基酸殘基進行突變或側接作為恆定區中識別序列之一部分的殘基予以針對 N-連接醣基化地去醣基化。例如，N-醣基化部位 N297 可突變成 A、Q、K、或 H。參見 Tao et al., J. Immunology 143: 2595-2601, 1989；及 Jefferis et al., Immunological Reviews 163:59-76, 1998。一些實施態樣中，針對 N-連接醣基化地將恆定區去醣基化。可針對 N-連接醣基化地將恆定區予以酵素性地(諸如藉酵素 PNGase 移除醣類)去醣基化或者於缺乏醣基化之宿主細胞中表現而將恆定區予以去醣基化。

其他的抗體修飾包括已如同於 PCT 公開案號 WO 99/58572 所述地修飾之抗體。這些抗體除了針對標靶分子之結合結構域之外，亦包含效應結構域，該效應結構域具有實質地同源於所有或部分之人類免疫球蛋白重鏈恆定區的胺基酸序列。這些抗體可結合標靶分子而不會誘發顯著的補體依賴性溶解、或標靶之細胞媒介性破壞。一些實施態樣中，效應結構域可特異性地結合 FcRn 及/或 FcγRIIb。這些典型地以衍生自二或多個人類免疫球蛋白重鏈 C_H2 結構域之嵌合結構域為基底。依此方式修飾之抗體特別適用於慢性抗體療法，以避免慣用抗體療法之發炎及其他不利反應。

本發明包括親和力成熟之實施態樣。例如，親和力成

熟之抗體可藉技術中已知之步驟製得(Marks et al., Bio/Technology, 10:779-783, 1992；Barbas et al., Proc Nat. Acad. Sci, USA 91:3809-3813, 1994；Schier et al., Gene, 169:147-155, 1995；Yelton et al., J. Immunol., 155:1994-2004, 1995；Jackson et al., J. Immunol., 154(7):3310-9, 1995, Hawkins et al., J. Mol. Biol., 226:889-896, 1992；及 PCT 公開案號 WO2004/058184)。

下列方法可用以調節抗體之親和力且將 CDR 特徵化。一種將抗體 CDR 特徵化及/或改變(諸如改善)多肽諸如抗體之結合親和力的方法稱為"文庫掃描式突變形成法"。通常，文庫掃描式突變形成法之運作如下。使用技術認可之方法，將 CDR 之一或多個胺基酸位置以二或多個(諸如 3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、或 20 個)胺基酸替代。此產生小型的殖株文庫(一些實施態樣中，每個分析的胺基酸位置一個文庫)，每一者具有二或多個成員之複雜性(如果二或多個胺基酸於每一位置經取代)。通常，文庫亦包括包含天然(未經取代)胺基酸之殖株。篩選每一文庫中小數目殖株例如約 20-80 個殖株(依文庫之複雜性而定)之針對標靶多肽(或其他結合標靶)的親和力，且鑑定具有增加的、相同的、降低的、或無結合力之候選者。測定結合親和力之方法於技術中已詳知。結合親和力可使用 Biacore™表面電漿子共振分析法測定，其偵測約 2 倍或更大之結合親和力差異。當起始抗體已以相對高之親和力(例如 K_D 約 10 nM 或

更低)結合時，Biacore™ 特別有用。使用 Biacore™表面電漿子共振進行之篩選已述於本文之實例中。

結合親和力可使用 Kinexa Biocensor、閃爍接近分析法、ELISA、ORIGEN 免疫分析法(IGEN)、螢光淬滅法、螢光轉移法、及/或酵母菌展現法測定。結合親和力亦可使用適當之生物分析法篩選。

一些實施態樣中，使用技術認可之突變形成法(其中有一些述於本文中)將 CDR 的每一個胺基酸位置以所有 20 個天然胺基酸替代(一些實施態樣中，一次一個)。此產生小型的殖株文庫(一些實施態樣中，每個分析的胺基酸位置一個文庫)，每一者具有 20 個成員之複雜性(如果所有 20 個胺基酸於每一位置經取代)。

一些實施態樣中，待篩選之文庫包括二或多個位置之取代，其可在同一 CDR 中或在二或多個 CDR 中。因此，文庫可包含於一個 CDR 中之二或多個位置的取代。文庫可包含於二或多個 CDR 中之二或多個位置的取代。文庫可包含 3、4、5、或多個位置之取代，該位置於二、三、四、五或六個 CDR 中發現。此取代可使用低重疊性密碼子製得。例如參見 Balint et al., Gene 137(1):109-18, 1993 之表 2。

CDR 可為 CDRH3 及/或 CDRL3。CDR 可為一或多個 CDRL1、CDRL2、CDRL3、CDRH1、CDRH2、及/或 CDRH3。CDR 可為 Kabat CDR、Chothia CDR、或延伸 CDR。

可將具有改善結合力之候選者定序，藉此鑑定可導致親和力改善之 CDR 取代突變體(亦稱為"改善型"取代)。亦可將結合之候選者定序，藉以鑑定保持結合之 CDR 取代。

可進行多回合之篩選。例如，具有改善結合力之候選者(每一者包含於一或多個 CDR 之一或多個位置之胺基酸取代)亦可用於第二文庫之設計，該第二文庫於每一經改善的 CDR 位置至少含有初始及經取代胺基酸(亦即位在取代突變體顯現經改善結合力之 CDR 的胺基酸位置)。此文庫之製備、及篩選或選擇乃進一步討論於下。

文庫掃描式突變形成法亦提供將 CDR 特徵化之方法，在具有經改善結合力、相同結合力、降低結合力或無結合力之殖株頻率範圍內亦提供與每一胺基酸位置對於抗體-抗原複合物之穩定性的重要性有關的訊息。例如，如果 CDR 位置當改變成全部 20 個胺基酸時仍保留結合力，則彼位置經鑑定為不太可能是抗原結合所需者。相反地，如果 CDR 位置在僅小百分比的取代中仍保留結合力時，則彼位置經鑑定為是對 CDR 功能具重要性的位置。故，文庫掃描式突變形成法產生有關於可改變成許多不同胺基酸(包括所有 20 個胺基酸)之位置、及不可改變或僅可改變成少許胺基酸之 CDR 位置的訊息。

具有改善之親和力的候選者可組合於第二文庫中，其包括經改善之胺基酸、於彼位置之初始胺基酸、且可進一步包括於彼位置之額外取代，依所期望之文庫的複雜性或

依使用期望篩選法或選擇法所允許之文庫的複雜性而定。此外，如有需要，相鄰之胺基酸位置可隨機化成至少二或多個胺基酸。相鄰胺基酸之隨機化可允許突變 CDR 中之額外構形彈性，其可接著允許或促進較大數量之改善型突變的引入。文庫亦可包含在第一回合篩選中並未顯示改善之親和力的位置之取代。

使用技術中已知之任何方法來篩選第二文庫之具有改善及/或改變之結合親和力的文庫成員，包括使用 Biacore™ 表面電漿子共振分析法篩選，及使用技術中已知之用於選擇之方法選擇，包括噬菌體展現法、酵母菌展現法、及核糖體展現法。

本發明亦提供組成物，其包含共軛至(例如連接至)可促進偶合至固體載體(諸如生物素或抗生物素蛋白)之劑的抗體。為簡單起見，就一般對於提及之抗體所了解，這些方法應用在本文所述之任何 BCMA 抗體實施態樣。軛合通常意指如本文所述地將這些組份連接。連接(其通常將這些組份至少鄰近締合地固定以供投予)可以許多方式達成。例如，劑與抗體之間的直接反應在當每一者均具有可與其他者反應的取代基時是可行的。例如，一者上之親核基諸如胺基或巰基，可與其他者上之含羰基基團諸如酐或醯鹵、或與含良好脫離基(例如鹵化物)之烷基反應。

另一方面，本發明提供製造本文所述任何多核苷酸之方法。

互補於任何此序列之多核苷酸亦為本發明所涵蓋。多

核苷酸可為單股(編碼或反義)或雙股，且可為 DNA (基因組、cDNA 或合成)或 RNA 分子。RNA 分子包括 HnRNA 分子，其含有內含子且以一對一方式相應於 DNA 分子，及包括 mRNA 分子，其並不含有內含子。額外之編碼或非編碼序列可(但不必)存在於本發明多核苷酸內，而多核苷酸可(但不必)連接至其他分子及/或載體材料。

多核苷酸可包含天然序列(亦即編碼抗體或其一部分之內源性序列)或者可包含此序列之變體。相對於天然免疫反應分子，多核苷酸變體含有一或多個取代、加入、缺失及/或插入而使得編碼多肽的免疫反應性不被減弱。對編碼多肽的免疫反應性之效應通常可如本文所述地評估。與編碼天然抗體或其一部分的多核苷酸序列相較，變體較佳地顯現至少約 70%一致性、更佳地至少約 80%一致性、又更佳地至少約 90%一致性、且最佳地至少約 95%一致性。

當兩個序列如以下所述地比對以實現最大對應性時，如果此兩個序列中的核苷酸或胺基酸序列相同，則稱此二多核苷酸或多肽序列為"完全相同"。兩個序列間的比較典型地係藉於比較窗口上比較序列之一致性及比較局部區域的序列類似性來進行。本文所用之“比較窗口”意指至少約 20 個相連位置，通常 30 至約 75 個、或 40 個至約 50 個相連位置之區段，其中序列可與相同數目之相連位置的參考序列於兩個序列經過最適化比對後相比較。

供比較用之序列的最適比對可使用 Lasergene 生物信

息學軟體套件(DNASTAR, Inc., Madison, WI)中的Megalign程式、使用預設參數進行。此程式具體表現下列參考資料中所述之一些比對方案：Dayhoff, M.O., 1978, A model of evolutionary change in proteins-Matrices for detecting distant relationships. In Dayhoff, M.O. (ed.) Atlas of Protein Sequence and Structure, National Biomedical Research Foundation, Washington DC Vol. 5, Suppl. 3, pp. 345-358；Hein J., 1990, Unified Approach to Alignment and Phylogenes pp. 626-645 Methods in Enzymology vol. 183, Academic Press, Inc., San Diego, CA；Higgins, D.G. and Sharp, P.M., 1989, CABIOS 5:151-153；Myers, E.W. and Muller W., 1988, CABIOS 4:11-17；Robinson, E.D., 1971, Comb. Theor. 11:105；Santou, N., Nes, M., 1987, Mol. Biol. Evol. 4:406-425；Sneath, P.H.A. and Sokal, R.R., 1973, Numerical Taxonomy the Principles and Practice of Numerical Taxonomy, Freeman Press, San Francisco, CA；Wilbur, W.J. and Lipman, D.J., 1983, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 80:726-730。

較佳地，"序列一致性百分比"係藉將兩個最適比對的序列於至少 20 個位置的比較窗口上比較而測知，其中與供兩個序列之最適比對的參考序列(其並不包含加入或缺失)相比，比較窗口中之一部分多核苷酸或多肽序列可包括 20 百分比或更低，通常 5 至 15 百分比、或 10 至 12 百分比之加入或缺失(例如裂隙)。百分比之計算係藉測量兩

種序列均存在之完全相同之核酸鹼基或胺基酸殘基的位置數以得匹配位置數，將匹配位置數除以參考序列之位置總數(亦即窗口大小)，再乘以 100，即得序列一致性百分比。

變體亦可，或者另外地，實質同源於天然基因、或其部分或補體。此多核苷酸變體可於中度嚴格條件下雜交至編碼天然抗體(或互補序列)之天然存在 DNA 序列。

適當之“中度嚴格條件”包括於 5 X SSC、0.5% SDS、1.0 mM EDTA (pH 8.0)之溶液中預清洗；於 50°C-65°C、5 X SSC 雜交過夜；其後於 65°C 以含 0.1%SDS 之各 2X、0.5X 及 0.2X SSC 清洗 20 分鐘兩次。

如本文所用，"高度嚴格條件"或"高嚴格條件"為下列者：(1) 使用低離子強度及高溫以供清洗，例如 0.015 M 氯化鈉/0.0015 M 檸檬酸鈉/0.1% 十二烷基硫酸鈉於 50°C；(2) 雜交期間使用變性劑諸如甲醯胺，例如，50% (v/v)甲醯胺連同 0.1%牛血清白蛋白/0.1% Ficoll/0.1%聚乙烯基吡咯啶酮/ 50 mM 磷酸鈉緩衝液 pH 6.5 連同 750 mM 氯化鈉、75 mM 檸檬酸鈉於 42°C；或(3)使用 50% 甲醯胺、5 x SSC (0.75 M NaCl、0.075 M 檸檬酸鈉)、50 mM 磷酸鈉(pH 6.8)、0.1% 焦磷酸鈉、5 x 鄧哈特溶液(Denhardt’s solution)、音波處理之鮭精 DNA (50 µg/ml)、0.1% SDS、及 10% 硫酸葡聚糖於 42°C，及於 42°C 於 0.2 x SSC (氯化鈉/檸檬酸鈉)中清洗及於 50%甲醯胺於 55°C 清洗，其後以含 EDTA 之 0.1 x SSC 於 55°C 高

度嚴格清洗。熟知技術者理解依照符合因子諸如探針長度等等之所需而調整溫度、離子強度等等。

熟諳此術者應理解，因為基因密碼之退化性的結果，有許多核苷酸序列其編碼本文所述之多肽。這些多核苷酸中有一些帶有與任何天然基因之核苷酸序列的最小同源性。但是，因為密碼子使用之差異而有所變化之多核苷酸特別地為本發明所設想的。此外，包含本文所提供多核苷酸序列之對偶基因亦在本發明範圍內。對偶基因為內源性基因，其因為核苷酸之一或多個突變諸如缺失、加入及/或取代而改變。所得 mRNA 及蛋白可(但不必)具有改變的結構或功能。對偶基因可使用標準技術鑑定(例如雜交法、擴增法及/或資料庫序列比較法)。

本發明之多核苷酸可使用化學合成法、重組法、或 PCR 獲得。化學多核苷酸合成法為技術中已詳知且不必於本文中詳細說明。熟諳此術者可使用本文提供的序列及市售之 DNA 合成儀來製得期望之 DNA 序列。

在使用重組法製造多核苷酸方面，可將包含期望序列之多核苷酸插入適當載體中，接著可將該載體引入適當宿主細胞中以供複製及擴增，如同本文進一步討論。多核苷酸可藉技術中已知之任何方法插入宿主細胞中。細胞係藉將外源性多核苷酸藉直接攝取、細胞內吞作用、轉染法、F-配合或電穿孔法引入而轉型。一旦引入，該外源性多核苷酸可以非整合載體(諸如質粒)形式保持於細胞內或者整合至宿主細胞基因組中。所擴增之多核苷酸可由宿主細胞

藉技術中詳知之方法分離出來。例如參見 Sambrook et al., 1989。

另外，PCR 容許 DNA 序列的再生。PCR 技術為技術中詳知且述於美國專利號碼 4,683,195、4,800,159、4,754,065 及 4,683,202、以 PCR: The Polymerase Chain Reaction, Mullis et al. eds., Birkauswer Press, Boston, 1994 中。

RNA 可藉使用經分離之 DNA 於適當載體中，再將其插入適當宿主細胞中而得。當細胞複製且 DNA 轉錄成 RNA 時，RNA 可接著使用技術中詳知的方法分離出來，例如如同於 Sambrook et al., 1989，同上所提及者。

適當之選殖載體可根據標準技術建構，或者可選自技術中可得之大量選殖載體中。雖然所選出之選殖載體可根據所欲使用的宿主細胞而變化，但可用之選殖載體通常具有自我複製的能力、可具有針對特定限制性核酸內切酶的單一標靶，且/或可帶有標記基因以可用於選擇含有載體之殖株。適當實例包括質粒及細菌病毒，例如 pUC18、pUC19、Bluescript (例如 pBS SK+)及其衍生物、mp18、mp19、pBR322、pMB9、ColE1、pCR1、RP4、噬菌體 DNA、及穿梭載體諸如 pSA3 及 pAT28。這些及許多其他選殖載體可由商業販售商諸如 BioRad、Strategene、及 Invitrogen 得到。

表現載體通常為可複製之多核苷酸建構，其含有根據本發明之多核苷酸。這意味著表現載體必需可於宿主細胞

中以游離基因體或以染色體 DNA 之完整部分的形式複製。適當之表現載體包括(但不限定於)質粒、病毒載體，包括腺病毒、腺相關性病毒、反轉錄病毒、黏粒、及揭示於 PCT 公開號 WO 87/04462 中之表現載體。載體組份通常可包括但不限於一或多種下列者：信號序列；複製起點；一或多種標記基因；適當轉錄調控元件(諸如啓動子、增強子及終止子)。在表現(亦即轉譯)方面，通常亦需要一或多種轉譯調控元件諸如核糖體結合位、轉譯起始位及終止密碼子。

含有所關注多核苷酸之載體可藉任何一些適當方法包括電穿孔法、轉染法使用氯化鈣、氯化銣、磷酸鈣、DEAE-聚葡萄糖、或其他物質；基因槍轉化法；脂質轉染法；及感染法(例如其中載體為感染劑諸如疫苗病毒)引入宿主細胞中。引入性載體或多核苷酸之選擇通常依宿主細胞之特色而定。

本發明亦提供宿主細胞，其包含本文所述之任何多核苷酸。可過度表現異源 DNA 之任何宿主細胞均可用於達到分離出編碼所關注抗體、多肽或蛋白之基因的目的。哺乳動物宿主細胞之非限制性實例包括(但不限制於) COS、HeLa、及 CHO 細胞。亦參見 PCT 公開案號 WO 87/04462。適當之非哺乳動物宿主細胞包括原核生物(諸如大腸桿菌(*E. coli*)或枯草桿菌(*B. subtillis*))及酵母菌(諸如釀酒酵母(*S. cerevisae*)、粟酒裂殖酵母(*S. pombe*)；或乳酸克魯維酵母(*K. lactis*))。較佳地，宿主細胞表現

cDNA 的程度約 5 倍地高於、更佳地 10 倍地高於、甚至更佳地 20 倍地高於宿主細胞內如果存在之相應內源性抗體或蛋白者。篩選用於特異地結合至 BCMA 或 BCMA 結構域 (例如結構域 1-4)的宿主細胞係藉免疫分析法或 FACS 達成。過度表現所關注抗體或蛋白的細胞可被鑑定出。

使用雙特異性抗體之方法[治療之應用]

本發明之抗體(例如 BCMA、CD3、或雙特異性)及抗體共軛物(例如 BCMA 抗體藥物共軛物)可用於各種應用包括但不限於治療性治療法及診斷性治療法中。

一方面，本發明提供治療個體之與 BCMA 表現有關的病症之方法。一些實施態樣中，該治療個體之與 BCMA 表現有關的病症之方法包含將有效量之含有如本文所述 BCMA 抗體或 BCMA 抗體共軛物之組成物(例如醫藥組成物)投予有此需求之個體。與 BCMA 表現有關的病症包括但不限於異常 BCMA 表現、經改變或反常 BCMA 表現、表現 BCMA 之惡性細胞、及增殖性失調症(例如癌症)或自體免疫失調症。

另一方面，本發明提供治療 B 細胞相關性癌症或表現腫瘤抗原的惡性細胞之方法。一些實施態樣中，提供治療有此治療需求之個體的 B 細胞相關性癌症之方法，其包含 a) 提供如本文所述之雙特異性抗體，及 b) 將該雙特異性抗體投予該患者。一些實施態樣中，提供治療個體之表現

腫瘤抗原的惡性細胞之方法，其包含將有效量之包含如本文所述雙特異性抗體之醫藥組成物投予有此治療需求之個體。

因此，一些實施態樣中，提供治療個體的癌症之方法，其包含將有效量之包含如本文所述抗體(例如BCMA、或 CD3-BCMA 雙特異性抗體)或 BCMA 抗體共軛物之組成物投予有此治療需求之個體。如本文所用，癌症可為 B 細胞相關性癌症包括但不限於多發性骨髓瘤(multiple myeloma)、惡性漿細胞腫瘤(malignant plasma cell neoplasm)、何杰金氏淋巴瘤(Hodgkin's lymphoma)、結節性淋巴細胞為主型何杰金氏淋巴瘤(nodular lymphocyte predominant Hodgkin's lymphoma)、卡勒氏病(Kahler's disease)及骨髓瘤病(Myelomatosis)、漿細胞白血病(plasma cell leukemia)、漿細胞瘤(plasmacytoma)、B 細胞前淋巴細胞白血病(B-cell prolymphocytic leukemia)、髮樣細胞白血病(hairy cell leukemia)、B 細胞非何杰金氏淋巴瘤(B-cell non-Hodgkin's lymphoma)(NHL)、急性骨髓性白血病(acute myeloid leukemia)(AML)、慢性淋巴細胞性白血病(chronic lymphocytic leukemia)(CLL)、急性淋巴細胞性白血病(acute lymphocytic leukemia)(ALL)、慢性骨髓性白血病(chronic myeloid leukemia)(CML)、濾泡性淋巴瘤(follicular lymphoma)、伯基特氏淋巴瘤(Burkitt's lymphoma)、邊緣區淋巴瘤(marginal zone lymphoma)、被套細胞淋巴瘤(mantle cell lymphoma)、大細胞淋巴瘤

(large cell lymphoma)、前體 B 淋巴母細胞淋巴瘤(precursor B-lymphoblastic lymphoma)、骨髓性白血病(myeloid leukemia)、華氏巨球蛋白血症(Waldenstrom's macroglobulienemia)、瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤(diffuse large B cell lymphoma)、濾泡性淋巴瘤(follicular lymphoma)、邊緣區淋巴瘤(marginal zone lymphoma)、黏膜相關性淋巴組織淋巴瘤(mucosa-associated lymphatic tissue lymphoma)、小細胞淋巴細胞性淋巴瘤(small cell lymphocytic lymphoma)、被套細胞淋巴瘤(mantle cell lymphoma)、伯基特淋巴瘤(Burkitt lymphoma)、原發性縱隔(胸腺)大 B 細胞淋巴瘤(primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma)、淋巴漿細胞淋巴瘤(lymphoplasmactyic lymphoma)、華氏巨球蛋白血症(Waldenström macroglobulinemia)、結內邊緣區 B 細胞淋巴瘤(nodal marginal zone B cell lymphoma)、脾邊緣區淋巴瘤(splenic marginal zone lymphoma)、血管內大 B 細胞淋巴瘤(intravascular large B-cell lymphoma)、原發性滲出性淋巴瘤(primary effusion lymphoma)、淋巴瘤樣肉芽腫病(lymphomatoid granulomatosis)、富於 T 細胞/組織細胞大 B 細胞淋巴瘤(T cell/histiocyte-rich large B-cell lymphoma)、原發性中樞神經系統淋巴瘤(primary central nervous system lymphoma)、原發性皮膚瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤(腿型)(primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma (leg type))、老年人之 EBV 陽性瀰漫性大 B 細

胞淋巴瘤(EBV positive diffuse large B-cell lymphoma)、與發炎有關之瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤(diffuse large B-cell lymphoma)、血管內大 B 細胞淋巴瘤(intravascular large B-cell lymphoma)、ALK 陽性大 B 細胞淋巴瘤(ALK-positive large B-cell lymphoma)、漿母細胞淋巴瘤(plasmablastic lymphoma)、HHV8 相關性多中心型克斯特曼病(HHV8-associated multicentric Castleman disease)中產生之大 B 細胞淋巴瘤、特徵介於瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤與伯基特淋巴瘤之間的未分類 B 細胞淋巴瘤、特徵介於瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤與傳統何杰金氏淋巴瘤之間的未分類 B 細胞淋巴瘤、及其他 B 細胞相關性淋巴瘤。

一些實施態樣中，提供抑制具有表現 BCMA 之惡性細胞的個體之腫瘤生長或進展之方法，其包含將有效量之如本文所述之 BCMA 抗體、CD3-BCMA 雙特異性抗體、或 BCMA 抗體共軛物投予有此抑制需求之個體。其他實施態樣中，提供抑制個體之表現 BCMA 之細胞的轉移之方法，其包含將有效量之包含如本文所述 BCMA 抗體、CD3-BCMA 雙特異性抗體、或 BCMA 抗體共軛物之組成物投予有此抑制需求之個體。其他實施態樣中，提供誘導個體之惡性細胞的腫瘤消退之方法，其包含將有效量之包含如本文所述 BCMA 抗體、CD3-BCMA 雙特異性抗體、或 BCMA 抗體共軛物之組成物投予有此誘導需求之個體。

一些實施態樣中，提供治療個體的自體免疫失調症之

方法，其包含將有效量之包含如本文所述 BCMA 抗體、CD3-BCMA 雙特異性抗體、或 BCMA 抗體共軛物之組成物投予有此治療需求之個體。

如本文所用，自體免疫失調症包括但不限於全身性紅斑性狼瘡、類風濕性關節炎、糖尿病(第 I 型)、多發性硬化、愛迪生氏病(Addison's disease)、乳糜瀉、皮肌炎、葛瑞夫茲氏病(Graves' disease)、橋本氏甲狀腺炎、重症肌無力、惡性貧血、反應性關節炎、修格連氏症候群(Sjogren syndrome)、急性瀰漫性腦脊髓炎、無γ球蛋白血症、肌萎縮性側索硬化症、僵直性脊椎炎、抗磷脂症候群、抗合成酶症候群、異位性過敏、異位性皮膚炎、自體免疫性腸病變、自體免疫性溶血性貧血、自體免疫性肝炎、自體免疫性內耳病、自體免疫性淋巴增殖症候群、自體免疫性周邊神經病變、自體免疫性胰臟炎、自體免疫性多內分泌症候群、自體免疫性黃體素皮膚炎、自體免疫性血小板減少性紫斑症、自體免疫性蕁麻疹、自體免疫性葡萄膜炎、貝塞特氏病(Bechet's disease)、卡斯爾曼氏病(Castleman's disease)、冷凝集素病、克隆氏病(Crohn's disease)、皮肌炎、嗜伊紅性筋膜炎、胃腸道類天疱瘡、古帕斯捷氏症候群(Goodpasture's syndrome)、格林-巴利症候群(Guillain-Barré syndrome)、化膿性汗腺炎、特發性血小板減少性紫斑症、猝睡症、尋常型天疱瘡、惡性貧血、多發性肌炎、原發性膽汁性肝硬化、復發性多軟骨炎、風濕熱、顳動脈炎、橫貫性脊髓炎、潰瘍性結腸炎、

未分化型結締組織疾病、血管炎、及華格納氏肉芽腫(Wegener's granulomatosis)。

另一方面，本發明提供有效量之組成物(例如醫藥組成物)，其包含如本文所述之抗體(例如 BCMA 或 CD3-BCMA 雙特異性)或 BCMA 抗體共軛物，該抗體(例如 BCMA 或 CD3-BCMA 雙特異性)或 BCMA 抗體共軛物用於治療有此治療需求之個體之與 BCMA 表現有關的病症(例如癌症或自體免疫失調症)。一些實施態樣中，提供有效量之組成物(例如醫藥組成物)，其包含如本文所述之抗體(例如 BCMA 或 CD3-BCMA 雙特異性)或 BCMA 抗體共軛物，該抗體(例如 BCMA 或 CD3-BCMA 雙特異性)或 BCMA 抗體共軛物用於抑制具有表現 BCMA 之惡性細胞的個體之腫瘤生長或進展。一些實施態樣中，提供有效量之組成物(例如醫藥組成物)，其包含如本文所述之抗體(例如 BCMA 或 CD3-BCMA 雙特異性)或 BCMA 抗體共軛物，該抗體(例如 BCMA 或 CD3-BCMA 雙特異性)或 BCMA 抗體共軛物用於抑制有此抑制需求之個體之表現 BCMA 的惡性細胞之轉移。一些實施態樣中，提供有效量之組成物(例如醫藥組成物)，其包含如本文所述之抗體(例如 BCMA 或 CD3-BCMA 雙特異性)或 BCMA 抗體共軛物，該抗體(例如 BCMA 或 CD3-BCMA 雙特異性)或 BCMA 抗體共軛物用於誘導具有表現 BCMA 之惡性細胞的個體之腫瘤消退。

另一方面，本發明提供如本文所述之抗體(例如

BCMA 或 CD3-BCMA 雙特異性)或 BCMA 抗體共軛物，其係用於治療有此治療需求之個體之與 BCMA 表現有關的病症(例如癌症或自體免疫失調症)。一些實施態樣中，提供如本文所述之抗體(例如 BCMA 或 CD3-BCMA 雙特異性)或 BCMA 抗體共軛物，其係用於抑制具有表現 BCMA 之惡性細胞的個體之腫瘤生長或進展。一些實施態樣中，提供如本文所述之抗體(例如 BCMA 或 CD3-BCMA 雙特異性)或 BCMA 抗體共軛物，其係用於抑制有此抑制需求之個體之表現 BCMA 的惡性細胞之轉移。一些實施態樣中，提供如本文所述之抗體(例如 BCMA 或 CD3-BCMA 雙特異性)或 BCMA 抗體共軛物，其係用於誘導具有表現 BCMA 之惡性細胞的個體之腫瘤消退。

另一方面，本發明提供使用如本文所述之抗體(例如 BCMA 或 CD3-BCMA 雙特異性)或 BCMA 抗體共軛物於製造醫藥之用途，該醫藥用於治療與 BCMA 表現有關的病症(例如癌症或自體免疫失調症)。一些實施態樣中，提供使用如本文所述之抗體(例如 BCMA 或 CD3-BCMA 雙特異性)或 BCMA 抗體共軛物於製造醫藥之用途，該醫藥用於抑制腫瘤生長或進展。一些實施態樣中，提供使用如本文所述之抗體(例如 BCMA 或 CD3-BCMA 雙特異性)或 BCMA 抗體共軛物於製造醫藥之用途，該醫藥用於抑制表現 BCMA 之惡性細胞的轉移。一些實施態樣中，提供使用如本文所述之抗體(例如 BCMA 或 CD3-BCMA 雙特異性)或 BCMA 抗體共軛物於製造醫藥之用途，該醫藥用於

誘導腫瘤消退。

另一方面，提供偵測、診斷、及/或監測與 BCMA 表現有關的病症之方法。例如，如本文所述之抗體(例如 BCMA 或 CD3-BCMA 雙特異性)可以可偵測之部分諸如顯影劑及酵素-基質標記進行標記。如本文所述之抗體亦可用於體內診斷分析法諸如體內造影法(例如 PET 或 SPECT)、或染色試劑。

一些實施態樣中，本文所述之方法進一步包含將個體以額外之治療形式治療之步驟。一些實施態樣中，該額外之治療形式為額外之抗癌症療法，包括但不限於化學療法、放射、手術、荷爾蒙療法、及/或額外之免疫療法。

一些實施態樣中，該額外之治療形式包含投予除了如本文所述之抗體(例如 BCMA 或 CD3-BCMA 雙特異性)或 BCMA 抗體共軛物以外的一或多種治療劑之步驟。此一或多種治療劑可為化學治療劑，包括但不限於第二抗體(例如抗 VEGF(血管內皮生長因子)抗體(例如 AVASTIN®)、抗 HER2 抗體(例如 HERCEPTIN®)、抗 CD25 抗體、抗 CD33 抗體、抗 CD20 抗體(例如 RITUXAN®)、抗黏蛋白樣醣蛋白抗體、抗 TNF 抗體、及/或表皮生長因子受體(EGFR)抗體(例如 ERBITUX®))、血管生成抑制劑、細胞毒性劑(例如蒽環類(例如道諾紅黴素(daunorubicin)、阿黴素(doxorubicin)、表柔比星(epirubicin)、艾達黴素(idarubicin)、戊柔比星(valrubicin)、及米托蒽醌(mitoxantrone))、紫杉烷(taxane)(例如太平洋紫杉醇

(paclitaxel)及歐洲紫杉醇(docetaxel))、多拉司他汀(dolastatin)、倍癌黴素(duocarmycin)、烯二炔(enediyne)、格爾德黴素(geldanamycin)、美坦素(maytansine)、嘌呤黴素(puromycin)、長春花生物鹼(vinca alkaloid)(例如長春新鹼(vincristine))、拓樸異構酶抑制劑(例如伊妥波苷(etoposide))、微管溶素(tubulysin)、嘧啶類似物(例如氟尿嘧啶(fluorouracil))、含鉑劑(例如順鉑(cisplatin)、卡鉑(carboplatin)、及奧沙利鉑(oxaliplatin))、烷基化劑(例如米爾法蘭(melphalan)、環磷醯胺(cyclophosphamide)、或卡莫司汀(carmustine))及半星芒素(hemiasterlin))、免疫調節劑(例如普賴松(prednisone)及雷利米得(lenalidomide)(REVLIMID®))、抗發炎劑(例如地塞米松(dexamethasone))、芳香酶抑制劑(例如阿那曲唑(anastrozole)、伊西美坦(exemestane)、來曲唑(letrozole)、伏氯唑(vorozole)、福美司坦(formestane)、或睾內酯(testolactone))、蛋白酶體抑制劑(例如硼替左米(bortezomib)諸如 VELCADE® ([(1R)-3-甲基-1-[[(2S)-1-側氧基-3-苯基-2-[(吡咁基羰基)胺基]丙基]胺基]丁基]硼酸或卡菲左米(carfilzomib))，及其他劑諸如泰莫西芬(tamoxifen)。

例如，一些實施態樣中，提供治療多發性骨髓瘤之方法，其包含將有效量之組成物投予有此治療需求之患者，該組合物包含如本文所述之抗體(例如 BCMA 或 CD3-BCMA 雙特異性)或 BCMA 抗體共軛物及一或多種其他治

療劑諸如化學治療劑 (例如阿黴素(doxorubicin)或卡菲左米(carfilzomib))或沙利多邁(thalidomide)或其衍生物(例如雷利米得(lenalidomide) (REVLIMID®))。一些實施態樣中，該一或多種其他治療劑選自由以下所組成之群組：硼替左米(bortezomib)(例如 VELCADE®)、米爾法蘭(melphalan)、普賴松(prednisone)、阿黴素(doxorubicin)、雷利米得(lenalidomide)、沙利多邁(thalidomide)、普賴松(prednisone)、卡莫司汀(carmustine)、伊妥波苷(etoposide)、順鉑(cisplatin)、環磷醯胺(cyclophosphamide)、卡菲左米(carfilzomib)、及長春新鹼(vincristine)。一些實施態樣中，該其他治療劑為硼替左米(bortezomib)(例如 VELCADE®)、米爾法蘭(melphalan)、雷利米得(lenalidomide)(REVLIMID®)、卡菲左米(carfilzomib)、阿黴素(doxorubicin)、或普賴松(prednisone)。因此，提供治療多發性骨髓瘤之方法，其包含將有效量之組成物投予有此治療需求之患者，該組合物包含如本文所述之抗體(例如 BCMA 或 CD3-BCMA 雙特異性)或 BCMA 抗體共軛物及一或多種選自由以所組成之群組的其他治療劑：硼替左米(bortezomib)、雷利米得(lenalidomide)、卡菲左米(carfilzomib)、及阿黴素(doxorubicin)。一些實施態樣中，該患者為復發或對先前之多發性骨髓瘤療法反應不佳。

抗體(例如 BCMA 或 CD3-BCMA 雙特異性)或 BCMA 抗體共軛物可經由任何適當路徑投予個體。熟諳此術者應

該理解的是，本文所述之實例不意在限制而是可利用之技術的闡述。因此，一些實施態樣中，抗體(例如 BCMA 或 CD3-BCMA 雙特異性)或 BCMA 抗體共軛物係根據已知之方法投予個體，諸如靜脈內(例如以團注方式)或藉於一段時間連續輸注、藉肌內、腹膜內、腦脊髓內、顱內、經皮、皮下、關節內、舌下、滑膜內、經由吹入法、鞘內、經口、吸入法或局部路徑。投予可為全身性，例如靜脈內投予、或局部化。市售之液體配方用之噴霧器包括噴射噴霧器及超音波噴霧器可用於投予。液體配方可直接噴霧，而凍乾粉末可於再構成後噴霧。另外，抗體(例如 BCMA 或 CD3-BCMA 雙特異性)或 BCMA 抗體共軛物可使用氟碳化物配方及計定劑量吸入器予以氣溶膠化、或以凍乾及磨碎粉末形式吸入。

一實施態樣中，抗體(例如 BCMA 或 CD3-BCMA 雙特異性)或 BCMA 抗體共軛物係經由部位特異性或靶向局部遞送技術投予。部位特異性或靶向局部遞送技術之實例包括各種抗體(例如 BCMA 或 CD3-BCMA 雙特異性)或 BCMA 抗體共軛物之各種可植入式儲庫來源、或局部遞送導管諸如輸注導管、留置導管或針導管、合成移植物、外膜包套(adventitial wrap)、分流器及支架或其他可植入裝置、部位特異性載體、直接注射、或直接應用。例如參見 PCT 公開案號 WO 00/53211 及美國專利號碼 5,981,568。

抗體(例如 BCMA 或 CD3-BCMA 雙特異性)或 BCMA 抗體共軛物之各種配方可用於投予。一些實施態樣中，抗

體(例如 BCMA 或 CD3-BCMA 雙特異性)或 BCMA 抗體共軛物可以純形式投予。一些實施態樣中，抗體(例如 BCMA 或 CD3-BCMA 雙特異性)或 BCMA 抗體共軛物及醫藥上可接受之賦形劑可於任何配方中。醫藥上可接受之賦形劑為技術中已知，且為相對惰性物質，其可促進藥理學有效物質之投予。例如，賦形劑可提供形式或一致性、或者作為稀釋劑。適當之賦形劑包括但不限於穩定劑、濕潤劑及乳化劑、用於變化滲透壓之鹽、成膠囊劑、緩衝液、及皮膚穿透增強劑。賦形劑以及用於非經腸部及不是非經腸部藥物遞送的配方示於 Remington, The Science and Practice of Pharmacy 21st Ed. Mack Publishing, 2005 中。

一些實施態樣中，這些劑係調配以供藉由注射(例如腹膜內、靜脈內、皮下、肌內等等)投予。因此，這些劑可與醫藥上可接受之載劑諸如鹽水、林格氏溶液(Ringer's solution)、右旋糖溶液等等組合。特定之劑量攝服方案，亦即劑量、時間安排及重覆性，會依特定之個體及彼個體之病史而定。

如本文所述之抗體(例如 BCMA 或 CD3-BCMA 雙特異性)或 BCMA 抗體共軛物可使用任何適當方法包括注射法(例如腹膜內、靜脈內、皮下、肌內等等)投予。抗體(例如 BCMA 或 CD3-BCMA 雙特異性)或 BCMA 抗體共軛物亦可如本文所述地經由吸入法投予。通常，在抗體(例如 BCMA 或 CD3-BCMA 雙特異性)及 BCMA 抗體共軛物之投予方面，最初的候選劑量可為約 2 mg/kg。為供本發明之

目的，典型之每日劑量範圍可為約任何之下列者： 3 μg/kg 至 30 μg/kg 至 300 μg/kg 至 3 mg/kg、至 30 mg/kg、至 100 mg/kg 或更高，依上述因素而定。例如，可使用約 1 mg/kg、約 2.5 mg/kg、約 5 mg/kg、約 10 mg/kg、及約 25 mg/kg 之劑量。在數天或更長期間之重覆投予方面，依病症而定，治療係持續進行直至症狀之期望抑制發生或直至達成足夠之治療程度例如抑制或延緩腫瘤生長/進展或癌症細胞的轉移為止。例示之投藥方案包含投予約 2 mg/kg 之最初劑量，其後約 1 mg/kg 抗體(例如 BCMA 或 CD3-BCMA 雙特異性)或 BCMA 抗體共軛物之每週維持劑量或其後每隔週約 1 mg/kg 之維持劑量。其他例示之投藥方案包含投予增加之劑量(例如最初劑量為 1 mg/kg，再每星期或更長時間地逐漸增加至一或多種更高之劑量)。亦可依熟練者欲達到的藥物動力學衰減樣式而使用其他投藥方案。例如，一些實施態樣中，考慮一星期投藥一至四次。其他實施態樣中，考慮每個月或每兩個月或每三個月投藥一次。此治療之進展輕易地藉由慣用之技術及分析法監測。投藥方案(包括所用之抗體(例如 BCMA 或 CD3-BCMA 雙特異性)或 BCMA 抗體共軛物)可隨著時間而變化。

欲供本發明之目的，抗體(例如 BCMA 或 CD3-BCMA 雙特異性)或 BCMA 抗體共軛物之適當劑量將依所用之抗體(例如 BCMA 或 CD3-BCMA 雙特異性)或 BCMA 抗體共軛物(或其組成物)、待治療之症狀型式及嚴重性、該劑是

否係投予以供治療之目的、先前療法、患者之臨床史及對劑之反應、患者對所投予劑之清除率、及主治醫師的判斷而定。臨床醫師典型地會投予抗體(例如 BCMA 或 CD3-BCMA 雙特異性)或 BCMA 抗體共軛物 直至劑量達到期望的結果為止。劑量及/或頻率可在治療過程期間變化。經驗考量諸如半生期，通常促成劑量的決定。例如，可與人類免疫系統諸如人源化抗體或全人類抗體相容的抗體可用以延長抗體半生期且避免抗體被宿主的免疫系統攻擊。投予頻率可在治療過程期間決定及調整，且通常(但非必要)以症狀之治療及/或抑制及/或改良及/或延緩例如腫瘤生長之抑制或延緩等等為基準。另外，抗體(例如 BCMA 或 CD3-BCMA 雙特異性)或 BCMA 抗體共軛物之持續釋放配方可能適當。用於達成持續釋放之各種配方及裝置於技術中已知。

一實施態樣中，抗體(例如 BCMA 或 CD3-BCMA 雙特異性)或 BCMA 抗體共軛物之劑量可於已給予一或多次抗體(例如 BCMA 或 CD3-BCMA 雙特異性)或 BCMA 抗體共軛物投予之個體中經驗地決定。個體係給予漸增劑量的抗體(例如 BCMA 或 CD3-BCMA 雙特異性)或 BCMA 抗體共軛物。欲評估效力，可遵循疾病的指標。

根據本發明方法之抗體(例如 BCMA 或 CD3-BCMA 雙特異性)或 BCMA 抗體共軛物之投予可為連續性或間歇性的，依例如接受者之生理條件(無論投予目的是否為治療性或預防性)、及熟練者已知之其他因素而定。抗體(例如

BCMA 或 CD3-BCMA 雙特異性)或 BCMA 抗體共軛物之投予可在預選定之期間實質地為連續性或者可為一系列的間隔劑量。

一些實施態樣中，可存在一種以上之抗體(例如 BCMA 或 CD3-BCMA 雙特異性)或 BCMA 抗體共軛物。可存在至少一種、至少二種、至少三種、至少四種、至少五種不同的或更多種抗體(例如 BCMA 或 CD3-BCMA 雙特異性)或 BCMA 抗體共軛物。通常，彼些抗體(例如 BCMA 或 CD3-BCMA 雙特異性)或 BCMA 抗體共軛物可具有不會不利地互相影響之互補活性。例如，可使用一或多種下列抗體：針對 BCMA 或 CD3 上之一個抗原決定位的第一 BCMA 或 CD3 抗體及針對 BCMA 或 CD3 上之不同抗原決定位的第二 BCMA 或 CD3 抗體。

根據本發明所用之抗體(例如 BCMA 或 CD3-BCMA 雙特異性)或 BCMA 抗體共軛物之治療性配方係藉將具有期望純度之抗體與隨意之醫藥上可接受之載體、賦形劑或穩定劑(Remington, The Science and Practice of Pharmacy 21st Ed. Mack Publishing, 2005)混合製備成凍乾配方或水性溶液形式以供貯存。可接受之載體、賦形劑、或穩定劑在所用之劑量及濃度下對接受者無毒性，且可包含緩衝液諸如磷酸鹽、檸檬酸鹽、及其他有機酸；鹽類諸如氯化鈉；抗氧化劑包括抗壞血酸及甲硫胺酸；防腐劑(諸如十八烷基二甲基苄基氯化銨；六甲基氯化銨；氯化烷基二甲基苄基銨、氯化苯索寧(benzethonium chloride)；酚、丁

基或苄基醇；對羥基苯甲酸烷酯諸如對羥基苯甲酸甲酯或丙酯；兒茶酚；間苯二酚；環己醇；3-戊醇；及 m-甲酚)；低分子量(少於約 10 個殘基)多肽；蛋白質諸如血清白蛋白、明膠、或免疫球蛋白；親水性聚合物諸如聚乙烯基吡咯啶酮；胺基酸諸如甘胺酸、麩醯胺酸、天冬醯胺酸、組胺酸、精胺酸、或離胺酸；單醣、雙醣、及其他碳水化合物包括葡萄糖、甘露糖、或糊精；螯合劑諸如 EDTA；糖類諸如蔗糖、甘露糖醇、海藻糖或山梨糖醇；鹽形成性抗衡離子諸如鈉；金屬複合物(例如鋅-蛋白複合物)；及/或非離子性表面活性劑諸如 TWEEN™、PLURONICS™ 或聚乙二醇(PEG)。

含有抗體(例如 BCMA 或 CD3-BCMA 雙特異性)或 BCMA 抗體共軛物之微脂粒係藉技術中已知之方法諸如 Epstein, et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 82:3688, 1985；Hwang, et al., Proc. Natl Acad. Sci. USA 77:4030, 1980；及美國專利號碼 4,485,045 及 4,544,545 中所述之方法製備。具有提高循環時間的微脂粒揭示於美國專利號碼 5,013,556 中。特別可用之微脂粒可藉逆相蒸發法以包含磷脂醯膽鹼、膽固醇及 PEG 衍生性磷脂醯乙醇胺(PEG-PE)之脂肪組成物產生。將微脂粒通過具有界定孔徑之濾器擠壓，得具有期望直徑之微脂粒。

活性成分亦可以膠態藥物遞送系統(例如微脂粒、白蛋白微球、微乳膠、奈米微粒及奈米膠囊)或聚乳膠形式截留在(例如)藉由凝聚技術或藉由介面聚合作用製得之微

膠囊例如分別為羥甲基纖維素或明膠微膠囊及聚(甲基丙烯酸甲酯)微膠囊中。此技術揭示於 Remington, The Science and Practice of Pharmacy 21st Ed. Mack Publishing, 2005 中。

可製備持續釋放型製劑。適當之持續釋放型製劑的實例包括含有抗體之固體疏水性聚合物的半透性基質，此基質為定形製品形式，例如薄膜或微膠囊。持續釋放型基質之實例包括聚酯、水凝膠(例如，聚(2-羥乙基-甲基丙烯酸酯)、或聚(乙烯醇))、聚交酯(美國專利號碼 3,773,919)、L-麩胺酸及 7-L-麩胺酸乙酯之共聚物、不可降解之乙烯-乙酸乙烯酯、可降解之乳酸-羥乙酸共聚物諸如 LUPRON DEPOT ™ (由乳酸羥乙酸共聚物及乙酸柳菩林(leuprolide acetate)所組成之注射用微球)、乙酸異丁酯蔗糖酯、及聚-D-(-)-3-羥基丁酸。

用於體內投予之配方必需為無菌。此係藉(例如)通過無菌過濾膜過濾而輕易完成。治療性抗體(例如 BCMA 或 CD3-BCMA 雙特異性)或 BCMA 抗體共軛物組成物通常置於具有無菌進入端口之容器例如具有可藉由皮下注射針刺破之塞子的靜脈內溶液袋或小玻璃瓶中。

根據本發明之組成物可為單位劑型諸如片劑、丸劑、膠囊、粉末、顆粒、溶液或懸浮液、或坐藥，用於經口、非經腸部或直腸部投予、或藉吸入法或吹入法投予。

在製備固體組成物諸如片劑方面，主要活性成分係與醫藥載體例如慣用之壓片成分諸如玉米澱粉、乳糖、蔗

糖、山梨糖醇、滑石、硬脂酸、硬脂酸鎂、磷酸二鈣或樹膠、及其他醫藥稀釋劑例如水混合以形成含有本發明化合物或其無毒性醫藥上可接受之鹽的均質型混合物之固體預調配組成物。當提及這些預調配組成物為均質時，意指活性成分係均勻地分散在整個組成物中以使該組成物可輕易地次分成同等有效之單位劑型諸如片劑、丸劑及膠囊。此固體預調配組成物繼而次分成含有 0.1 至約 500 mg 本發明活性成分之上述型式的單位劑型。新穎組成物之片劑或丸劑可予包衣或者另行化合以提供得到延長作用優勢之劑型。例如，片劑或丸劑可包含內部劑量或外部劑量組份，後者為包封前者之包封形式。兩種組份可藉由腸衣層分離，此腸衣層用以抵抗於胃中之崩解，而允許內部組份完整地通過十二指腸或等待延緩釋出。有各種材料可用於此腸溶層或包衣，此材料包括一些聚合酸以及聚合酸與諸如蟲膠、鯨蠟醇及乙酸纖維素等材料之混合物。

適當之表面活性劑包括(尤其)非離子劑諸如聚氧乙烯山梨糖醇酐(例如 Tween™ 20、40、60、80 或 85)及其他山梨糖醇酐(例如 Span™ 20、40、60、80 或 85)。具有表面活性劑的組成物便利地包含 0.05 至 5%之表面活性劑，且可在 0.1 至 2.5%之間。應理解，如有需要，可加入其他成份例如甘露糖醇或其他醫藥上可接受之載劑。

適當乳膠可使用市售之脂肪乳膠諸如 Intralipid™、Liposyn™、Infonutrol™、Lipofundin™ 及 Lipiphysan™ 製得。活性成分可溶於預混合之乳膠組成物中或者另外其

可溶於油(例如大豆油、紅花子油、棉花子油、芝麻油、玉米油或杏仁油)中，且於與磷脂(例如卵磷脂、大豆磷脂或大豆卵磷脂)及水混合後形成乳膠。應理解，其他成分例如甘油或葡萄糖可加入以調節乳膠之滲性。適當乳膠典型地含有最高 20%之油，例如，在 5 至 20%之間。脂肪乳膠可包含 0.1 至 1.0 μm 之間、尤其 0.1 至 0.5 μm 之間的脂肪小滴，且具有 5.5 至 8.0 範圍之 pH。

乳膠組成物可為藉將抗體(例如 BCMA 或 CD3-BCMA 雙特異性)或 BCMA 抗體共軛物與 Intralipid™ 或其組份(大豆油、卵磷脂、甘油及水)混合所製得者。

用於吸入或吹入之組成物包括於醫藥上可接受之水性或有機溶劑中的溶液及懸浮液、或其混合物、及粉末。液體或固體組成物可含有以上提及之適當醫藥上可接受之賦形劑。一些實施態樣中，組成物係藉口或鼻呼吸路徑投予以達局部或全身效應。於較佳地無菌醫藥上可接受之溶劑中的組成物可藉由氣體之使用進行噴霧。噴霧之溶液可由噴霧裝置中直接呼吸入或者噴霧裝置可附接至面罩、帷幕或間歇性正壓呼吸機。溶液、懸浮液或粉末組成物可由遞送配方之裝置中以適當方式投予，較佳地經口或鼻部投予。

組成物

本發明方法所用之組成物包含有效量之如本文所述之抗體(例如 BCMA 或 CD3-BCMA 雙特異性)或 BCMA 抗體

共軛物。此組成物以及如何調配之實例亦述於稍早之文節及下文中。一些實施態樣中，組成物包含一或多種抗體(例如 BCMA 或 CD3-BCMA 雙特異性)或 BCMA 抗體共軛物。例如，BCMA 抗體或 CD3-BCMA 雙特異性抗體可識別人類 BCMA 或 CD3-BCMA。一些實施態樣中，BCMA 或 CD3-BCMA 抗體為人類抗體、人源化抗體、或嵌合抗體。一些實施態樣中，BCMA 抗體或 CD3-BCMA 抗體包含恆定區，該恆定區可誘發期望免疫反應諸如抗體媒介性溶解作用或 ADCC。其他實施態樣中，BCMA 抗體或 CD3-BCMA 抗體包含恆定區，該恆定區並不會誘發不想或不期望之免疫反應諸如抗體媒介性溶解作用或 ADCC。

應理解，組成物可包含一種以上之抗體(例如 BCMA 或 CD3-BCMA 雙特異性)或 BCMA 抗體共軛物(例如 BCMA 抗體或 CD3-BCMA 雙特異性抗體之混合物，其可識別 BCMA 或 CD3 及 BCMA 之不同抗原決定位)。其他例示之組成物包含一種以上之 BCMA 抗體、CD3-BCMA 抗體、或 BCMA 抗體共軛物，彼等可識別相同之抗原決定位，或者包含不同物種之 BCMA 抗體、CD3-BCMA 雙特異性抗體、或 BCMA 抗體共軛物，彼等係結合至 BCMA (例如人類 BCMA)或 CD3 及 BCMA (人類 CD3 及 BCMA)之不同抗原決定位。

本發明中所用之凍乾配方或水性溶液形式之組成物可進一步包含醫藥上可接受之載體、賦形劑、或穩定劑(Remington: The Science and practice of Pharmacy 21st

Ed., 2005, Lippincott Williams and Wilkins, Ed. K. E. Hoover。可接受之載體、賦形劑、或穩定劑在劑量及濃度下對接受者無毒性，且可包含緩衝液諸如磷酸鹽、檸檬酸鹽、及其他有機酸；抗氧化劑包括抗壞血酸及甲硫胺酸；防腐劑(諸如十八烷基二甲基苄基氯化銨；六甲基氯化銨；氯化烷基二甲基苄基銨、氯化苯索寧(benzethonium chloride)；酚、丁基或苄基醇；對羥基苯甲酸烷酯諸如對羥基苯甲酸甲酯或丙酯；兒茶酚；間苯二酚；環己醇；3-戊醇；及 m-甲酚)；低分子量(少於約 10 個殘基)多肽；蛋白質諸如血清白蛋白、明膠、或免疫球蛋白；親水性聚合物諸如聚乙烯基吡咯啶酮；胺基酸諸如甘胺酸、麩醯胺酸、天冬醯胺酸、組胺酸、精胺酸、或離胺酸；單醣、雙醣、及其他碳水化合物包括葡萄糖、甘露糖、或糊精；螯合劑諸如 EDTA；糖類諸如蔗糖、甘露糖醇、海藻糖或山梨糖醇；鹽形成性抗衡離子諸如鈉；金屬複合物(例如鋅-蛋白複合物)；及/或非離子性表面活性劑諸如 TWEEN™、PLURONICS™ 或聚乙二醇(PEG)。醫藥上可接受之賦形劑進一步於本文中說明。

套組

本發明亦提供用於本方法之套組。本發明之套組包括一或多種容器，這些容器包含如本文所述之 BCMA 抗體、CD3-BCMA 雙特異性抗體、或 BCMA 抗體共軛物及根據本文所述之任何本發明方法所用之說明書。通常，這

些說明書包含 BCMA 抗體、CD3-BCMA 雙特異性抗體、或 BCMA 抗體共軛物之投予以達到上述治療性治療之說明。

有關於如本文所述之 BCMA 抗體、CD3-BCMA 雙特異性抗體、或 BCMA 抗體共軛物的使用說明書通常包括達到所欲治療之有關於劑量、投藥計劃、及投予路徑的訊息。容器可為單位劑量、成批包裝(例如多劑量包裝)或亞單位劑量。本發明套組中提供的說明書典型地為在標記或包裝插件上的書面說明書(例如套組中包括的紙張)，但機器可讀的說明書(例如磁碟或貯存光碟上帶有之說明書)亦可接受。

本發明之套組於適當包裝中。適當的包裝包括但不限於小玻璃瓶、瓶、罐、撓性包裝(例如密封聚酯薄膜(Mylar)或塑膠袋)等等。亦考慮者為用於與特定裝置諸如吸入器、鼻部投予裝置(例如霧化器)或輸注裝置諸如迷你泵組合使用之包裝。套組可具有無菌進入端口(例如容器可為具有可藉由皮下注射針刺破之塞子的靜脈內溶液袋或小玻璃瓶)。容器亦可具有無菌進入端口(例如容器可為具有可藉由皮下注射針刺破之塞子的靜脈內溶液袋或小玻璃瓶)。組成物中之至少一種活性劑為 BCMA 抗體、CD3-BCMA 雙特異性抗體、或 BCMA 抗體共軛物。容器可進一步包含第二種醫藥活性劑。

套組可隨意地提供額外的組份諸如緩衝液及解說訊息。通常，套組包含容器及在該容器上或與該容器相關之

標記或包裝插件。

下列提供之實例僅供闡述之目的而不意在以任何方式限制本發明。事實上，除了本文所展示及說明之外的本發明之各種修飾將由熟諳此術者根據前述說明而顯見，且其落在附加之申請專利範圍之範圍內。

實例

實例 1: hBCMA/人類 IgG 交互作用於 25°C 及/或 37°C 之動力學及親和力的測定

此實例係測定各種抗 BCMA 抗體於 25°C 及 37°C 之動力學及親和力。

所有實驗均於 Bio-Rad Proteon XPR36 表面電漿子共振生物感測器(Bio-Rad, Hercules, CA)上進行。一批抗 BCMA 抗體係使用胺偶合法於 Bio-Rad GLC 感應器晶片上類似於 Abdiche, et al., Anal. Biochem. 411, 139-151 (2011)所述地製得。用於固定化的分析溫度為 25°C 且運行緩衝液為 HBS-T+ (10 mM HEPES，150 mM NaCl，0.05% Tween-20，pH 7.4)。藉以 30 μL/min 之流速注入 1 mM ECD 與 0.25 mM NHS 之混合物 3 分鐘以將通道在分析物(水平)方向活化。藉將 IgG 以配體(垂直)方向、以 20 μg/mL 濃度於 10 mM 乙酸鹽 pH 4.5 緩衝液(30 μg/mL)中注入 1.5 分鐘以將 IgG 固定於活化之斑點上。藉以 30 μL/min 之流速在分析物方向注入 3 分鐘之 1M 乙醇胺 pH 8.5 以將活化之表面阻斷。

用於 hBCMA 結合分析之於補充 1 mg/mL BSA 之 HBS-T+運行緩衝液中的分析溫度為 37°C 或 25°C。動力學滴定法係如同 Abdiche 等人所述地用於交互作用分析。將 hBCMA (人類 BCMA)分析物使用一系列由低至高濃度的注射以分析物方向注入。所用之濃度為 0.08 nM、0.4 nM、2 nM、10 nM 及 50 nM (5 員系列，使用 5 倍的稀釋因數且最高濃度為 50 nM)。用於給定分析物稀釋的締合時間為兩分鐘。於注入 50 nM hBCMA 後立即地監測解離作用 2 小時。在注入 hBCMA 分析物之前，將緩衝液使用相同之締合及解離時間於 hBCMA 分析物循環下注入 5 次以製得用於雙參照目的之緩衝液空白組感應圖 (如同 Myszka, J. Mol. Recognit. 12, 279-284 (1999)所述之雙參照)。

將感應圖進行雙參比，再擬合至 BIAevaluation 軟體版本 4.1.1 (GE Lifesciences, Piscataway, NJ)之 *1:1 Langmuir 與質量輸送(Langmuir with mass transport*)動力學滴定模型。感應圖及擬合示於圖 1 中，本發明各種抗 BCMA 抗體之動力學及親和力參數示於表 6A-6C 中。

表 6A

樣品	k_a (1/Ms)	k_d (1/s)	$t_{1/2}$ (min)	K_D (pM)
A02_Rd4_6nM_C01	1.2E+06	2.8E-05	411	24
A02_Rd4_6nM_C16	1.1E+06	6.2E-05	187	59
Combo_Rd4_0.6nM_C29	6.6E+06	1.4E-04	83	21
L3PY/H3TAQ	2.6E+06	1.4E-04	84	53

表 6B

抗體	ka (1/Ms) huBCMA @ 25˚C	kd (1/s) huBCMA @25˚C	T ½ (min)對 huBCMA @25˚C	KD (nM) 對 huBCMA @ 25˚C
P6E01/P6E01	1.04E+06	4.15E-03	2.8	4.0
P6E01/H3.AQ	8.35E+05	3.45E-04	33.53	0.41
L1.LGF/L3.KW/P6E01	8.31E+05	7.55E-03	1.53	9.08
L1.LGF/L3.NY/P6E01	1.33E+06	4.40E-03	2.63	3.32
L1.GDF/L3.NY/P6E01	1.60E+06	5.92E-03	1.95	3.70
L1.LGF/L3.KW/H3.AL	4.28E+05	1.23E-03	9.40	2.87
L1.LGF/L3.KW/H3.AP	9.28E+05	2.27E-03	5.10	2.44
L1.LGF/L3.KW/H3.AQ	5.24E+05	9.56E-04	12.09	1.82
L1.LGF/L3.PY/H3.AP	4.57E+05	9.69E-04	11.92	2.12
L1.LGF/L3.PY/H3.AQ	9.31E+05	8.86E-04	13.04	0.95
L1.LGF/L3.NY/H3.AL	7.63E+05	9.70E-04	11.91	1.27
L1.LGF/L3.NY/H3.AP	9.36E+05	5.33E-04	21.67	0.57
L1.LGF/L3.NY/H3.AQ	6.66E+05	2.99E-04	38.61	0.45
L1.GDF/L3.KW/H3.AL	4.45E+05	3.90E-03	2.96	8.76
L1.GDF/L3.KW/H3.AP	1.17E+06	4.61E-03	2.51	3.93
L1.GDF/L3.KW/H3.AQ	7.97E+05	3.48E-03	3.32	4.37
L1.GDF/L3.PY/H3.AQ	1.42E+06	1.35E-02	0.86	9.49
L1.GDF/L3.NY/H3.AL	9.07E+05	4.03E-03	2.87	4.44
L1.GDF/L3.NY/H3.AP	1.41E+06	1.41E-03	8.21	1.00
L1.GDF/L3.NY/H3.AQ	9.84E+05	7.22E-04	16.00	0.73
L3.KW/P6E01	7.40E+05	3.15E-04	36.66	0.43
L3.PY/P6E01	7.12E+05	2.28E-04	50.74	0.32
L3.NY/P6E01	8.76E+05	3.84E-04	30.08	0.44
抗體	ka (1/Ms) huBCMA @ 37˚C	kd (1/s) huBCMA @37˚C	T ½ (min)對 huBCMA @37˚C	KD (nM) 對 huBCMA @ 37˚C
L3.PY/L1.PS/P6E01	2.49E+06	1.13E-03	10.21	0.45
L3.PY/L1.AH/P6E01	2.55E+06	1.26E-03	9.19	0.49
L3.PY/L1.FF/P6E01	2.39E+06	1.41E-03	8.18	0.59
L3.PY/L1.PH/P6E01	2.81E+06	9.13E-04	12.65	0.32
L3.PY/L3.KY/P6E01	3.18E+06	1.09E-03	10.65	0.34
L3.PY/L3.KF/P6E01	2.88E+06	2.08E-03	5.56	0.72
L3.PY/H2.QR	2.56E+06	1.19E-03	9.75	0.46
L3.PY/H2.DY	2.60E+06	1.38E-03	8.37	0.53
L3.PY/H2.YQ	2.58E+06	1.56E-03	7.41	0.60

L3.PY/H2.LT	2.40E+06	1.29E-03	8.95	0.54
L3.PY/H2.HA	2.43E+06	1.47E-03	7.89	0.60
L3.PY/H2.QL	2.64E+06	2.18E-03	5.31	0.82
L3.PY/H3.YA	3.15E+06	1.18E-03	9.82	0.37
L3.PY/H3.AE	3.29E+06	1.39E-03	8.32	0.42
L3.PY/H3.AQ	3.08E+06	1.73E-03	6.69	0.56
L3.PY/H3.TAQ	3.08E+06	1.14E-03	10.13	0.37
L3.PY/P6E01	2.65E+06	1.96E-03	5.91	0.74
L3.PY/L1.PS/H2.QR	3.97E+06	1.03E-01	0.11	25.85
L3.PY/L1.PS/H2.DY	3.22E+06	3.61E-03	3.20	1.12
L3.PY/L1.PS/H2.YQ	3.35E+06	4.30E-03	2.69	1.28
L3.PY/L1.PS/H2.LT	3.40E+06	4.65E-03	2.49	1.37
L3.PY/L1.PS/H2.HA	3.30E+06	1.06E-02	1.09	3.21
L3.PY/L1.PS/H2.QL	1.52E+07	3.14E-01	0.04	20.64
L3.PY/L1.PS/H3.YA	3.07E+06	9.05E-03	1.28	2.95
L3.PY/L1.PS/H3.AE	3.14E+06	1.46E-03	7.93	0.46
L3.PY/L1.PS/H3.AQ	3.26E+06	1.79E-03	6.46	0.55
L3.PY/L1.PS/H3.TAQ	3.25E+06	2.46E-03	4.70	0.76
L3.PY/L1.AH/H2.QR	3.13E+06	1.81E-03	6.39	0.58
L3.PY/L1.AH/H2.DY	3.05E+06	1.52E-03	7.62	0.50
L3.PY/L1.AH/H2.YQ	2.42E+06	1.93E-03	6.00	0.80
L3.PY/L1.AH/H2.LT	3.16E+06	1.23E-03	9.38	0.39
L3.PY/L1.AH/H2.HA	3.33E+06	1.81E-03	6.37	0.54
L3.PY/L1.AH/H2.QL	3.04E+06	1.60E-03	7.22	0.53
L3.PY/L1.AH/H3.YA	3.00E+06	1.50E-03	7.73	0.50
L3.PY/L1.AH/H3.AE	3.32E+06	1.73E-03	6.70	0.52
L3.PY/L1.AH/H3.AQ	3.03E+06	1.97E-03	5.85	0.65
L3.PY/L1.AH/H3.TAQ	3.27E+06	1.19E-03	9.68	0.37
L3.PY/L1.FF/H2.QR	3.47E+06	1.77E-03	6.54	0.51
L3.PY/L1.FF/H2.DY	4.14E+06	2.71E-03	4.27	0.65
L3.PY/L1.FF/H2.YQ	3.32E+06	1.52E-03	7.61	0.46
L3.PY/L1.FF/H2.LT	3.30E+06	1.67E-03	6.92	0.51
L3.PY/L1.FF/H2.HA	3.49E+06	2.19E-03	5.29	0.63
L3.PY/L1.FF/H2.QL	3.48E+06	1.40E-03	8.28	0.40
L3.PY/L1.FF/H3.YA	3.50E+06	1.80E-03	6.41	0.51
L3.PY/L1.FF/H3.AE	3.82E+06	2.63E-03	4.39	0.69
L3.PY/L1.FF/H3.AQ	3.32E+06	1.54E-03	7.51	0.46
L3.PY/L1.FF/H3.TAQ	3.52E+06	1.89E-03	6.12	0.54

L3.PY/L1.PH/H2.QR	3.69E+06	2.36E-03	4.89	0.64
L3.PY/L1.PH/H2.HA	2.37E+06	1.16E-03	9.99	0.49
L3.PY/L1.PH/H3.AE	3.68E+06	1.34E-03	8.61	0.36
L3.PY/L1.PH/H3.AQ	3.08E+06	1.59E-03	7.27	0.52
L3.PY/L1.PH/H3.TAQ	3.58E+06	2.13E-03	5.43	0.59
L3.PY/L3.KY/H2.QR	2.95E+06	9.90E-04	11.67	0.34
L3.PY/L3.KY/H2.DY	3.19E+06	6.42E-04	18.00	0.20
L3.PY/L3.KY/H2.YQ	2.14E+06	1.65E-03	7.02	0.77
L3.PY/L3.KY/H2.LT	2.92E+06	9.06E-04	12.75	0.31
L3.PY/L3.KY/H2.HA	3.29E+06	1.63E-03	7.10	0.49
L3.PY/L3.KY/H2.QL	3.65E+06	2.08E-03	5.56	0.57
L3.PY/L3.KY/H3.YA	3.30E+06	9.12E-04	12.67	0.28
L3.PY/L3.KY/H3.TAQ	2.79E+06	6.49E-04	17.79	0.23
L3.PY/L3.KF/H2.DY	2.74E+06	1.82E-03	6.35	0.67
L3.PY/L3.KF/H2.YQ	1.96E+06	2.23E-03	5.18	1.14
L3.PY/L3.KF/H2.LT	2.75E+06	1.91E-03	6.05	0.69
L3.PY/L3.KF/H2.QL	2.07E+06	1.25E-03	9.26	0.60
L3.PY/L3.KF/H3.YA	3.12E+06	1.47E-03	7.85	0.47
L3.PY/L3.KF/H3.AE	3.07E+06	1.55E-03	7.44	0.51
L3.PY/L3.KF/H3.AQ	3.48E+06	2.27E-03	5.09	0.65
L3.PY/L3.KF/H3.TAQ	2.82E+06	1.62E-03	7.12	0.58
抗體	**ka (1/Ms) cyBCMA @ 25˚C**	**kd (1/s) cyBCMA @25˚C**	**T ½ (min) 對 cyBCMA @25˚C**	**KD (nM) 對 cyBCMA @ 25˚C**
P6E01/P6E01		*7.02E-02*	*0.16*	*115.4*
P6E01/H3.AQ	1.08E+06	7.40E-03	1.6	6.9
L1.LGF/L3.KW/P6E01	4.55E+05	1.95E-02	0.6	42.8
L1.LGF/L3.NY/P6E01	9.20E+05	1.05E-02	1.1	11.4
L1.GDF/L3.NY/P6E01	1.20E+06	7.67E-03	1.5	6.4
L1.LGF/L3.KW/H3.AL	2.90E+05	1.21E-02	1.0	41.8
L1.LGF/L3.KW/H3.AP	5.54E+05	1.54E-02	0.7	27.8
L1.LGF/L3.KW/H3.AQ	5.27E+05	3.55E-03	3.3	6.7
L1.LGF/L3.PY/H3.AP	3.64E+05	1.30E-02	0.9	35.8
L1.LGF/L3.PY/H3.AQ	1.00E+06	4.77E-03	2.4	4.8
L1.LGF/L3.NY/H3.AL	6.35E+05	1.48E-02	0.8	23.2
L1.LGF/L3.NY/H3.AP	8.30E+05	5.57E-03	2.1	6.7
L1.LGF/L3.NY/H3.AQ	7.51E+05	1.48E-03	7.8	2.0
L1.GDF/L3.KW/H3.AL	3.18E+05	1.80E-02	0.6	56.7

L1.GDF/L3.KW/H3.AP	8.14E+05	2.03E-02	0.6	24.9
L1.GDF/L3.KW/H3.AQ	8.02E+05	5.65E-03	2.0	7.0
L1.GDF/L3.PY/H3.AQ	1.55E+06	1.66E-02	0.7	10.7
L1.GDF/L3.NY/H3.AL	9.00E+05	2.19E-02	0.5	24.3
L1.GDF/L3.NY/H3.AP	1.36E+06	7.02E-03	1.6	5.2
L1.GDF/L3.NY/H3.AQ	1.18E+06	1.36E-03	8.5	1.2
L3.KW/P6E01	7.63E+05	2.57E-03	4.5	3.4
L3.PY/P6E01	8.55E+05	2.93E-03	3.9	3.4
L3.NY/P6E01	1.01E+06	2.87E-03	4.0	2.8
抗體	ka (1/Ms) cyBCMA @ 37˚C	kd (1/s) cyBCMA @37˚C	T ½ (min) 對 cyBCMA @37˚C	KD (nM) 對 cyBCMA @ 37˚C
L3.PY/L1.PS/P6E01	2.17E+06	6.06E-03	1.91	2.79
L3.PY/L1.AH/P6E01	2.16E+06	5.72E-03	2.02	2.65
L3.PY/L1.FF/P6E01	2.45E+06	5.91E-03	1.96	2.41
L3.PY/L1.PH/P6E01	2.17E+06	7.89E-03	1.46	3.63
L3.PY/L3.KY/P6E01	2.27E+06	5.02E-03	2.30	2.21
L3.PY/L3.KF/P6E01	2.39E+06	8.30E-03	1.39	3.48
L3.PY/H2.QR	2.18E+06	6.58E-03	1.76	3.02
L3.PY/H2.DY	2.24E+06	6.18E-03	1.87	2.76
L3.PY/H2.YQ	2.46E+06	6.21E-03	1.86	2.53
L3.PY/H2.LT	2.09E+06	7.57E-03	1.53	3.63
L3.PY/H2.HA	1.99E+06	7.55E-03	1.53	3.79
L3.PY/H2.QL	2.05E+06	1.26E-02	0.91	6.16
L3.PY/H3.YA	2.87E+06	5.40E-03	2.14	1.88
L3.PY/H3.AE	2.82E+06	5.04E-03	2.29	1.79
L3.PY/H3.AQ	2.77E+06	5.39E-03	2.14	1.94
L3.PY/H3.TAQ	2.57E+06	4.37E-03	2.64	1.70
L3.PY/P6E01	2.20E+06	1.31E-02	0.88	5.96
L3.PY/L1.PS/H2.QR	5.25E+05	6.70E-04	17.23	1.28
L3.PY/L1.PS/H2.DY	1.90E+06	3.78E-03	3.06	1.99
L3.PY/L1.PS/H2.YQ	2.00E+06	3.74E-03	3.09	1.87
L3.PY/L1.PS/H2.LT	2.17E+06	4.11E-03	2.81	1.89
L3.PY/L1.PS/H2.HA	1.45E+06	2.69E-03	4.30	1.86
L3.PY/L1.PS/H2.QL	6.57E+05	6.36E-04	18.17	0.97
L3.PY/L1.PS/H3.YA	1.77E+06	9.98E-03	1.16	5.65
L3.PY/L1.PS/H3.AE	2.46E+06	4.13E-03	2.80	1.68

L3.PY/L1.PS/H3.AQ	2.52E+06	4.33E-03	2.67	1.72
L3.PY/L1.PS/H3.TAQ	2.58E+06	5.52E-03	2.09	2.14
L3.PY/L1.AH/H2.QR	2.20E+06	4.91E-03	2.35	2.23
L3.PY/L1.AH/H2.DY	2.32E+06	4.51E-03	2.56	1.95
L3.PY/L1.AH/H2.YQ	1.58E+06	4.31E-03	2.68	2.74
L3.PY/L1.AH/H2.LT	2.19E+06	2.96E-03	3.91	1.35
L3.PY/L1.AH/H2.HA	2.58E+06	4.39E-03	2.63	1.70
L3.PY/L1.AH/H2.QL	2.62E+06	9.55E-03	1.21	3.65
L3.PY/L1.AH/H3.YA	2.37E+06	5.26E-03	2.20	2.22
L3.PY/L1.AH/H3.AE	2.25E+06	3.56E-03	3.25	1.58
L3.PY/L1.AH/H3.AQ	2.24E+06	3.99E-03	2.90	1.78
L3.PY/L1.AH/H3.TAQ	2.28E+06	3.02E-03	3.83	1.32
L3.PY/L1.FF/H2.QR	2.55E+06	4.21E-03	2.75	1.65
L3.PY/L1.FF/H2.DY	2.66E+06	5.00E-03	2.31	1.88
L3.PY/L1.FF/H2.YQ	2.19E+06	3.26E-03	3.55	1.49
L3.PY/L1.FF/H2.LT	2.19E+06	3.41E-03	3.38	1.56
L3.PY/L1.FF/H2.HA	2.33E+06	4.17E-03	2.77	1.79
L3.PY/L1.FF/H2.QL	2.36E+06	4.49E-03	2.57	1.91
L3.PY/L1.FF/H3.YA	2.46E+06	4.16E-03	2.77	1.69
L3.PY/L1.FF/H3.AE	2.85E+06	5.01E-03	2.31	1.76
L3.PY/L1.FF/H3.AQ	2.18E+06	3.29E-03	3.51	1.51
L3.PY/L1.FF/H3.TAQ	2.32E+06	3.76E-03	3.07	1.62
L3.PY/L1.PH/H2.QR	2.42E+06	4.36E-03	2.65	1.80
L3.PY/L1.PH/H2.HA	1.61E+06	5.53E-03	2.09	3.44
L3.PY/L1.PH/H3.AE	2.61E+06	2.02E-03	5.72	0.77
L3.PY/L1.PH/H3.AQ	2.28E+06	3.41E-03	3.39	1.50
L3.PY/L1.PH/H3.TAQ	2.51E+06	3.20E-03	3.61	1.28
L3.PY/L3.KY/H2.QR	2.05E+06	7.74E-03	1.49	3.78
L3.PY/L3.KY/H2.DY	1.96E+06	2.43E-03	4.75	1.24
L3.PY/L3.KY/H2.YQ	1.27E+06	2.58E-03	4.47	2.04
L3.PY/L3.KY/H2.LT	1.82E+06	2.32E-03	4.98	1.27
L3.PY/L3.KY/H2.HA	2.28E+06	3.18E-03	3.63	1.40
L3.PY/L3.KY/H2.QL	2.75E+06	4.09E-03	2.83	1.49
L3.PY/L3.KY/H3.YA	1.84E+06	4.28E-03	2.70	2.33
L3.PY/L3.KY/H3.TAQ	1.81E+06	1.92E-03	6.03	1.06
L3.PY/L3.KF/H2.DY	2.08E+06	3.68E-03	3.14	1.77
L3.PY/L3.KF/H2.YQ	1.41E+06	5.01E-03	2.30	3.55
L3.PY/L3.KF/H2.LT	1.91E+06	4.13E-03	2.80	2.16

L3.PY/L3.KF/H2.QL	1.42E+06	3.10E-03	3.73	2.18
L3.PY/L3.KF/H3.YA	2.10E+06	7.96E-03	1.45	3.78
L3.PY/L3.KF/H3.AE	1.85E+06	5.64E-03	2.05	3.05
L3.PY/L3.KF/H3.AQ	2.55E+06	2.38E-03	4.85	0.93
L3.PY/L3.KF/H3.TAQ	2.01E+06	1.91E-03	6.05	0.95

表 6C*

	人類			石蟹獼猴		
抗體	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (pM)	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (pM)
P5A2_VHVL	6.96E+06	3.87E-02	5567	1.61E+06	1.64E-02	10230
A02_Rd4_0.6nM_C06	3.49E+06	7.37E-05	21	1.81E+06	1.05E-04	58
A02_Rd4_0.6nM_C09	5.50E+06	9.75E-05	18	2.13E+06	1.74E-04	82
A02_Rd4_6nM_C16	1.56E+06	1.41E-04	90	1.34E+06	1.58E-04	118
A02_Rd4_6nM_C03	1.69E+06	1.26E-04	75	1.17E+06	1.85E-04	158
A02_Rd4_6nM_C01	3.11E+06	9.20E-05	30	1.45E+06	5.83E-04	401
A02_Rd4_6nM_C26	4.26E+06	1.39E-04	33	2.21E+06	4.48E-04	203
A02_Rd4_6nM_C25	2.75E+06	1.80E-04	65	1.50E+06	3.30E-04	220
A02_Rd4_6nM_C22	3.38E+06	1.82E-04	54	1.84E+06	3.24E-04	176
A02_Rd4_6nM_C19	3.00E+06	1.48E-04	49	2.54E+06	6.61E-04	260
A02_Rd4_0.6nM_C03	4.27E+06	1.82E-04	43	2.12E+06	4.26E-04	201
A02_Rd4_6nM_C07	1.48E+06	1.89E-04	128	6.91E+05	7.86E-04	1138
A02_Rd4_6nM_C23	1.22E+07	2.55E-04	21	2.63E+06	4.14E-04	157
A02_Rd4_0.6nM_C18	4.73E+06	2.29E-04	48	3.24E+06	6.39E-04	197
A02_Rd4_6nM_C10	4.51E+06	3.15E-04	70	1.90E+06	8.98E-04	472
A02_Rd4_6nM_C05	3.10E+06	3.08E-04	99	1.36E+06	1.29E-03	950
A02_Rd4_0.6nM_C10	2.30E+06	2.96E-04	129	8.83E+05	1.63E-03	1842
A02_Rd4_6nM_C04	4.47E+06	6.03E-04	135	2.18E+06	8.31E-04	381
A02_Rd4_0.6nM_C26	7.26E+06	4.43E-04	61	2.71E+06	2.56E-03	941
A02_Rd4_0.6nM_C13	8.53E+06	5.66E-04	66	2.29E+06	1.28E-03	560
A02_Rd4_0.6nM_C01	4.74E+06	9.15E-04	193	2.39E+06	1.57E-03	655
A02_Rd4_6nM_C08	3.92E+06	7.38E-04	188	2.23E+06	1.13E-02	5072
P5C1_VHVL	1.16E+07	6.92E-02	5986	3.53E+06	5.38E-02	15231
C01_Rd4_6nM_C24	7.47E+06	3.48E-03	467	3.17E+06	8.91E-04	281
C01_Rd4_6nM_C26	1.50E+07	1.36E-03	90	4.75E+06	1.99E-03	419
C01_Rd4_6nM_C02	1.61E+07	1.44E-03	89	5.12E+06	2.18E-03	426

C01_Rd4_6nM_C10	1.31E+07	2.12E-03	162	4.44E+06	2.19E-03	493
C01_Rd4_0.6nM_C27	1.23E+07	3.74E-03	303	3.34E+06	2.85E-03	852
C01_Rd4_6nM_C20	6.02E+06	2.76E-03	459	3.60E+06	6.25E-03	1737
C01_Rd4_6nM_C12	1.21E+07	6.49E-03	535	4.51E+06	3.70E-03	820
C01_Rd4_0.6nM_C16	1.55E+07	6.30E-03	407	4.95E+06	4.64E-03	939
C01_Rd4_0.6nM_C09	1.51E+07	8.25E-03	545	5.28E+06	9.36E-03	1773
C01_Rd4_6nM_C09	1.58E+07	1.28E-02	811	3.73E+06	8.68E-03	2328
C01_Rd4_0.6nM_C03	1.55E+07	1.50E-02	964	4.72E+06	1.19E-02	2528
C01_Rd4_0.6nM_C06	1.82E+07	1.54E-02	847	6.22E+06	1.21E-02	1948
C01_Rd4_6nM_C04	2.33E+07	4.97E-02	2134	6.34E+06	3.27E-02	5156
COMBO_Rd4_0.6nM_C22	1.97E+06	7.15E-05	36	1.34E+06	6.66E-05	50
COMBO_Rd4_6nM_C21	1.17E+07	7.34E-05	6	3.17E+06	2.48E-04	78
COMBO_Rd4_6nM_C10	5.47E+06	9.72E-05	18	1.52E+06	1.60E-04	105
COMBO_Rd4_0.6nM_C04	1.07E+07	1.58E-04	15	3.52E+06	1.37E-04	39
COMBO_Rd4_6nM_C25	7.98E+06	1.13E-04	14	2.85E+06	2.26E-04	79
COMBO_Rd4_0.6nM_C21	1.34E+07	1.15E-04	9	3.63E+06	3.04E-04	84
COMBO_Rd4_6nM_C11	6.74E+06	1.24E-04	18	2.64E+06	4.12E-04	156
COMBO_Rd4_0.6nM_C20	7.65E+06	1.46E-04	19	3.09E+06	2.84E-04	92
COMBO_Rd4_6nM_C09	8.85E+06	1.43E-04	16	2.37E+06	3.18E-04	134
COMBO_Rd4_6nM_C08	8.99E+06	1.69E-04	19	3.06E+06	4.28E-04	140
COMBO_Rd4_0.6nM_C19	7.86E+06	1.55E-04	20	2.92E+06	9.79E-04	336
COMBO_Rd4_0.6nM_C02	8.57E+06	1.85E-04	22	3.01E+06	4.94E-04	164
COMBO_Rd4_0.6nM_C23	7.39E+06	2.10E-04	28	2.81E+06	5.31E-04	189
COMBO_Rd4_0.6nM_C29	1.47E+07	2.77E-04	19	4.00E+06	3.36E-04	84
COMBO_Rd4_0.6nM_C09	1.04E+07	3.19E-04	31	3.77E+06	3.46E-04	92
COMBO_Rd4_6nM_C12	1.38E+07	2.70E-04	20	3.29E+06	4.86E-04	148
COMBO_Rd4_0.6nM_C30	4.35E+06	2.82E-04	65	1.68E+06	8.08E-04	481
COMBO_Rd4_0.6nM_C14	8.66E+06	3.28E-04	38	3.48E+06	6.45E-04	185
COMBO_Rd4_6nM_C07	1.05E+07	3.71E-04	35	3.94E+06	9.34E-04	237
COMBO_Rd4_6nM_C02	1.05E+06	4.43E-04	422	7.95E+05	1.36E-03	1714
COMBO_Rd4_0.6nM_C05	4.32E+06	4.97E-04	115	1.94E+06	1.72E-03	886
COMBO_Rd4_0.6nM_C17	8.68E+06	8.01E-04	92	3.06E+06	1.01E-03	330
COMBO_Rd4_6nM_C22	3.03E+06	7.75E-04	256	1.70E+06	1.65E-03	972
COMBO_Rd4_0.6nM_C11	5.11E+06	1.06E-03	207	2.20E+06	4.23E-03	1924

*結合分析係於 37°C 進行。

實例 2：人類抗 BCMA 抗體對 BCMA 陽性腫瘤細胞之流式細胞術

此實例證實 BCMA 陽性腫瘤細胞藉由本發明各種 BCMA 抗體之結合力。

於小鼠 IgG2a 中表現之人類抗 hBCMA 的結合力係於表現 BCMA 的細胞(KMS12BM、L363、MM1S 及 KMS12PE)上藉流速細胞術評估。將 250,000 個細胞與 0.5 ug 抗體於 100uL 結合緩衝液(PBS (磷酸鹽緩衝鹽水) + 0.2% BSA (牛血清白蛋白))中培育，其後與 Alex Fluor 647 共軛之抗小鼠 IgG (Biolegend)培育。表 7 展示 BCMA 陽性腫瘤細胞上藉各種 BCMA 抗體(例如 Combo_Rd4_0.6nM_C29、A02_Rd4_6nM_C01、A02_Rd4_6nM_C16 及 P6E01/H3TAQ)呈現之 MFI(螢光強度)。

表 7

	僅第二	Combo_Rd4_0.6nM_C29	A02_Rd4_6nM_C01	A02_Rd4_6nM	P6E01/H3TAQ
細胞系	MFI				
KMS12PE (BCMA+++)	26	6114	5862	3094	6018
MM1S (BCMA++)	22	2569	2539	1951	2715
L363 (BCMA+)	22	1667	1176	789	1457
KMS12BM (BCMA+)	22	583	580	421	634

實例 3：抗 BCMA ADC 於 BCMA 陽性細胞中之細胞毒性

此實例闡述抗 BCMA ADC 於 BCMA 陽性細胞中之效力。

人類抗 BCMA (L3.PY/P6E01、L3.PY/H3.TAQ、Combo_Rd4_0.6nM_C29、A02_Rd4_6nM_C01、及

A02_Rd4_6nM_C16)抗體係以經含麩醯胺酸之轉麩醯胺酸酶(“Q”)標籤工程化之人類 IgG1 亞型表現(例如 LCQ05、H7c、N297A、N297Q、N297A/H7c、N297Q/LCQ05)以供藥物抗體比值(DAR)為 2、4、及 6。分別地，TG17 相當於 SEQ ID NO：472 (LLQGPP)；LCQ05 相當於 SEQ ID NO：474 (GGLLQGPP)、H7c 相當於 SEQ ID NO：454 (LLQG)，且與 AcLys-Val-Cit-PABC-Aur0101 (乙醯基-離胺酸-纈胺酸-瓜胺酸-*p*-胺基苄氧羰基)、胺基-PEG6-C2-Aur3377、或胺基-PEG6-C2-Aur0131 如表 8 所指定地共軛。一情況下，轉麩醯胺酸酶標籤可於輕鏈、重鏈、或輕及重鏈之組合處工程化。其他情況下，轉麩醯胺酸酶標籤(例如 Q)係於抗體部位，諸如於人類 IgG (EU 編號方案)之位置 297 工程化。例如，將本發明 BCMA 抗體之野生型胺基酸天冬醯胺酸(N)於位置 297 以麩醯胺酸或丙胺酸取代(N297Q 或 N297A)。接著抗 BCMA 抗體軛合至 Aur0101、Aur3377、及 Aur0131 之作用係經由於特異部位(例如抗體之重鏈或輕鏈之羧基端或胺基端、位置 297、或於其他部位)帶有標靶麩醯胺酸或麩醯胺酸標籤之抗 BCMA 抗體與酬載之含胺衍生物(例如 MMAD, Aur0101、Aur3377、或 Aur0131)之間的微生物轉麩醯胺酸酶催化性轉醯胺基反應而達成。一些情況下，於位置 222、340、或 370 (根據 EU 編號方案)之野生型胺基酸離胺酸被胺基酸精胺酸替代(“K222R”、“K340R”、或“K370R”)。例如，K222R 取代經發現具有導致更均質抗體及酬載共軛物、較

佳之抗體與酬載間的分子間交聯、及/或顯著降低與抗體輕鏈 C 端上之麩醯胺酸標籤的鏈間交聯之驚人效應。

於轉醯胺基反應中，抗體上之麩醯胺酸作為醯基給予體，而含胺化合物作為醯基接受體(胺給予體)。將濃度 1 - 150 μM 之純化抗 BCMA 抗體與 5 - 100 莫耳過量之醯基接受體(範圍在 5 μM - 15 mM 之間)於 0.23 - 0.55% (w/v)茂原鏈輪絲菌(*Streptoverticillium mobaraense*)轉麩醯胺酸酶(ACTIVA™, Ajinomoto, Japan)之存在下、於 10 - 1000 mM NaCl、及 25 mM MES, HEPES [4-(2-羥乙基)-1-哌啡乙磺酸] 或 Tris HCl 緩衝液中、於 pH 範圍 6.2 - 8.8 培育。反應條件予以調整成供個別醯基接受體衍生物所用，且最適功效及特異性典型地於 33 μM 抗體、0.67 mM 衍生物、及 0.378% (w/v) 轉麩醯胺酸酶於 75 mM NaCl、25 mM Tris HCl、pH 8.5 中觀察到。於攝氏 20-37 度培育 1-24 小時後，將抗體於丁基瓊脂糖高效能(Butyl Sepharose High Performance) (Butyl HP)樹脂(GE Healthcare, Waukesha, WI)上使用熟諳此術者已知之標準層析法諸如 GE Healthcare 市售之疏水性交互作用層析法純化。

然後將表現標靶(MM1.S、KMS12BM 及 L363)之細胞以 3000 個細胞/孔之量種於清澈底之盤上。將細胞以 4 倍系列稀釋之抗體藥物共軛物一式三份地處理。處理後 96 小時藉 CellTiter-Glo® 冷光細胞生存力分析法 96 (CellTiter-Glo® Luminescent Cell Viability Assay 96) (Promega, Madison WI)測定細胞生存力。相對細胞生存力

係以佔未經處理對照組之百分比測得。EC50 藉 Prism 軟體計算出。表 8 顯示經由轉麩醯胺酸酶標籤及連接子共軛至細胞毒性劑 0101、3377、及 0131 的本發明所有人類抗 BCMA 抗體均於表現 BCMA 的細胞中展現殺細胞活性。

表 8

EC50		MM1.S LUCGFP (BCMA++)		KMS12BM LUCGFP (+)		L363 LUCGFP (+)	
抗體	DAR	nM	ug/mL	nM	ug/mL	nM	ug/mL
L3.PY/P6E01 N297Q/K222R AcLys vc0101	4	0.42	0.06	31.79	4.77	7.34	1.10
L3PY/H3.TAQ N297Q/K222R Aclys vc0101	4	0.12	0.02	3.94	0.59	0.60	0.09
A02_Rd4_6nM_C01 N297Q/K222R Aclys vc0101	3.91	0.26	0.04	18.67	2.80	2.53	0.38
A02_Rd4_6nM_C16 N297Q/K222R Aclys vc0101	3.92	0.80	0.12	38.73	5.81	9.68	1.45
Combo_Rd4_0.6nM_C29 LCQ05/K222R Aclys vc0101	2	0.13	0.02	10.91	1.64	1.67	0.25
Combo_Rd4_0.6nM_C29 N297Q/K222R Aclys vc0101	3.9	0.11	0.02	0.99	0.15	0.66	0.10
Combo_Rd4_0.6nM_C29 LCQ05/N297Q/K222R Aclys vc0101	5.98	0.34	0.05	1.19	0.18	1.05	0.16
Combo_Rd4_0.6nM_C29 H7c/N297A/K222R AmPEG6 Aur0131	3.81	0.23	0.03	0.85	0.13	0.81	0.12
Combo_Rd4_0.6nM_C29 H7c/N297A/K222R AmPEG6 Aur3377	3.88	0.30	0.05	5.01	0.75	1.36	0.20

實例 4：抗 BCMA ADC 於原位多發性骨髓瘤模型中誘導腫瘤消退

此實例闡述抗 BCMA ADC 於 MM1S 原位多發性骨髓瘤模型中之體內效力。

BCMA ADC 之體內效力研究係於原位模型中以表現螢光素酶及 GFP (綠螢光蛋白)之多發性骨髓瘤細胞系 MM1.S 進行。將一千萬個 MM1.S LucGFP 細胞經由尾靜脈由靜脈內注射至 6-8 星期大之雌性 CB17/SCID 動物中。D-螢光素(Regis Technologies, Morton Grove, IL) (每隻動物 200uL，15mg/mL)由腹膜內注入，其後以異氟醚(isofluorane)麻醉，繼而之全身生物冷光造影法(BLI)能夠監測腫瘤之負荷。藉由腫瘤細胞所表現之螢光素酶與螢光素之間的交互作用所發射的生物冷光信號乃藉使用 IVIS Spectrum CT (Perkin Elmer, MA)成像補獲且使用 Living Image 4.4 (Caliper Life Sciences, Alameda, CA)以總流量(光子/秒)定量。當所有動物總流量達到平均 1-3E6 時，將動物隨機分群，將單一劑量之於抗體輕鏈 C 端與 1) LCQ05/K222R-vc0101 共軛之人類抗 BCMA 抗體及對照組共軛物經由尾靜脈團注法投予。當動物顯現後肢麻痺時將其殺死(terminate)，MM1.S 原位模型之終點。圖 2 展示單一劑量 3mg/kg 之各種人類抗 BCMA ADC 抑制腫瘤進展之結果與陰性對照組(NNC)相比，包括 P6E01/P6E01-AcLys-Val-Cit-PABC-Aur0101 ； P5A2_VHVL-AcLys-Val-Cit-PABC-Aur0101 ； P5C1_VHVL-AcLys-Val-Cit-PABC-

Aur0101 ； P4G4-AcLys-Val-Cit-PABC-Aur0101 ； 及 P1A11-AcLys-Val-Cit-PABC-Aur0101。

此研究證實以 BCMA-ADC 處理可抑制多發性骨髓瘤之進展。

實例 5：抗 BCMA ADC 於原位多發性骨髓瘤模型中誘導腫瘤消退及抑制

此實例亦闡述抗 BCMA ADC 於 MM1.S 原位多發性骨髓瘤模型中之體內效力。

BCMA ADC 之體內效力研究係於原位模型中以表現螢光素酶及 GFP 之多發性骨髓瘤細胞系 MM1.S 進行。將一千萬個 MM1.S LucGFP 細胞經由尾靜脈由靜脈內注射至 6-8 星期大之雌性 CB17/SCID 動物中。D-螢光素(Regis Technologies, Morton Grove, IL) (每隻動物 200uL，15mg/mL)由腹膜內注入，其後以異氟醚(isofluorane)麻醉，繼而之全身生物冷光造影法(BLI)能夠監測腫瘤之負荷。藉由腫瘤細胞所表現之螢光素酶與螢光素之間的交互作用所發射的生物冷光信號乃藉使用 IVIS Spectrum CT (Perkin Elmer, MA)成像補獲且使用 Living Image 4.4 (Caliper Life Sciences, Alameda, CA)以總流量(光子/秒)定量。當所有動物總流量達到平均 1-3E6 時，將動物隨機分群；1) H7c/N297A/K222R-胺基-PEG6-C2-3377，2) N297Q/K222R-AcLys-Val-Cit-PABC-Aur0101，3) LCQ05/K222R-AcLys-Val-Cit-PABC-Aur0101，4)

H7c/N297A/K222R-胺基-PEG6-C2-0131，5) N297Q/K222R/LCQ05-AcLys-Val-Cit-PABC-Aur0101，及 6) 對照組共軛物 LCQ04/K222R-AcLys-Val-Cit-PABC-Aur0101。將單一劑量之人類抗 BCMA ADC 及對照組共軛物經由尾靜脈團注法投予。當動物顯現後肢麻痺時將其殺死，MM1.S 原位模型之終點。圖 3 顯示單一劑量之與 1) H7c/N297A/K222R-胺基-PEG6-C2-0131 及 2) H7c/N297A/K222R-胺基-PEG6-C2-3377 共軛之人類抗 BCMA L3.PY/P6E01 抗體可導致腫瘤消退。單一劑量之與 1) N297Q/K222R-AcLys-Val-Cit-PABC-Aur0101、2) LCQ05/K222R-AcLys-Val-Cit-PABC-Aur0101、及 3) N297Q/K222R/LCQ05-AcLys-Val-Cit-PABC-Aur0101 共軛之人類抗 BCMA L3.PY/P6E01 抗體可導致腫瘤之抑制。

因此，此研究證實以 BCMA-ADC 處理可誘導多發性骨髓瘤之消退及抑制多發性骨髓瘤之進展。

實例 6：抗 BCMA ADC 於原位多發性骨髓瘤模型中誘導腫瘤抑制

此實例亦闡述抗 BCMA ADC 於 KMS12BM 原位多發性骨髓瘤模型中之體內效力。

BCMA ADC 之體內效力研究係於原位模型中以表現螢光素酶及 GFP 之多發性骨髓瘤細胞系 KMS12BM 進行。將 6-8 星期大之 NSG 動物以 100cGy 照射，於照射後 24 小時，將一千萬個 KMS12BM LucGFP 經由尾靜脈進行

靜脈內注射。D-螢光素(Regis Technologies, Morton Grove, IL) (每隻動物 200uL，15mg/mL)由腹膜內注入，其後以異氟醚(isofluorane)麻醉，繼而之全身生物冷光造影法(BLI)能夠監測腫瘤之負荷。藉由腫瘤細胞所表現之螢光素酶與螢光素之間的交互作用所發射的生物冷光信號乃藉使用 IVIS Spectrum CT (Perkin Elmer, MA)成像補獲且使用 Living Image 4.4 (Caliper Life Sciences, Alameda, CA)以總流量(光子/秒)定量。當所有動物總流量達到平均 5E6 時，將動物隨機分群；1) H7c/N297A/K222R-胺基-PEG6-C2-3377、2) N297Q/K222R-AcLys-Val-Cit-PABC-Aur010、3) LCQ05/K222R-AcLys-Val-Cit-PABC-Aur0101、4) H7c/N297A/K222R-胺基-PEG6-C2-0131、5) N297Q/K222R/LCQ05-AcLys-Val-Cit-PABC-Aur0101、及 6)對照組共軛物 LCQ04/K222R-AcLys-Val-Cit-PABC-Aur0101。將單一劑量之人類抗 BCMA ADC 及對照組共軛物經由尾靜脈團注法投予。當動物降低 15%以上之總體重時將其殺死，KMS12BM 原位模型之終點。圖 4 顯示單一劑量之與 1) H7c/N297A/K222R-胺基-PEG6-C2-3377、2) N297Q/K222R-AcLys-Val-Cit-PABC-Aur0101、3) LCQ05/K222R-AcLys-Val-Cit-PABC-Aur0101、4) H7c/N297A/K222R-胺基-PEG6-C2-0131、及 5) N297Q/K222R/LCQ05-AcLys-Val-Cit-PABC-Aur0101 共軛之人類抗 BCMA L3.PY/P6E01 抗體可導致腫瘤抑制。

因此，此研究進一步證實以 BCMA-ADC 處理可誘導

多發性骨髓瘤之消退及抑制多發性骨髓瘤之進展。

實例 7：抗 BCMA ADC 於 MM1S 原位模型中之劑量反應曲線

此實例進一步闡述抗 BCMA ADC 於 MM1S 原位多發性骨髓瘤模型中之體內效力。

BCMA ADC 之體內效力研究係於原位模型中以表現螢光素酶及 GFP 之多發性骨髓瘤細胞系 MM1.S 進行。將一千萬個 MM1.S LucGFP 細胞經由尾靜脈由靜脈內注射至 6-8 星期大之雌性 CB17/SCID 動物中。D-螢光素(Regis Technologies, Morton Grove, IL)(每隻動物 200uL，15mg/mL)由腹膜內注入，其後以異氟醚(isofluorane)麻醉，繼而之全身生物冷光造影法(BLI)能夠監測腫瘤之負荷。藉由腫瘤細胞所表現之螢光素酶與螢光素之間的交互作用所發射的生物冷光信號乃藉使用 IVIS Spectrum CT (Perkin Elmer, MA)成像補獲且使用 Living Image 4.4 (Caliper Life Sciences, Alameda, CA)以總流量(光子/秒)定量。當所有動物總流量達到平均 1.2E6 時，將動物隨機分群；1) 0.1 mg/kg H7c/N297A/K222R-胺基-PEG6-C2-0131、2) 0.38mg/kg H7c/N297A/K222R-胺基-PEG6-C2-0131、3) 0.75 mg/kg H7c/N297A/K222-胺基-PEG6-C2-0131、4) 1.5mg/kg H7c/N297A/K222R-胺基-PEG6-C2-0131、及 5) 3 mg/kg 對照組共軛物 N297Q/K222R-AcLys-VC-0101。將單一劑量之人類抗 BCMA ADC 及對照組共軛物經由尾靜

脈團注法投予。當動物顯現後肢麻痺時將其殺死，MM1.S 原位模型之終點。圖 5 顯示單一劑量之與以上群組 1)-4) 共軛之人類抗 BCMA COMBO_Rd4_0.6nM_C29 抗體以 0.1mg/kg 開始可導致腫瘤消退且以 0.75mg/kg 開始可導致腫瘤抑制最高至 100 天。

因此，此研究證實以 BCMA-ADC 處理可誘導多發性骨髓瘤之腫瘤消退及腫瘤抑制。

實例 8：異源二聚體抗體之產生及純化

此實例說明本發明異源二聚體抗體之產生及純化。

將人類特異性抗 CD3 抗體之可變區轉殖至分別含有下列突變 221R、228R、及 K409R；或 223R、225R、228R、及 K409R 之人類 IgG1 或 IgG2ΔA 中，且稱之為 hIgG1 RRR 或 IgG2ΔA-RRRR。

將抗標靶抗體之可變區轉殖至分別含有下列突變 221E、228E、L368E 或 223E、225E、228E 及 L368E 之人類 IgG1 或 IgG2ΔA 中，且稱之為 hIgG1EEE 或 hIgG2ΔA-EEEE。

異源二聚體係如同國際專利申請案案號 PCT/US2011/036419 (WO2011/143545)所述地藉將具有 hIgG1 RRR 或 IgG2ΔA-RRRR 突變之抗 CD3 IgG1 或 IgG2ΔA 與具有 hIgG1EEE 或 hIgG2ΔA-EEEE 突變之抗標靶抗體於含 1 mM 或 2 mM GSH 之 PBS 中、於 37°C 培育 24 小時而製得。異源二聚體係如下所述地藉離子交換層

析法予以純化。

所有異源二聚體均藉由離子交換層析法純化。簡言之，Fc-異源及 Fc-同源二聚物之分析型離子交換分離法係於備有弱陽離子交換 DIONEX Propac WCX-10G (4x50mm)管柱之 Agilent 1100 四元泵 LC 系統(Agilent 1100 quaternary pump LC system)(Agilent Inc, Santa Clara, CA, USA)上進行。將蛋白質注入於 5%緩衝液 A (20 mM MES pH 5.4)中，再以 25%至 75%緩衝液 B (20 mM MES pH 5.4 及 500 mM NaCl)於 20 分鐘期間以 1ml/min 流速梯度洗提。較大規模之 Fc-異源二聚體純化作用係於備有弱陽離子交換 DIONEX Propac WCX-10G (4x250mm)管柱之 Akta Explorer (GE)上進行。將蛋白質注入於 5%緩衝液 A (20 mM MES pH 5.4)中，再以 15%至 75%緩衝液 B (20 mM MES pH 5.4 及 500 mM NaCl) 於 60 分鐘期間以 1ml/min 流速梯度洗提。

實例 9：hCD3/人類 IgG 交互作用於 25°C 及/或 37°C 之動力學及親和力之測定

此實例測定各種抗 CD3 抗體於 25°C 及 37°C 之動力學及親和力。

所有實驗均於 Bio-Rad Proteon XPR36 表面電漿子共振生物感測器 (Bio-Rad, Hercules, CA)上進行。一批抗 CD3 抗體係使用胺偶合法於 Bio-Rad GLC 感應器晶片上類似於 Abdiche, et al., Anal. Biochem. 411, 139-151 (2011)

所述地製得。用於固定化的分析溫度為 25°C 且運行緩衝液為 HBS-T+ (10 mM HEPES，150 mM NaCl，0.05% Tween-20，pH 7.4)。藉以 30 μL/min 之流速注入 1 mM ECD 與 0.25 mM NHS 之混合物 3 分鐘以將通道在分析物(水平)方向活化。藉將 IgG 以配體(垂直)方向、以 20 μg/mL 濃度於 10 mM 乙酸鹽 pH 4.5 緩衝液(30 μg/mL)中注入 1.5 分鐘以將 IgG 固定於活化之斑點上。藉以 30 μL/min 之流速在分析物方向注入 1M 乙醇胺 pH 8.5 以將活化之表面阻斷。

用於 hCD3 結合分析之於補充 1 mg/mL BSA 之 HBS-T+運行緩衝液中的分析溫度為 37°C 或 25°C。動力學滴定法係如同 Abdiche 等人所述地用於交互作用分析。將 hCD3 (人類 CD3)分析物使用一系列由低至高濃度的注射以分析物方向注入。所用之濃度為 0.08 nM、0.4 nM、2 nM、10 nM 及 50 nM (5 員系列，使用 5 倍的稀釋因數且最高濃度為 50 nM)。用於給定分析物稀釋的締合時間為兩分鐘。於注入 50 nM hCD3 後立即地監測解離作用 2 小時。在注入 hCD3 分析物之前，將緩衝液使用相同之締合及解離時間於 hCD3 分析物循環下注入 5 次以製得用於雙參照目的之緩衝液空白組感應圖 (如同 Myszka, J. Mol. Recognit. 12, 279-284 (1999)所述之雙參照)。

將感應圖進行雙參比，再擬合至 BIAevaluation 軟體版本 4.1.1 (GE Lifesciences, Piscataway, NJ)之 *1:1 Langmuir 與質量輸送(Langmuir with mass transport*)動力

學滴定模型。本發明各種抗 CD3 抗體之動力學及親和力參數示於表 9 中。

表 9

抗體	ka (1/Ms) huCD3 化 @25°C	kd (1/s) huCD3 化 @25°C	T ½ (min) 對 huCD3 化 @25°C	KD (nM)對 huCD3 化 @25°C
H2B4	3.7E+05	2.0E-03	5.8	5.3
抗體	ka (1/Ms) huCD3 化 @37°C	kd (1/s) huCD3 化 @37°C	T ½ (min)對 huCD3 化 @37°C	KD (nM) 對 huCD3 化 @37°C
H2B4	4.37E+05	0.01369	0.84	3.14E-08
h2B4-VH-wt VL_TK	3.80E+05	1.40E-02	0.83	3.80E-08
h2B4-VH-Hnps VL_TK	3.90E+05	1.60E-02	0.72	4.10E-08
h2B4-VH-yads VL_TK	2.40E+05	2.10E-02	0.79	8.60E-08
h2B4-VH-yaes VL_TK	2.30E+05	2.30E-02	0.50	1.00E-07
h2B4-VH-yaps VL_TK	2.50E+05	2.30E-02	0.50	9.20E-08
抗體	ka (1/Ms) cyCD3 化 @ 25°C	kd (1/s) cyCD3 化 @25°C	T ½ (min)對 cyCD3 化 @25°C	KD (nM)對 cyCD3 化 @ 25°C
H2B4	3.9E+05	1.5E-03	7.7	3.8

實例 10：人類抗 CD3 雙特異性抗體對 B 細胞及 CD8+ T 細胞之流式細胞術

此實例證實抗 CD3-抗 CD20 雙特異性抗體於 CD20+ 細胞中之效力。

石蟹獼猴(cynomolgus monkey)研究係於查爾斯河實驗室 (Charles River Laboratories, Preclinical Services Nevada)根據實驗動物照護及使用委員會(the Institutional Animal Care and Use Committee)進行。將雙特異性抗

CD20/h2B4 抗體經由靜脈內團注方式以 500 ug/kg、100 ug/kg、20 ug/kg、2 ug/kg、0.2 ug/kg 或 0.02 ug/kg 之劑量投予動物(n=2)。每日兩次及於每個血液收集時間點觀察動物。將用於流式細胞術及細胞激素分析的血液由未用於靜脈內給藥之周邊血管收集至 K2EDTA 管中。

效力係藉以流速細胞術測量周邊血液之 B 細胞及 T 細胞而測得。於指定之時間點收集全血且保持於 4° C 直至分析為止。以 ACK 緩衝液(Gibco)將紅血球於室溫溶解 5 分鐘，且藉離心法將白血球丸化。將細胞於 4° C 以含有可識別石蟹獼猴 CD19 (Beckman Coulter)、CD45、CD4、CD8、Ki67 (BD Biosciences)之螢光標記抗體的雞尾酒混合物於 PBS + 2% FBS 中染色 1 小時。在 Ki67 分析方面，將細胞首先以 CD4 及 CD8 染色，然後在 Ki67 之細胞內染色之前，根據製造商之教示以 BD cyotfix/cytoperm 套組(BD Biosciences)固定/可滲透化。BD LSRII 流式細胞儀上之細胞的獲取係於染色後立即進行。

所得 B 細胞計數係以佔研究前 B 細胞計數的百分比繪圖於圖 6A - 6F 中。單一劑量即使低至 2 ug/kg 之劑量後可達到延長之 B 細胞耗損。B 細胞耗損在所有劑量下均可見。耗損效應的持續時間為劑量依賴性。

所得 CD8+ T 細胞計數係以佔研究前 CD8+ T 細胞計數的百分比繪圖於圖 7A - 7F 中。最初之再局部化之後，研究期間之 T 細胞值恢復至基線值或更高。

實例 11：人類抗 CD3 雙特異性抗體對 CD8+ T 細胞之流式細胞術

此實例證實單價抗 CD3 抗體對 T 細胞動力學及活化作用之效力。

藉如同實例 3 所述地進行石蟹獼猴(cynomolgus monkey)研究及以流式細胞術測量周邊血液中之 T 細胞以測定效力。將抗 CD20/h2B4 或 NNC (非特異性抗體)/h2B4 以 0.2 ug/kg 由靜脈內每星期地投予石蟹獼猴(cynomolgus monkey) (n=2)。與 CD20 標靶雙特異性抗體相比，NNC/ h2B4 對血液中之藉流式細胞術測量之 CD8+ T 細胞動力學具有極少至無效應。Ki67 用於作為 T 細胞活化作用之標記。

所得 T 細胞計數係以佔研究前 CD8+ T 細胞計數的百分比繪圖於圖 8A 及 8B 中。投予 CD20/ h2B4 雙特異性抗體之石蟹獼猴(cynomolgus monkey)中，Ki67+ T 細胞增加且於投予後之第 3 天至第 7 天之間達到高峰，顯示 T 細胞活化。然而，投予 NNC/ h2B4 之石蟹獼猴(cynomolgus monkey)中，Ki67+ T 細胞未增加。

實例 12：人類抗 CD3 雙特異性抗體對 B 細胞之流式細胞術

此實例證實抗 CD3 臂親和力對 B 細胞耗損之效應。

藉如同實例 10 所述地進行石蟹獼猴(cynomolgus monkey)研究及以流式細胞術測量周邊血液中之 T 細胞以

測定效力。雙特異性抗體係以具有不同親和力之一個抗 CD20 臂配對 4 個抗 CD3 抗體臂製得。以 0.2 ug/kg 單一劑量靜脈內投予後，藉流式細胞術測量周邊血液中的 B 細胞以測定效力。

圖 9A - 9D 中，所得 B 係以佔研究前 B 細胞計數的百分比繪圖。B 細胞耗損之效力與抗 CD3 臂親和力相互關聯。

實例 13：雙特異性抗體對 T-Cell 媒介性殺 BCMA 陽性細胞作用的體外研究

此實例闡述抗 BCMA/CD3 hIgG2ΔA 雙特異性於 BCMA 陽性細胞的體外細胞活性。

人類抗 BCMA (P5A2、A02_Rd4_0.6nM_C01、A02_Rd4_6nM_C16、P5C1、C01_Rd4_6nM_C12、COMBO_Rd4_0.6nM_C22、Combo_Rd4_0.6nM_C29、L3PY/H3TAQ 及 A02_Rd4_6nM_C01) 及人類抗 CD3 (H2B4)抗體係如同實例 8 所述地以經過 EEEE 工程化供雙特異性交換之人類 IgG2dA 表現。

來自 PBMC 之 CD3+ T 細胞係使用泛 T 細胞分離套組，人類(Pan T Cell Isolation kit, human)(Miltenyi, San Diego CA)進行陰性選擇。將表現標靶(KMS12PE、L363 及 Molp8)之細胞及 CD3+ T 細胞分別以 20000 及 100000 個細胞/孔之量種於清澈之 U 底盤上。將細胞以 10 倍系列稀釋之雙特異性抗體一式三份地處理。細胞死亡係於處理

後 20 小時藉 CytoTox 96®非放射活性細胞毒性分析法(Non-Radioactive Cytotoxicity Assay)(CytoTox 96® Non-Radioactive Cytotoxicity Assay)(Promega, Madison WI)測定。細胞毒性係以佔未處理效應加上標靶對照孔之百分比測得。EC50 以 Prism 軟體計算出。表 10 顯示所有人類抗 BCMA_H2B4 雙特異性抗體於表現 BCMA 之細胞中均展現殺細胞活性。

表 10

抗 BCMA 雙特異性	KMS12PE (BCMA+++)	KMS12BM (BCMA+)	MOLP8 (MOLP8+)
P5A2	0.371	1.509	5.231
A02_Rd4_0.6nM_C01	0.073	0.078	0.550
A02_Rd4_6nM_C16	0.186	0.052	0.315
P5C1	0.581	4.117	N/A
C01_Rd4_6nM_C12	0.189	0.415	0.850
COMBO_Rd4_0.6nM_C22	0.115	0.049	0.065
Combo_Rd4_0.6nM_C29	0.175	0.049	0.201
L3PY/H3TAQ	0.070	0.055	0.337
A02_Rd4_6nM_C01	UND	0.057	0.060

UND 為未測；N/A 為 EC50 無法測定。

實例 14：小鼠雜交瘤選殖性抗 CD3 抗體之體外特徵化

此實例闡述由選殖自小鼠雜交瘤之抗 CD3 於人類/石蟹獼猴 PBMC 細胞中之體外 T 細胞活化/增殖作用以供抗體之篩選。

人類抗 CD3 抗體係選殖自免疫化小鼠，以小鼠 IgG1

表現，且藉蛋白 A 親和力珠粒純化。人類/石蟹獼猴周邊血液單核細胞(hu/cyPBMC)係由得自本地血庫之血液濾器中藉 Ficoll (Density: 1.083g/mL, GE)密度梯度離心法製得。紅血球藉於 LCK 緩衝液(155 mM NH4Cl、10 mM KHCO3、100 mM EDTA；Gibco)中、於室溫培育 3 分鐘移出。將細胞以 600g 之速離心 5 分鐘。將含溶解紅血球之上層液丟棄，再將 PBMC 於 50 ml 1xPBS/1% BSA/1mM EDTA 中清洗兩次。將丸粒化之細胞於培養基，X-VIVO-15，無血清之培養基(Lonza)中調整至每毫升 10^7 個細胞，再將 PBMC 以每孔 10^6 (100ul)之量種至圓底 96 孔式組織培養皿。將所選之抗體以 10 倍系列稀釋之每毫升由 1000ng 至 1ng 以供與人類 PBMC 混合及以 5 倍系列稀釋之每毫升由 5000ng 至 200ng 以供與石蟹獼猴 PBMC 混合。欲藉 ^{3}H-胸腺嘧啶核苷併入法分析 PBMC T 細胞增殖，乃將 2 日培養物一式三份地進行。培養之最後 16 小時，將 ^{3}H-胸腺嘧啶核苷(0.5 mCi/孔)加入，再測量併入作用。將細胞採收及溶解，將 DNA 補獲至玻璃纖維濾器上。藉於閃爍 β 計數器上計數測得放射活性(cpm)以測量增殖作用。

圖 10A 及 10B 顯示所選之抗 CD3 1A4、1C10、2B4、及 7A3 抗體對人類及石蟹獼猴 PBMC (周邊血液單核細胞)具有胸腺嘧啶核苷併入讀數。表 11 顯示藉 Biacore 測量之其 KD。體外特徵化顯示 CD3 1C10 及 2B4 抗體類似於陽性對照組 SP34 抗 CD3 抗體(BD Biosciences)。

表 11 抗 xCD3e ab / bsc_hCD3 化之動力學結果，數據擬合由 80nM – 0.64nM

配體	ka	kd	$t_{1/2}$ (min)	KD (nM)
UCHT1 (+)	1.80E+05	< 8.55E-04	> 13.5	< 4.74
2B4	3.74E+05	2.74E-03	4.21	7.33
1C10	2.96E+05	2.37E-03	4.88	8.00
SP34 (+)	2.84E+05	3.04E-03	3.80	10.73
7A3*				82.70
1A4*				99.97

注意：

數據僅報告滿意之動力學擬合。(+) = 陽性對照組

*因為抗體為異質性，故動力學之測定為粗略的評估。僅測量穩定態親和力

實例 15：雙特異性抗體對 T 細胞媒介性殺死作用之體外研究

此實例闡述抗 EpCam/CD3 雙特異性於 SW480 混合健康捐贈者分離出之泛 T 細胞中的體外細胞毒性。

A：抗 CD 抗體 h2B4-1d、TK、hnpsTK、及 yaesTK

人類抗 CD3 (h2B4-1d (或 h2B4)、h2B4-TK (或 h2B4-VH-wt VL_TK)、h2B4-hnpsTK(或 h2B4-VH-hnps VL_TK)、及 h2B4-yaesTK (or h2B4-VH-yaes VL_TK))抗體及人類抗 EpCam 抗體係如同實例 8 所述地以經過 RRRR 或 EEEE 工程化供雙特異性交換之人類 IgG2dA 表現。

選擇 SW480 以作為用於殺細胞分析法中之標靶細胞系且將效應細胞及人類 T 細胞由人類周邊血液單核細胞

(huPBMC)中純化。將標靶及效應細胞種於 96 孔式圓底盤內之含 5%胎牛血清(FBS)之細胞培養基中。標靶細胞數保持恆定於 $2x10^4$ 個細胞/孔。將 10 倍系列稀釋之每毫升由 3ug 至 3pg 之雙特異性抗體一式三份地加至細胞中。總反應體積為 200uL。將反應培育 48 及 72 小時。在細胞毒性之分析方面，藉 CytoTox 96®非放射活性細胞毒性分析套組 (CytoTox 96® Non-Radioactive Cytotoxicity Assay kit)(Promega, G1780)定量測量乳酸鹽脫氫酶(LDH)，此為一種細胞溶解後釋出的穩定性細胞溶質酵素。將盤於 Vmax 動力學微盤讀數器(Molecular Devices)上、於 490 nM 讀數。光學密度值係較正介質背景及標靶與效應細胞之自發性溶解。特異性細胞毒性根據下式計算出：

[%特異性溶解=樣品 - E+T 混合對照組之 490nM 讀出數)/(總 T 溶解-介質對照組之 490nM 讀出數)x100%]

圖 11A 及 11B 顯示所有人類抗 EpCam_h2B4 雙特異性抗體對體外設定均具有殺細胞活性，且抗體媒介性 T 細胞活化作用係藉由 T 細胞活化標記監測。表 12A 展示其 EC50。表 12B 展示於對雙特異性抗體格式之 Biacore KD。

表 12A

第 2 天：	EC50 (nM)
h2B4-1d_Ep	537.1
h2B4-TK_Ep	405.3
h2B4-hnpsTK_Ep	424.7
h2B4-yaesTK_Ep	1126

表 12B 於 37°C 之抗 CD3 hIgG2dA 雙特異性動力學總結表

樣品 ID - bschIgG2dA	ka (1/Ms)	kd (1/s)	t1/2 (min)	KD (nM)
h2B4-1d_Ep	5.86E+05	2.37E-02	0.49	40.4
h2B4-TK_Ep	6.87E+05	2.13E-02	0.54	31.0
h2B4-hnpsTK_Ep	7.54E+05	2.35E-02	0.49	31.2
h2B4-yaesTK_Ep	4.74E+05	2.58E-02	0.45	54.4

B：抗 CD 抗體 m25A8、h25A8-B12、及 h25A8-B13

人類抗 CD3 h2B4(h2B4_1d)及 h25A8 (m25A8、h25A8-B12、及 h25A8-B13)及人類抗 EpCam 抗體係如同實例 8 所述地以經過 RRRR 或 EEEE 工程化供雙特異性交換之人類 IgG2dA 表現。

圖 11C 及 11D 顯示所有人類抗 EpCam_抗 CD3 雙特異性抗體對體外設定均具有殺細胞活性，且抗體媒介性 T 細胞活化作用係藉由 T 細胞活化標記監測。表 12C 顯示體外殺細胞之 EC50。表 12D 展示於 37°C 對雙特異性抗體格式之 Biacore 動力學。表 12E 展示使用 SEC-MALS (粒徑排阻層析法連同多角度光散射法)及 DSC (差示掃描熱量分析法)之體外特徵化。

表 12C：體外殺細胞之 EC50

第 1 天：	EC50 (nM)
h2B4-1d_Ep	52.9
m25A8_Ep	127.6
h25A8-B12_Ep	99.36
h25A8-B13_Ep	57.11

表 12D：於 37°C 之抗 CD3 hIgG2dA 雙特異性動力學總結表

樣品 ID -bschIgG2dA	ka (1/Ms)	kd (1/s)	t1/2 (min)	KD (nM)
h25A8-B5_Ep	1.29E+06	5.81E-02	0.20	45.0
h25A8-B8_Ep	1.19E+06	2.22E-02	0.52	18.7
h25A8-B12_Ep	1.15E+06	2.41E-02	0.48	21.0
h25A8-B13_Ep	1.20E+06	2.19E-02	0.53	18.3
h25A8-C8_Ep	1.20E+06	3.01E-02	0.38	25.1
h2B4-1d_Ep	5.86E+05	2.37E-02	0.49	40.4

表 12E：體外特徵化

	SEC-MALS		DSC		
	% 單體	% 聚集體	Tm1 C (CH2)	Tm2 C (Fab)	Tm3 C (CH3)
m28A8	99.9	0.1	66.3	67.8	76.1
hIgG2dA_h25A8-B12	99.2	0.8	70.91	73.06	78.31
hIgG2dA_h25A8-B13	99.5	0.5	70.88	72.86	78.2
hIgG2dA-h2B4TK	98.8	1.4	70.2	74.5	79.4

實例 16：雙特異性抗體對原發性骨髓瘤患者樣品之 T 細胞媒介性殺死作用的體外研究

此實例闡述體外抗 BCMA/CD3 雙特異性於原發性骨髓瘤細胞中之體外細胞毒性。

人類抗 BCMA (P5A2、A02_Rd4_0.6nM_C01、A02_Rd4_6nM_C16、Combo_Rd4_0.6nM_C29、及 P6E01 L3PY/H3TAQ)及人類抗 CD3 (h2B4)抗體係如同實例 8 所述地以經過 RRRR 或 EEEE 工程化供雙特異性交換之人類 IgG2dA 表現。

將得骨髓瘤患者之總骨髓單核細胞以導致 3000-5000 個骨髓瘤細胞/孔之總骨髓單核細胞數種於清澈 U 底盤中。將細胞以 10 倍系列稀釋之雙特異性抗體處理。處理之五天後，藉流式細胞術使用對抗 CD138 及 CD38 之抗體(Biolegend, CA)以測定總活細胞。將細胞與抗體於 4°於 PBS + 0.5% FBS 中培育 30 分鐘。將細胞清洗，於 4°將 Fixable Viability Dye eFluor 780 (eBioscience, Inc., CA)之 PBS 液加至細胞中 30 分鐘。於 BD 流式細胞儀上獲得細胞之前，將細胞清洗，再將 CountBright 絕對計數珠粒(CountBright Absolute Counting Beads)(Molecular Probes, OR)加入。使用計數珠粒以經處理相對於未經處理孔之活細胞計數來測定活細胞百分比。EC50 以 Prism 軟體計算出。

表 13A 顯示所有人類抗 BCMA_h2B4 雙特異性抗體對骨髓瘤患者樣品均具有殺細胞活性且患者 T 細胞為功能性效應細胞。表 13B 顯示一種抗 BCMA 雙特異性對具有不同效應對標靶(E:T)比值的多發性骨髓瘤患者樣品之殺死

作用。

表 13A

抗 BCMA 雙特異性 (患者 MM00146)	EC50 (nM)
P6E01 L3PY/H3TAQ	0.015
P5A2	0.946
A02_Rd4_0.6nM_C01	0.064
A02_Rd4_6nM_C16	0.029
NNC_2b41d hIgG2dA	3.302

表 13B

患者	Combo_Rd4_0.6nM_C29 EC50 (nM)	E:T
MM00146	0.035	1:1
MM00147	0.031	2:1
MM00151	0.02	3:1
MM00152	0.289	1:2

實例 17：得自石蟹獼猴(cynomolgus monkey)之分泌抗體的細胞經投予抗 BCMA/CD3 雙特異性抗體後之 ELISPOT

此實例闡述石蟹獼猴(cynomolgus monkey)中分泌 IgG 的細胞以抗 BCMA/CD3 雙特異性抗體處理後之耗損。

將 100 ug/kg 及 300 ug/kg 之雙特異性抗 BCMA_CD3 抗體(h2B4-VH-hnps VL_TK)、A02_Rd4_0.6nM_C01/H2B4 及 Combo_Rd4_0.6nM_C29/H2B 兩次劑量地於第 1 天及第 8 天以靜脈內團注方式投予石蟹獼猴(cynomolgus monkey) (n=2)。每日兩次地及於每個血液收集時點觀察動物。於

第-6、4 及 10 天採樣周邊血液單核細胞(PBMC)。骨髓樣品於第 10 天當檢驗動物屍體時採收。

將血液收集至含肝素鈉及密度梯度之 Becton Dickinson® CPT™細胞製備管(Becton Dickinson® CPT™ Cell Preparation Tube)中，然後於離心後於梯度介面處收集 PBMC。

藉以約 5 mL 100% 胎牛血清 (FBS)沖洗以收集骨髓(得自股骨)樣品，然後藉將沖洗之骨髓懸浮於 50 mL 緩衝液中以製得單一細胞懸浮液。

使用 Cellometer Vision 來計數細胞，再以完全 RPMI 1640 培養基調整 PBMC 至 5 x 10^6 個細胞/mL 及骨髓細胞至 2 x 10^6 個細胞/mL 之濃度。使用得自 Mabtech (#3850-2HW-Plus)之 ELISpot^{BASIC} 套組來計數分泌 IgG 的細胞。簡言之，將 PBMC 或骨髓細胞以特定濃度一式三份地加至孔中 (PBMC 為 5 x 10^5/孔，且骨髓細胞為 2 x 10^5/孔)，然後將細胞於盤中系列稀釋。培育過夜後，將盤清洗，再將生物素化之偵測抗體加入。將盤培育 2 小時，再將抗生物素蛋白鏈菌素-HRP 加入 1 小時。使用 TMB 基質溶液顯現 IgG 斑點，再使用 ImmunoSpot 成像分析儀系統(ImmunoSpot Imaging Analyzer system)(CTL) 及 ImmunoSpot 5.1 軟體來計數。數據以一式三份樣品之分泌 IgG 細胞平均數(+/- SD)表示。

所得之於 PBMC 及於骨髓中之分泌 IgG 的細胞計數分別列於表 14A 及 14B 中。抗 BCMA/CD3 雙特異性抗體於

PBMC 中與投藥前相比，及骨髓與載劑及陰性對照組相比，均可見到分泌 IgG 之細胞的耗損。劑量依賴性效應可見於骨髓中。

表 14A

PBMC	天		
	-6	4	10
載劑	204, 320	323, 538	127, 137
0.1 mg/kg Combo_Rd4_0.6nM_C29	107, 128	5, 0	0,0
0.3 mg/kg Combo_Rd4_0.6nM_C29	304, 362	0,5	0,0
0.1 mg/kg A02_Rd4_0.6nM_C01	447, 672	16, 27	21,10
0.3 mg/kg A02_Rd4_0.6nM_C01	512, 224	25, 8	0, 0
0.3mg/kg NNC_2b41d	139, 361	1345, 1154	992, 928

表 14B

骨髓	第 10 天
載劑	2614, 8093
0.1 mg/kg Combo_Rd4_0.6nM_C29	35, 18
0.3 mg/kg Combo_Rd4_0.6nM_C29	35, 22
0.1 mg/kg A02_Rd4_0.6nM_C01	996, 960
0.3 mg/kg A02_Rd4_0.6nM_C01	2170, 93
0.3mg/kg NNC_2b41d	5980, 2893

實例 18：抗 BCMA/CD3 雙特異性於 MM1.S 腫瘤模型中誘導腫瘤消退及抑制

此實例闡述於原位 MM1.S 骨髓瘤模型中之腫瘤消退及抑制。

BCMA 雙特異性之體內效力係以表現螢光素酶及 GFP

之 MM1.S 原位模型進行。在腫瘤細胞注射之前一天，將小鼠使用 RS 2000 生物學研究照射機(RS 2000 Biological Research Irradiator) (RAD Source Technolgies, GA)以 100cGy 照射。將五百萬個 MM1.S LucGFP 細胞經由尾靜脈進行靜脈內注射至 6 至 8 星期大之雌性 Nod/Scid/IL2Rg$^{-/-}$ (NSG) 動物中。D-螢光素(Regis Technologies, Morton Grove, IL) (每隻動物 200uL，15mg/mL)由腹膜內注入，其後以異氟醚(isofluorane)麻醉，繼而之全身生物冷光造影法(BLI)能夠監測腫瘤之負荷。藉由腫瘤細胞所表現之螢光素酶與螢光素之間的交互作用所發射的生物冷光信號乃藉使用 IVIS Spectrum CT (Perkin Elmer, MA)成像補獲且使用 Living Image 4.4 (Caliper Life Sciences, Alameda, CA)以總流量(光子/秒)定量。當所有動物總流量達到平均 15E6 時，以團注方式由尾靜脈將 2 千萬個來自 PBMC 之擴增 T 細胞注射予動物。簡言之，將購自 AllCells (Alameda, CA)之泛 T 細胞以人類 T 細胞活化/擴增套組(human T Cell Activation/Expansion Kit)(Miltenyi, San Diego, CA)活化。三天後，每兩天將 15U/mL 之 IL2 (ebioscience, San Diego, CA)加入直至第 11 天為止。將細胞採收，將活化/擴增珠粒磁性移出，再將細胞清洗且再懸浮於 PBS 中。T 細胞注射後一天，如上所述地將小鼠造影，再將動物隨機分成每七隻為一組之群組；0.03 mg/kg 及 0.3 mg/kg 之 A02_Rd4_0.6nM_C01 及 0.03 mg/kg、0.1 mg/kg 及 0.3

mg/kg 之 Combo_Rd4_0.6nM_C29。將單一劑量之人類抗 BCMA/CD3 (h2B4-VH-wt VL_TK)雙特異性及陰性(NNC)對照組雙特異性抗體經由尾靜脈團注法投予。當動物顯現後肢麻痺時將其宰殺，MM1.S 原位模型之終點。圖 12 顯示單一劑量之人類抗 BCMA/CD3 雙特異性抗體以劑量依賴性方式導致腫瘤消退。

實例 19：兩次劑量之抗 BCMA/CD3 雙特異性於侵襲性 Molp8 腫瘤模型中誘導腫瘤消退

此實例闡述兩次劑量之抗 BCMA/CD3 雙特異性抗體於原位 Molp8 骨髓瘤模型中之腫瘤消退。

BCMA 雙特異性之體內效力係以表現螢光素酶及 GFP 之 Molp8 原位模型進行。將二百萬個 Molp8 LucGFP 細胞經由尾靜脈進行靜脈內注射至 6 至 8 星期大之雌性 NSG 動物中。D-螢光素(Regis Technologies, Morton Grove, IL)(每隻動物 200uL，15mg/mL)由腹膜內注入，其後以異氟醚(isofluorane)麻醉，繼而之全身生物冷光造影法(BLI)能夠監測腫瘤之負荷。藉由腫瘤細胞所表現之螢光素酶與螢光素之間的交互作用所發射的生物冷光信號乃藉使用 IVIS Spectrum CT (Perkin Elmer, MA)成像補獲且使用 Living Image 4.4 (Caliper Life Sciences, Alameda, CA)以總流量(光子/秒)定量。當所有動物總流量達到平均 25E6 時，將其隨機分成每群七隻的三群組；1) Combo_Rd4_0.6nM_C29，0.3 mg/kg，2)

Combo_Rd4_0.6nM_C29，0.3 mg/kg，兩次劑量及 3) NNC_2B4，0.3 mg/kg，兩次劑量。如實例 18 所述地以團注方式由尾靜脈將 2 千萬個擴增 T 細胞注射予動物。T 細胞注射之兩天後，將雙特異性抗體投予小鼠。當動物顯現降低 15%以上之體重時將其宰殺，Molp8 原位模型之終點。圖 13 顯示兩次劑量之人類抗 BCMA/CD3 (h2B4-VH-wt VL_TK)雙特異性抗體導致增加之腫瘤消退。

實例 20：抗 BCMA/CD3 雙特異性與多發性骨髓瘤之標準照護的組合於原位 Molp8 腫瘤模型中

此實例證實抗 BCMA/CD3 雙特異性抗體當與硼替左米(bortezomib)或雷利米得(lenalidomide)組合時並無抗拒效應(opposing effect)，而抗 BCMA/CD3 雙特異性抗體比起硼替左米(bortezomib)及雷利米得(lenalidomide)之組合具有較佳效力。

BCMA 雙特異性之體內效力係以表現螢光素酶及 GFP 之 Molp8 原位模型進行。將二百萬個 Molp8 LucGFP 細胞經由尾靜脈進行靜脈內注射至 6 至 8 星期大之雌性 NSG 動物中。D-螢光素(Regis Technologies, Morton Grove, IL)(每隻動物 200uL，15mg/mL)由腹膜內注入，其後以異氟醚(isofluorane)麻醉，繼而之全身生物冷光造影法(BLI)能夠監測腫瘤之負荷。藉由腫瘤細胞所表現之螢光素酶與螢光素之間的交互作用所發射的生物冷光信號乃藉使用 IVIS Spectrum CT (Perkin Elmer, MA)成像補獲且使用

Living Image 4.4 (Caliper Life Sciences, Alameda, CA)以總流量(光子/秒)定量。於第 7 天如實例 18 所述地以團注方式由尾靜脈將 2 千萬個擴增 T 細胞注射予動物。T 細胞注射之兩天後，將小鼠造影再隨機分成每群七隻小鼠之五群組，每群之總流量平均為 17E6：1) Combo_Rd4_0.6nM_C29，0.3 mg/kg，2) Combo_Rd4_0.6nM_C29，0.3 mg/kg 及 1mg/kg 硼替左米(bortezomib)，3) Combo_Rd4_0.6nM_C29, 0.3 mg/kg 及 50 mg/kg 雷利米得(lenalidomide)，4) 1 mg/kg 硼替左米(bortezomib)及 50 mg/kg 雷利米得(lenalidomide)及 5)載劑。抗 BCMA/CD3 (於 PBS 中) 係經由團注方式由尾靜脈注入，硼替左米(bortezomib) (於 PBS 中)係經由腹膜內注射投予且雷利米得(lenalidomide) (30% PEG400/5% 丙二醇/0.5% Tween80)經由經口灌胃法投予。載劑由 30% PEG400/5%丙二醇/0.5% Tween80 所組成，其係經由經口灌胃法投予。當動物顯現降低 15%以上之體重時將其宰殺，Molp8 原位模型之終點。圖 14 顯示抗 BCMA/CD3 (h2B4-VH-hnps VL-TK)雙特異性抗體與硼替左米(bortezomib)或雷利米得(lenalidomide)之組合並不會對於抗 BCMA/CD3 雙特異性抗體的效力產生負面效應。此模型中，抗 BCMA/CD3 雙特異性抗體單獨地或與雷利米得(lenalidomide)或硼替左米(bortezomib)之組合比起雷利米得(lenalidomide)及硼替左米(bortezomib)之組合更為有效。

實例 21：抗 BCMA/CD3 雙特異性與雷利米得(lenalidomide)、卡菲左米(carfilzomib)或阿黴素(doxorubicin)之組合對 OPM2 細胞系之體外研究

此實例闡述當抗 BCMA/CD3 雙特異性抗體與卡菲左米(carfilzomib)、阿黴素(doxorubicin)、及雷利米得(lenalidomide)組合時之抗 BCMA/CD3 雙特異性抗體對 T 細胞功能之活性與雙特異性抗體單獨使用時相比並無不利效應。

來自 PBMC 之 CD3+ T 細胞係使用泛 T 細胞分離套組，人類(Pan T Cell Isolation kit, human)(Miltenyi, San Diego CA)進行陰性選擇。將 OPM2 細胞及 CD3+ T 細胞分別以 20000 及 100000 個細胞/孔之量種於清澈之 U 底盤中。將 OPM2 及 CD3+ T 細胞首先以標準照護於 37°培育二小時。將 1.56 nM 卡菲左米(carfilzomib)及 6.25 nM 阿黴素(doxorubicin)於含 0.02% DMSO 之 PBS 中稀釋。將雷利米得(lenalidomide)以 195 nM 於含 0.1% DMSO 之 PBS 中稀釋。將細胞以 10 倍系列稀釋之雙特異性抗體處理。處理之三天後，藉流式細胞術使用對抗 CD138、CD4、及 CD8 之抗體(Biolegend)以測定總活細胞。將細胞與抗體於 4°於 PBS + 0.5% FBS 中培育 30 分鐘。將細胞清洗，於 4°將 Fixable Viability Dye eFluor 780 (eBioscience, Inc., CA)之 PBS 液加至細胞中 30 分鐘。於 BD 流式細胞儀上獲得細胞之前，將細胞清洗，再將 CountBright 絕對計數珠粒(CountBright Absolute Counting

Beads)(Molecular Probes, OR)加入。使用計數珠粒以經處理相對於未經處理孔之活細胞計數來測定活細胞百分比。圖 15A、15B、及 15C 分別顯示卡菲左米(carfilzomib)、雷利米得(lenalidomide)、及阿黴素(doxorubicin)不會使 Combo_Rd4_0.6nM_C29-CD3 (h2B4-VH-hnps VL-TK)雙特異性抗體對 OPM2 細胞之功能具有負面效應。

實例 22：抗 BCMA/CD3 雙特異性與雷利米得(lenalidomide)及卡菲左米(carfilzomib)之組合對 KMS12BM 細胞系之體外研究

此實例闡述抗 BCMA/CD3 雙特異性當與卡菲左米(carfilzomib)及雷利米得(lenalidomide)組合使用時與每種分子單獨使用時相比，抗 BCMA/CD3 雙特異性功能之協同效應。

來自 PBMC 之 CD3+ T 細胞係使用泛 T 細胞分離套組，人類(Pan T Cell Isolation kit, human)(Miltenyi, San Diego CA)進行陰性選擇。將 KMS12BM 細胞及 CD3+ T 細胞分別以 20000 及 100000 個細胞/孔之量種於清澈之 U 底盤中。將細胞以 0.017 nM 抗 BCMA/CD3 雙特異性與卡菲左米 (carfilzomib) 及一個濃度範圍之雷利米得(lenalidomide)組合地處理。將 1.25 nM 卡菲左米(carfilzomib)於含 0.02% DMSO 之 PBS 中稀釋。將雷利米得(lenalidomide)由 4uM 開始 4 倍稀釋地於含 0.1% DMSO 之 PBS 中稀釋。處理之三天後，藉流式細胞術使用對抗

CD138、CD4、及 CD8 之抗體(Biolegend, CA)以測定總活細胞。將細胞與抗體於 4°於 PBS + 0.5% FBS 中培育 30 分鐘。將細胞清洗，於 4°將 Fixable Viability Dye eFluor 780 (eBioscience, Inc., CA)之 PBS 液加至細胞中 30 分鐘。於 BD 流式細胞儀上獲得細胞之前，將細胞清洗，再將 CountBright 絕對計數珠粒(CountBright Absolute Counting Beads)(Molecular Probes, OR)加入。使用計數珠粒以經處理相對於未經處理孔之活細胞計數來測定活細胞百分比。圖 16 顯示於測試之濃度下，卡菲左米(carfilzomib)、雷利米得(lenalidomide)、及抗 BCMA/CD3 (h2B4-VH-hnps VL-TK)雙特異性抗體具有極少之單一劑細胞毒性功能。當全部三種劑組合時，協同效應可於劑量依賴性雷利米得(lenalidomide)濃度、於 KMS12BM 細胞中觀察到。

雖然已揭示之教示已參照各種應用、方法、套組、及組成物說明，但應理解，在不脫離本文之教示及以下之申請專利範圍前提下可進行各種改變及修改。前述實例係提供以較佳地闡述所揭示之教示而不意在限制本文呈現之教示範圍。雖然本教示已經由這些例示之實施態樣說明，但熟諳此術者輕易理解這些例示之實施態樣可以有許多變化和修改而不必有過度實驗。所有之此些變化和修改均在本教示範圍內。

本文引用之所有參考資料包括專利、專利申請案、論文、教科書等等及它們所引用之參考資料(某種程度上彼

等尚未)均整體併入以供參考。如果一或多個併入之文獻及類似之材料與本申請案不同或相矛盾，包括但不限於定義的術語、術語使用、說明之技術等等，則由本申請案支配。

前述之說明及實例係詳述本發明之某些具體實施態樣及說明本發明人所考慮之最佳模式。然而應理解，無論於內文中前述內容是如何詳細地呈現，本發明可以許多方式操作且本發明應根據附加之申請專利範圍及其任何同等物進行解釋。

序列表

<110> 美商輝瑞股份有限公司 (PFIZER INC.)

<120> CD3特異性抗體、治療性雙特異性抗體及其用途

<140> 109128651
<141> 2016-03-30

<150> US 62/146,504
<151> 2015-04-13

<150> US 62/146,843
<151> 2015-04-13

<150> US 62/301,582
<151> 2016-02-29

<160> 504

<170> PatentIn 版本 3.5

<210> 1
<211> 109
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 1

```
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1               5                  10                  15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
            20                  25                  30

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

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

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

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

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

<210> 2
<211> 119

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 2

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 Gly Ser Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Ala Arg Val Ser Pro Ile Ala Ser Gly Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 3
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 3

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 Gly Ser Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Ala Arg Val Ser Pro Ile Ala Ala Gln Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 4
<211> 109
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 4

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

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

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

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

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

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Lys His Tyr Gly Trp Pro Pro
85 90 95

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

<210> 5
<211> 109
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 5

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

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

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

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

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

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Asn Tyr Pro Pro
85 90 95

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

<210> 6
<211> 109
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 6

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Asp Phe
20 25 30

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

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

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

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Asn Tyr Pro Pro
85 90 95

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

<210> 7
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 7

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 Gly Ser Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Ala Arg Ala Arg Val Ser Pro Ile Ala Ala Leu Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 8
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 8

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 Gly Ser Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Ala Arg Val Ser Pro Ile Ala Ala Pro Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 9
<211> 109
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 9

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

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

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

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

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

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Pro Tyr Pro Pro
85 90 95

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

<210> 10
<211> 109
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 10

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

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

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

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

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

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Asn Tyr Pro Pro
85 90 95

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

<210> 11
<211> 109
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 11

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Asp Phe
20 25 30

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

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

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

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Lys His Tyr Gly Trp Pro Pro
85 90 95

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

<210> 12
<211> 109
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 12

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Asp Phe
20 25 30

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

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

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

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Pro Tyr Pro Pro
85 90 95

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

<210> 13
<211> 109

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 13

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Asp Phe
20 25 30

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

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

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

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Asn Tyr Pro Pro
85 90 95

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

<210> 14
<211> 109
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 14

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Asp Phe
20 25 30

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

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

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

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Asn Tyr Pro Pro
85 90 95

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

<210> 15
<211> 109
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 15

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30

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

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

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

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Lys His Tyr Gly Trp Pro Pro
85 90 95

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

<210> 16
<211> 109
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 16

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30

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

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

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

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Pro Tyr Pro Pro
85 90 95

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

<210> 17
<211> 109
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 17

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30

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

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

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

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Asn Tyr Pro Pro
85 90 95

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

<210> 18
<211> 109
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 18

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30

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

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

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

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Pro Tyr Pro Pro
85 90 95

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

<210> 19
<211> 109
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 19

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ala His
20 25 30

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

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

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

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Pro Tyr Pro Pro
85 90 95

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

<210> 20
<211> 109
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 20

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Phe
20 25 30

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

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

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

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Pro Tyr Pro Pro
85 90 95

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

<210> 21
<211> 109
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 21

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

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

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

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

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

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Pro Tyr Pro Pro
85 90 95

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

<210> 22
<211> 109
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 22

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30

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

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

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

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Lys Tyr Tyr Pro Tyr Pro Pro
85 90 95

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

<210> 23
<211> 109
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 23

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30

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

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

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

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Lys Phe Tyr Pro Tyr Pro Pro
85 90 95

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

<210> 24
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 24

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 Gly Ser Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Ala Arg Val Ser Pro Ile Ala Ser Gly Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 25
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 25

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 Gly Ser Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Ala Arg Val Ser Pro Ile Ala Ser Gly Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 26
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 26

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 Gly Ser Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Ala Arg Val Ser Pro Ile Ala Ser Gly Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 27
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 27

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 Gly Ser Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Ala Arg Val Ser Pro Ile Ala Ser Gly Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 28
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 28

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 Gly Ser Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Ala Arg Val Ser Pro Ile Ala Ser Gly Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 29
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 29

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 Gly Ser Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Ala Arg Val Ser Pro Ile Ala Ser Gly Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 30
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 30

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 Gly Ser Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Ala Arg Val Ser Pro Ile Tyr Ala Gly Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 31
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 31

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 Gly Ser Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Ala Arg Val Ser Pro Ile Ala Ala Glu Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 32
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 32

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 Gly Ser Tyr
20 25 30

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

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

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

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

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 33
<211> 115
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 33

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

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

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

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

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

Val Ser Ser
115

<210> 34
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 34

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30

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

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

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

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Trp Pro
85 90 95

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

<210> 35
<211> 115
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 35

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

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

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

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

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

Val Ser Ser
115

<210> 36
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 36

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Val Leu
20 25 30

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

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

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

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gln Arg Trp Pro
85 90 95

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

<210> 37
<211> 115
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 37

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

Ser Ala Ile Ser Asp Ser Gly Gly Ser Met Trp Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

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

Val Ser Ser
115

<210> 38
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 38

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30

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

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

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

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gln Ser Trp Pro
85 90 95

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

<210> 39
<211> 115
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 39

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

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

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

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

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

Val Ser Ser
115

<210> 40
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 40

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

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

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

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

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

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gln Thr Trp Pro
85 90 95

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

<210> 41
<211> 108

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 41

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Asn Leu
20 25 30

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

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

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

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gln Gly Trp Pro
85 90 95

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

<210> 42
<211> 115
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 42

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

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

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

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

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

Val Ser Ser
115

<210> 43
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 43

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

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

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

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

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

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Glu Arg Trp Pro
85 90 95

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

<210> 44
<211> 115
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 44

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

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

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

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

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

Val Ser Ser
115

<210> 45
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 45

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Leu
20 25 30

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

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

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

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gln Val Trp Pro
85 90 95

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

<210> 46
<211> 115
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 46

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

Ser Ala Ile Ser Asp Ser Gly Gly Ser Arg Trp Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

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

Val Ser Ser
115

<210> 47
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 47

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30

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

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

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

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Leu Asp Trp Pro
85 90 95

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

<210> 48
<211> 115
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 48

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

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

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

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

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

Val Ser Ser
115

<210> 49
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 49

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30

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

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

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

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gln Val Trp Pro
85 90 95

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

<210> 50
<211> 115
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 50

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

Ser Ala Ile Ser Asp Ser Gly Gly Ser Arg Trp Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

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

Val Ser Ser
115

<210> 51
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 51

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Val Leu
20 25 30

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

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

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

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Leu Ala Trp Pro
85 90 95

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

<210> 52
<211> 115
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 52

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

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

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

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

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

Val Ser Ser
115

<210> 53
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 53

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30

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

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

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

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Phe Thr Trp Pro
85 90 95

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

<210> 54
<211> 115
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 54

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

Ser Ala Ile Gly Gly Ser Gly Gly Ser Leu Pro Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

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

Val Ser Ser
115

<210> 55
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 55

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Pro Tyr
20 25 30

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

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

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

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Glu Arg Trp Pro
85 90 95

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

<210> 56
<211> 115
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 56

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

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

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

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

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

Val Ser Ser
115

<210> 57
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 57

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Val Glu
20 25 30

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

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

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

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ala Arg Trp Pro
85 90 95

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

<210> 58
<211> 115
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成建構體

<400> 58

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

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

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

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

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

Val Ser Ser
115

<210> 59
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 59

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Glu Leu
20 25 30

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

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

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

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Phe Gly Trp Pro
85 90 95

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

<210> 60
<211> 115
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 60

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

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

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

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

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

Val Ser Ser
115

<210> 61
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 61

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Glu Met Ser
20 25 30

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

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

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

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ala His Trp Pro
85 90 95

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

<210> 62
<211> 115
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 62

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

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

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

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

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

Val Ser Ser
115

<210> 63
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 63

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30

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

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

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

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gln Arg Trp Pro
85 90 95

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

<210> 64
<211> 115
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 64

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

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

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

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

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

Val Ser Ser
115

<210> 65
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 65

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ala Gln
20 25 30

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

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

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

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gln Arg Trp Pro
85 90 95

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

<210> 66
<211> 115
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 66

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

Ser Ala Ile Met Ser Ser Gly Gly Pro Leu Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

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

Val Ser Ser
115

<210> 67
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 67

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ala Leu
20 25 30

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

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

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

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gln Val Trp Pro
85 90 95

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

<210> 68
<211> 115
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 68

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

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

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

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

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

Val Ser Ser
115

<210> 69
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 69

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

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

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

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

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

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gln Ser Trp Pro
85 90 95

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

<210> 70
<211> 115
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 70

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

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

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

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

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

Val Ser Ser
115

<210> 71
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 71

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30

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

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

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

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Glu Ser Trp Pro
85 90 95

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

<210> 72
<211> 115
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 72

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

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

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

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

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

Val Ser Ser
115

<210> 73
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 73

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Gly Gly Gln Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30

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

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

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

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gln Ser Trp Pro
85 90 95

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

<210> 74
<211> 115
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 74

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

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

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

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

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

Val Ser Ser
115

<210> 75
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成建構體

<400> 75

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Phe Leu
20 25 30

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

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

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

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Trp Pro
85 90 95

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

<210> 76
<211> 115
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 76

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

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

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

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

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

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

Val Ser Ser
115

<210> 77
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 77

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Thr
20 25 30

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

Ile Tyr Asp Ala Ser Ser Arg Ala Pro Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

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

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

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

<210> 78
<211> 115
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 78

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

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

Ser Ala Ile Gly Gly Ser Gly Gly Ser Leu Pro Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

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

Val Ser Ser
115

<210> 79
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 79

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Pro Glu
20 25 30

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

Ile Tyr Asp Ala Ser Ser Arg Ala Pro Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

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

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Val Trp Pro
85 90 95

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

<210> 80
<211> 109
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 80

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30

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

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Tyr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

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

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

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

<210> 81
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 81

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Thr
20 25 30

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

Ile Tyr Asp Ala Ser Ser Arg Ala Pro Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

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

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Arg Trp Pro
85 90 95

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

<210> 82
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 82

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Pro Leu
20 25 30

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

Ile Tyr Asp Ala Ser Ser Arg Ala Pro Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

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

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

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

<210> 83
<211> 115
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 83

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

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

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

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

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

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

Val Ser Ser
115

<210> 84
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 84

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

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

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

Ile Tyr Asp Ala Ser Ser Arg Ala Pro Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

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

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Glu Trp Pro
85 90 95

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

<210> 85
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 85

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Thr
20 25 30

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

Ile Tyr Asp Ala Ser Ser Arg Ala Pro Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

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

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Trp Pro
85 90 95

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

<210> 86
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 86

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Leu
20 25 30

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

Ile Tyr Asp Ala Ser Ser Arg Ala Pro Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

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

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ala Trp Pro
85 90 95

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

<210> 87
<211> 115
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 87

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

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

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

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

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

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

Val Ser Ser
115

<210> 88
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 88

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Ala Cys Ser Gln Ser Val Ser Ser Thr
20 25 30

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

Ile Tyr Asp Ala Ser Ser Arg Ala Pro Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

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

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ala Trp Pro
85 90 95

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

<210> 89
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 89

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

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

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

Ile Tyr Asp Ala Ser Ser Arg Ala Pro Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

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

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Met Arg Ser Pro
85 90 95

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

<210> 90
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 90

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ala Val Pro Ser Thr
20 25 30

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

Ile Tyr Asp Ala Ser Ser Arg Ala Pro Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

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

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

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

<210> 91
<211> 108

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 91

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Cys Ser Ser Gln Ser Val Ser Ser Thr
20 25 30

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

Ile Tyr Asp Ala Ser Ser Arg Ala Pro Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

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

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

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

<210> 92
<211> 115
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 92

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

Ser Ala Ile Ser Asp Ser Gly Gly Ser Arg Trp 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

Thr Arg Tyr Trp Pro Met Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 93
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 93

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Val Arg Val Ser Ser Thr
20 25 30

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

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

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

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Met Lys Trp Pro
85 90 95

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

<210> 94
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 94

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ala Ala
20 25 30

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

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

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

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Met Cys Trp Pro
85 90 95

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

<210> 95
<211> 115
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 95

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

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

Ser Ala Ile Gly Gly Ser Gly Gly Ser Ile 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 Arg Tyr Trp Pro Met Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 96
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 96

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30

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

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

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

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gln Cys Trp Pro
85 90 95

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

<210> 97
<211> 115
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 97

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

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

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

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

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

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

Val Ser Ser
115

<210> 98
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 98

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Thr
20 25 30

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

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

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

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gln Ser Trp Pro
85 90 95

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

<210> 99
<211> 115
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 99

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

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

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

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

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

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

Val Ser Ser
115

<210> 100
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 100

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Pro
20 25 30

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

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

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

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gln Ser Trp Pro
85 90 95

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

<210> 101
<211> 115
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 101

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

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

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

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

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

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

Val Ser Ser
115

<210> 102
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 102

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Pro Leu
20 25 30

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

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

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

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Lys Ala Trp Pro
85 90 95

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

<210> 103
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 103

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

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

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

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

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

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Met Glu Trp Pro
85 90 95

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

<210> 104
<211> 115
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 104

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

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

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

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

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

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

Val Ser Ser
115

<210> 105
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 105

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ala Gln
20 25 30

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

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

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

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gln Ala Trp Pro
85 90 95

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

<210> 106
<211> 115
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 106

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

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

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

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

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

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

Val Ser Ser
115

<210> 107
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 107

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30

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

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

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

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gln Lys Trp Pro
85 90 95

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

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

<220>
<223> 合成建構體

<400> 108

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ala Val
20 25 30

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

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

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

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Arg Ala Trp Pro
85 90 95

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

<210> 109
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 109

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

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

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

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

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

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Met Val Trp Pro
85 90 95

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

<210> 110
<211> 115
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 110

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

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

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

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

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

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

Val Ser Ser
115

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

<220>
<223> 合成建構體

<400> 111

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Pro Arg Gln Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30

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

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

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

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gln Asp Trp Pro
85 90 95

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

<210> 112
<211> 115
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 112

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

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

Ser Ala Ile Gly Gly Ser Gly Gly Ser Leu Pro Tyr Ala Asp Ile Val
50 55 60

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

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

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

Val Ser Ser
115

<210> 113
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 113

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Thr
20 25 30

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

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

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

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gln Glu Trp Pro
85 90 95

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

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

<220>
<223> 合成建構體

<400> 114

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

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

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

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

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

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

Val Ser

<210> 115
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 115

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ala Ser
20 25 30

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

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

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

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Met Ser Trp Pro
85 90 95

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

<210> 116
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 116

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Tyr Met
20 25 30

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

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

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

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Lys Ser Trp Pro
85 90 95

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

<210> 117
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 117

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ala Leu
20 25 30

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

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

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

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Gly Trp Pro
85 90 95

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

<210> 118
<211> 115
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 118

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

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

Ser Ala Ile Gly Gly Ser Gly Gly Ser Leu Pro Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

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

Val Ser Ser
115

<210> 119
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 119

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

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

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

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

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

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gln Gly Trp Pro
85 90 95

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

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

<220>
<223> 合成建構體

<400> 120

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

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

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

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

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

Val Ser Ser
115

<210> 121
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 121

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30

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

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

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

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Glu Phe Trp Pro
85 90 95

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

<210> 122
<211> 115
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 122

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

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

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

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

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

Val Ser Ser
115

<210> 123
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 123

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Thr
20 25 30

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

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

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

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Met Ser Trp Pro
85 90 95

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

<210> 124
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 124

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Thr
20 25 30

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

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

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

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ala Tyr Trp Pro
85 90 95

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

<210> 125
<211> 115
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 125

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

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

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

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

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

Val Ser Ser
115

<210> 126
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 126

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30

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

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

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

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gln Gly Trp Pro
85 90 95

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

<210> 127
<211> 115
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 127

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

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

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

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

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

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

Val Ser Ser
115

<210> 128
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 128

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Val Arg
20 25 30

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

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

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

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Trp Pro
85 90 95

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

<210> 129
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 129

Ser Tyr Ala Met Thr
1 5

<210> 130
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 130

Gly Phe Thr Phe Gly Ser Tyr
1 5

<210> 131
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 131

Gly Phe Thr Phe Gly Ser Tyr Ala Met Thr
1 5 10

<210> 132
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成建構體

<400> 132

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

Gly

<210> 133
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 133

Ser Gly Ser Gly Gly Asn
1 5

<210> 134
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 134

Val Ser Pro Ile Ala Ser Gly Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 135
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 135

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

<210> 136
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 136

Val Ser Pro Ile Ala Ala Leu Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 137
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 137

Val Ser Pro Ile Ala Ala Pro Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 138
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 138

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

Gly

<210> 139
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 139

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

Gly

<210> 140
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成建構體

<400> 140

Asp Tyr Ser Gly Gly Asn
1 5

<210> 141
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 141

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

Gly

<210> 142
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 142

Ser Tyr Gln Gly Gly Asn
1 5

<210> 143
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 143

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

Gly

<210> 144
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 144

Ser Leu Thr Gly Gly Asn
1 5

<210> 145
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 145

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

Gly

<210> 146
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 146

Ser His Ala Gly Gly Asn
1 5

<210> 147
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 147

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

Gly

<210> 148
<211> 10

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 148

Val Ser Pro Ile Tyr Ala Gly Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 149
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 149

Val Ser Pro Ile Ala Ala Glu Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 150
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 150

Ser Tyr Ala Met Asn
1 5

<210> 151
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 151

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
1 5

<210> 152
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 152

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Asn
1 5 10

<210> 153
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 153

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

Gly

<210> 154
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 154

Ser Asp Ser Gly Gly Ser
1 5

<210> 155
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 155

Tyr Trp Pro Met Asp Ile
1 5

<210> 156
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 156

Ser Tyr Pro Met Ser
1 5

<210> 157
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 157

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Pro Met Ser
1 5 10

<210> 158
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 158

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

Gly

<210> 159
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 159

Gly Gly Ser Gly Gly Ser
1 5

<210> 160
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 160

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

Gly

<210> 161
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 161

Tyr Trp Pro Met Asp Ser
1 5

<210> 162
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 162

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

Gly

<210> 163
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 163

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

Gly

<210> 164
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成建構體

<400> 164

Tyr Trp Pro Met Ser Leu
1 5

<210> 165
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 165

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

Gly

<210> 166
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 166

Ser Asp Phe Gly Gly Ser
1 5

<210> 167
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 167

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

Gly

<210> 168
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 168

Thr Ala Ser Gly Gly Ser
1 5

<210> 169
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 169

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

Gly

<210> 170
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 170

Tyr Trp Pro Met Thr Pro
1 5

<210> 171
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 171

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

Gly

<210> 172
<211> 6

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 172

Leu Asp Ser Gly Gly Ser
1 5

<210> 173
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 173

Tyr Trp Pro Met Ser Asp
1 5

<210> 174
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 174

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

Gly

<210> 175
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 175

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

Gly

<210> 176
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 176

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

Gly

<210> 177
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 177

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

Gly

<210> 178
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 178

Phe Ala Ser Gly Gly Ser
1 5

<210> 179
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 179

Ser Gly Trp Gly Gly Ser
1 5

<210> 180
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 180

Ala Ile Met Ser Ser Gly Gly Pro Leu Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 181
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 181

Met Ser Ser Gly Gly Pro
1 5

<210> 182
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 182

Tyr Trp Pro Met Ala Leu
1 5

<210> 183
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 183

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

Gly

<210> 184
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 184

Leu Met Ser Gly Gly Ser
1 5

<210> 185
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 185

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

Gly

<210> 186
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 186

Ser Asp Ser Gly Gly Tyr
1 5

<210> 187
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 187

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

Gly

<210> 188
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 188

Leu Ser Ser Gly Gly Ser
1 5

<210> 189
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 189

Tyr Trp Pro Met Ser Pro
1 5

<210> 190
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 190

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

Gly

<210> 191
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 191

Gly Gly Ser Gly Gly Trp
1 5

<210> 192
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 192

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

Gly

<210> 193
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 193

Val Gly Ser Gly Gly Ser
1 5

<210> 194
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 194

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

Gly

<210> 195
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 195

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

Gly

<210> 196
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 196

Ile Gly Ser Gly Gly Ser
1 5

<210> 197
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 197

Tyr Trp Pro Met Asp Pro
1 5

<210> 198
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 198

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

Gly

<210> 199
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成建構體

<400> 199

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

Gly

<210> 200
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 200

Gly Gly Ser Gly Thr Trp
1 5

<210> 201
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 201

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

Gly

<210> 202
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 202

Phe Gly Ser Gly Gly Ser
1 5

<210> 203
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 203

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

Gly

<210> 204
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 204

Leu Gly Ser Gly Gly Ser
1 5

<210> 205
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 205

Tyr Trp Pro Met Ala Asp
1 5

<210> 206
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 206

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

Gly

<210> 207
<211> 6

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 207

Ser Asp Ser Gly Gly Phe
1 5

<210> 208
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 208

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

Gly

<210> 209
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 209

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

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

<220>
<223> 合成建構體

<400> 210

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr
1 5

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

<220>
<223> 合成建構體

<400> 211

Gln His Tyr Gly Ser Pro Pro Ser Phe Thr
1 5 10

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

<220>
<223> 合成建構體

<400> 212

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

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

<220>
<223> 合成建構體

<400> 213

Lys His Tyr Gly Trp Pro Pro Ser Phe Thr
1 5 10

<210> 214
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 214

Gln His Tyr Asn Tyr Pro Pro Ser Phe Thr
1 5 10

<210> 215
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 215

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

<210> 216
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 216

Gln His Tyr Pro Tyr Pro Pro Ser Phe Thr
1 5 10

<210> 217
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 217

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr Pro Ser
1 5 10

<210> 218
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 218

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ala His Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 219
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 219

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

<210> 220
<211> 10

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 220

Lys Tyr Tyr Pro Tyr Pro Pro Ser Phe Thr
1 5 10

<210> 221
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 221

Asp Ala Ser Ile Arg Ala Thr
1 5

<210> 222
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 222

Gln Gln Tyr Gly Ser Trp Pro Leu Thr
1 5

<210> 223
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 223

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

<210> 224
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 224

Gln Gln Tyr Gln Arg Trp Pro Leu Thr
1 5

<210> 225
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 225

Gln Gln Tyr Gln Ser Trp Pro Leu Thr
1 5

<210> 226
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 226

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Asp Leu Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 227
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 227

Gln Gln Tyr Gln Thr Trp Pro Leu Thr
1 5

<210> 228
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 228

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

<210> 229
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 229

Gln Gln Tyr Gln Gly Trp Pro Leu Thr
1 5

<210> 230
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 230

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

<210> 231
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 231

Gln Gln Tyr Glu Arg Trp Pro Leu Thr
1 5

<210> 232
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 232

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

<210> 233
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成建構體

<400> 233

Gln Gln Tyr Gln Val Trp Pro Leu Thr
1 5

<210> 234
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 234

Gln Gln Tyr Leu Asp Trp Pro Leu Thr
1 5

<210> 235
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 235

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

<210> 236
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 236

Gln Gln Tyr Leu Ala Trp Pro Leu Thr
1 5

<210> 237
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 237

Gln Gln Tyr Phe Thr Trp Pro Leu Thr
1 5

<210> 238
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 238

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Pro Tyr Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 239
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 239

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Val Glu Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 240
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 240

Gln Gln Tyr Ala Arg Trp Pro Leu Thr
1 5

<210> 241
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 241

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Glu Leu Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 242
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 242

Gln Gln Tyr Phe Gly Trp Pro Leu Thr
1 5

<210> 243
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 243

Arg Ala Ser Gln Ser Val Glu Met Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 244
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 244

Gln Gln Tyr Ala His Trp Pro Leu Thr
1 5

<210> 245
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 245

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

<210> 246
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 246

Gly Pro Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 247
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 247

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr Trp Ala
1 5 10

<210> 248
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 248

Gln Gln Tyr Glu Ser Trp Pro Leu Thr
1 5

<210> 249
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 249

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

<210> 250
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 250

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Phe Leu Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 251
<211> 12

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 251

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Thr Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 252
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 252

Asp Ala Ser Ser Arg Ala Pro
1 5

<210> 253
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 253

Gln Gln Tyr Ser Thr Ser Pro Leu Thr
1 5

<210> 254
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 254

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Pro Glu Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 255
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 255

Gln Gln Tyr Ser Val Trp Pro Leu Thr
1 5

<210> 256
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 256

Gln Gln Tyr Ser Ala Trp Pro Leu Thr
1 5

<210> 257
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 257

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

<210> 258
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 258

Gln Gln Tyr Ser Thr Trp Pro Leu Thr
1 5

<210> 259
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 259

Gln Gln Tyr Ser Arg Trp Pro Leu Thr
1 5

<210> 260
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 260

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Pro Leu Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 261
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 261

Gln Gln Tyr Ser Ala Phe Pro Leu Thr
1 5

<210> 262
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 262

Trp Leu Ser Gln Ser Val Ser Ser Thr Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 263
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 263

Gln Gln Tyr Ser Glu Trp Pro Leu Thr
1 5

<210> 264
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成建構體

<400> 264

Gln Gln Tyr Ser Ser Trp Pro Leu Thr
1 5

<210> 265
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 265

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

<210> 266
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 266

Ala Cys Ser Gln Ser Val Ser Ser Thr Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 267
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 267

Arg Ala Ser Cys Asp Val Ser Ser Thr Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 268
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 268

Gln Gln Tyr Met Arg Ser Pro Leu Thr
1 5

<210> 269
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 269

Arg Ala Ser Glu Ala Val Pro Ser Thr Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 270
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 270

Cys Ser Ser Gln Ser Val Ser Ser Thr Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 271
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 271

Arg Ala Ser Val Arg Val Ser Ser Thr Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 272
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 272

Gln Gln Tyr Met Lys Trp Pro Leu Thr
1 5

<210> 273
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 273

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

<210> 274
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 274

Gln Gln Tyr Met Cys Trp Pro Leu Thr
1 5

<210> 275
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 275

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

<210> 276
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 276

Gln Gln Tyr Gln Cys Trp Pro Leu Thr
1 5

<210> 277
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 277

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Pro Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 278
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 278

Gln Gln Tyr Lys Ala Trp Pro Leu Thr
1 5

<210> 279
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 279

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

<210> 280
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 280

Gln Gln Tyr Met Glu Trp Pro Leu Thr
1 5

<210> 281
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 281

Gln Gln Tyr Gln Ala Trp Pro Leu Thr
1 5

<210> 282
<211> 9

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 282

Gln Gln Tyr Gln Lys Trp Pro Leu Thr
1 5

<210> 283
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 283

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

<210> 284
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 284

Gln Gln Tyr Arg Ala Trp Pro Leu Thr
1 5

<210> 285
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 285

Arg Ala Ser Ile Ala Val Ser Ser Thr Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 286
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 286

Gln Gln Tyr Met Val Trp Pro Leu Thr
1 5

<210> 287
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 287

Arg Pro Arg Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 288
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 288

Gln Gln Tyr Gln Asp Trp Pro Leu Thr
1 5

<210> 289
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 289

Gln Gln Tyr Gln Glu Trp Pro Leu Thr
1 5

<210> 290
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 290

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

<210> 291
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 291

Gln Gln Tyr Met Ser Trp Pro Leu Thr
1 5

<210> 292
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 292

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Tyr Met Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 293
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 293

Gln Gln Tyr Lys Ser Trp Pro Leu Thr
1 5

<210> 294
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 294

Gln Gln Tyr Tyr Gly Trp Pro Leu Thr
1 5

<210> 295
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成建構體

<400> 295

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

<210> 296
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 296

Gln Gln Tyr Glu Phe Trp Pro Leu Thr
1 5

<210> 297
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 297

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

<210> 298
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 298

Gln Gln Tyr Ala Tyr Trp Pro Leu Thr
1 5

<210> 299
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 299

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

<210> 300
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 300

Gln Gln Tyr Gly Ser Trp Pro Ile Thr
1 5

<210> 301
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa is A or P

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> Xaa is T, N, or S

<400> 301

Ser Tyr Xaa Met Xaa
1 5

<210> 302
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> Xaa is G or S

<400> 302

Gly Phe Thr Phe Xaa Ser Tyr
1 5

<210> 303

<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> Xaa is G or S

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (8)..(8)
<223> Xaa is A or P

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> Xaa is T, N, or S

<400> 303

Gly Phe Thr Phe Xaa Ser Tyr Xaa Met Xaa
1 5 10

<210> 304
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 304

Ala Ile Ser Gly Trp Gly Gly Ser Leu Pro Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 305
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa is I, V, T, H, L, A, or C

<220>

<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa is S, D, G, T, I, L, F, M, or V

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa is G, Y, L, H, D, A, S, or M

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> Xaa is S, Q, T, A, F, or W

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> Xaa is G or T

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (8)..(8)
<223> Xaa is N, S, P, Y, W, or F

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (9)..(9)
<223> Xaa is S, T, I, L, T, A, R, V, K, G, or C

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> Xaa is F, Y, P, W, H, or G

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (14)..(14)
<223> Xaa is V, R, or L

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (15)..(15)
<223> Xaa is G or T

<400> 305

Ala Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Xaa Xaa Xaa Xaa Tyr Ala Asp Xaa Xaa Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 306
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa is S, V, I, D, G, T, L, F, or M

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa is G, Y, L, H, D, A, S, or M

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa is S, G, F, or W

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa is G or S

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> Xaa is G or T

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> Xaa is N, S, P, Y, or W

<400> 306

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5

<210> 307
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> Xaa is A or Y

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> Xaa is A or S

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> Xaa is G, Q, L, P, or E

<400> 307

Val Ser Pro Ile Xaa Xaa Xaa Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 308
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> Xaa is D, S, T, or A

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> Xaa is I, S, L, P, or D

<400> 308

Tyr Trp Pro Met Xaa Xaa
1 5

<210> 309
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa is R, G, W, A, or C

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa is A, P, G, L, C, or S

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa is S, G, or R

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa is Q, C, E, V, or I

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)

<223> Xaa is S, P, G, A, R, or D

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> Xaa is V, G, I, or L

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> Xaa is S, E, D, P, or G

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (8)..(8)
<223> Xaa is S, P, F, A, M, E, V, N, D, or Y

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (9)..(9)
<223> Xaa is I, T, V, E, F, S, A, M, Q, Y, H, or R

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> Xaa is Y or F

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (11)..(11)
<223> Xaa is L, W, or P

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (12)..(12)
<223> Xaa is A, S, or G

<400> 309

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5 10

<210> 310
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa is G or D

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa is S or I

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> Xaa is T or P

<400> 310

Xaa Ala Ser Xaa Arg Ala Xaa
1 5

<210> 311
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa is Q or K

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa is H or Y

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa is G, N, or P

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> Xaa is S, W, or Y

<400> 311

Xaa Xaa Tyr Xaa Xaa Pro Pro Ser Phe Thr
1 5 10

<210> 312
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa is G, Q, E, L, F, A, S, M, K, R, or Y

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)
<223> Xaa is S, R, T, G, V, F, Y, D, A, H, V, E, K, or C

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> Xaa is W, F, or S

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (8)..(8)
<223> Xaa is L or I

<400> 312

Gln Gln Tyr Xaa Xaa Xaa Pro Xaa Thr
1 5

<210> 313
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (30)..(30)
<223> Xaa is G or S

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (33)..(33)
<223> Xaa is A or P

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (35)..(35)
<223> Xaa is T, N, or S

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (51)..(51)
<223> Xaa is I, V, T, H, L, A, or C

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (52)..(52)
<223> Xaa is S, D, G, T, I, L, F, M, or V

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (53)..(53)
<223> Xaa is G, Y, L, H, D, A, S, or M

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (54)..(54)
<223> Xaa is S, Q, T, A, F, or W

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (56)..(56)
<223> Xaa is G or T

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (57)..(57)
<223> Xaa is N, S, P, Y, W, or F

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (58)..(58)
<223> Xaa is S, T, I, L, T, A, R, V, K, G, or C

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (59)..(59)
<223> Xaa is F, Y, P, W, H, or G

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (63)..(63)
<223> Xaa is V, R, or L

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (64)..(64)
<223> Xaa is G or T

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (103)..(103)
<223> Xaa is A or Y

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (104)..(104)
<223> Xaa is A or S

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (105)..(105)
<223> Xaa is G, Q, L, P, or E

<400> 313

```
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 Xaa Ser Tyr
            20                  25                  30

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

Ser Ala Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Xaa Xaa Xaa Xaa Tyr Ala Asp Xaa Xaa
    50                  55                  60
```

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

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

Ala Arg Val Ser Pro Ile Xaa Xaa Xaa Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 314
<211> 115
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (30)..(30)
<223> Xaa is G or S

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (33)..(33)
<223> Xaa is A or P

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (35)..(35)
<223> Xaa is T, N, or S

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (51)..(51)
<223> Xaa is I, V, T, H, L, A, or C

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (52)..(52)
<223> Xaa is S, D, G, T, I, L, F, M, or V

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (53)..(53)
<223> Xaa is G, Y, L, H, D, A, S, or M

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (54)..(54)
<223> Xaa is S, Q, T, A, F, or W

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (56)..(56)
<223> Xaa is G or T

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (57)..(57)
<223> Xaa is N, S, P, Y, W, or F

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (58)..(58)
<223> Xaa is S, T, I, L, T, A, R, V, K, G, or C

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (59)..(59)
<223> Xaa is F, Y, P, W, H, or G

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (63)..(63)
<223> Xaa is V, R, or L

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (64)..(64)
<223> Xaa is G or T

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (103)..(103)
<223> Xaa is D, S, T, or A

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (104)..(104)
<223> Xaa is I, S, L, P, or D

<400> 314

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 Xaa Ser Tyr
20 25 30

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

Ser Ala Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Xaa Xaa Xaa Xaa Tyr Ala Asp Xaa Xaa
50 55 60

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

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

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

Val Ser Ser
115

<210> 315
<211> 109
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (24)..(24)
<223> Xaa is R, G, W, A, or C

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (25)..(25)
<223> Xaa is A, P, G, L, C, or S

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (26)..(26)
<223> Xaa is S, G, or R

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (27)..(27)
<223> Xaa is Q, C, E, V, or I

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (28)..(28)
<223> Xaa is S, P, G, A, R, or D

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (29)..(29)
<223> Xaa is V, G, I, or L

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (30)..(30)
<223> Xaa is S, E, D, P, or G

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (31)..(31)
<223> Xaa is S, P, F, A, M, E, V, N, D, or Y

<220>

<221> MISC_FEATURE
<222> (32)..(32)
<223> Xaa is I, T, V, E, S, A, M, Q, Y, H, R, or F

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (33)..(33)
<223> Xaa is Y or F

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (34)..(34)
<223> Xaa is L, W, or P

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (35)..(35)
<223> Xaa is A, S, or G

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (51)..(51)
<223> Xaa is G or D

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (54)..(54)
<223> Xaa is S or I

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (57)..(57)
<223> Xaa is T or P

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (90)..(90)
<223> Xaa is Q or K

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (91)..(91)
<223> Xaa is H or Y

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (93)..(93)
<223> Xaa is G, N, or P

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (94)..(94)
<223> Xaa is S, W, or Y

<400> 315

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
20 25 30

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

Met Tyr Xaa Ala Ser Xaa Arg Ala Xaa Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

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

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Xaa Xaa Tyr Xaa Xaa Pro Pro
85 90 95

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

<210> 316
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (24)..(24)
<223> Xaa is R, G, W, A, or C

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (25)..(25)
<223> Xaa is A, P, G, L, C, or S

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (26)..(26)
<223> Xaa is S, G, or R

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (27)..(27)
<223> Xaa is Q, C, E, V, or I

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (28)..(28)
<223> Xaa is S, L, P, G, A, R, or D

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (29)..(29)
<223> Xaa is V, G, or I

<220>

<221> MISC_FEATURE
<222> (30)..(30)
<223> Xaa is S, E, D, or P

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (31)..(31)
<223> Xaa is S, P, F, A, M, E, V, N, D, or Y

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (32)..(32)
<223> Xaa is I, T, V, E, S, A, M, Q, Y, H, or R

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (33)..(33)
<223> Xaa is Y or F

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (34)..(34)
<223> Xaa is L, W, or P

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (35)..(35)
<223> Xaa is A, S, or G

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (51)..(51)
<223> Xaa is G or D

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (54)..(54)
<223> Xaa is S or I

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (57)..(57)
<223> Xaa is T or P

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (93)..(93)
<223> Xaa is G, Q, E, L, F, A, S, M, R, K, or Y

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (94)..(94)
<223> Xaa is S, R, T, G, R, V, D, A, H, E, K, C, F, or Y

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (95)..(95)
<223> Xaa is W, S, or F

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (97)..(97)

<223> Xaa is L or I

<400> 316

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
20 25 30

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

Met Tyr Xaa Ala Ser Xaa Arg Ala Xaa Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

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

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Xaa Xaa Xaa Pro
85 90 95

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

<210> 317
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 317

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ala Leu
20 25 30

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

Ile Tyr Asp Ala Ser Ser Arg Ala Pro Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

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

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ala Trp Pro
85 90 95

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

<210> 318
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 318

Leu Leu Gln Gly Gly
1 5

<210> 319
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 319

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

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

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

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

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

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

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

<210> 320
<211> 121

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 320

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 Asp Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Tyr Cys Ala Arg Asp Arg Pro Ser Tyr Tyr Val Leu Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 321
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 321

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

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Phe Asn Val
20 25 30

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

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

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

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

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

<210> 322
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 322

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 Asp Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Tyr Cys Ala Arg Asp Arg Pro Ser Tyr Tyr Val Leu Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 323
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 323

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

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Phe Asn Val
20 25 30

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

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

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

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

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

<210> 324
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 324

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 Asp Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Tyr Cys Ala Arg Asp Arg Pro Ser Tyr Tyr Val Leu Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 325
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 325

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

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Phe Asn Val
20 25 30

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

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

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

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

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

<210> 326
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 326

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 Asp Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Tyr Cys Ala Arg Asp Arg Pro Ser Tyr Tyr Val Leu Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 327
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 327

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

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Phe Asn Val
20 25 30

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

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

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

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

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

<210> 328
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 328

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 Asp Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Tyr Cys Ala Arg Asp Arg Pro Ser Tyr Tyr Val Leu Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 329
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 329

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

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

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

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

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

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

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

<210> 330
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 330

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 Asp Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Tyr Cys Ala Arg Asp Arg Pro Ser Tyr Tyr Val Leu Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 331
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 331

Asp Tyr Tyr Met Thr
1 5

<210> 332
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 332

Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
1 5

<210> 333
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 333

Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Tyr Met Thr
1 5 10

<210> 334
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 334

Phe Ile Arg Asn Arg Ala Arg Gly Tyr Thr Ser Asp His Asn Ala Ser
1 5 10 15

Val Lys Gly

<210> 335
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 335

Asp Arg Pro Ser Tyr Tyr Val Leu Asp Tyr
1 5 10

<210> 336
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 336

Phe Ile Arg Asn Arg Ala Arg Gly Tyr Thr Ser Asp His Asn Pro Ser
1 5 10 15

Val Lys Gly

<210> 337
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 337

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

Val Lys Gly

<210> 338
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 338

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

Val Lys Gly

<210> 339
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 339

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

Val Lys Gly

<210> 340
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 340

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

Ala

<210> 341
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 341

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser
1 5

<210> 342
<211> 8

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 342

Lys Gln Ser Tyr Asp Leu Phe Thr
1 5

<210> 343
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 343

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Phe Asn Val Arg Ser Arg Lys Asn Tyr Leu
1 5 10 15

Ala

<210> 344
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 344

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

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Phe Asn Val
20 25 30

Arg Ser Arg 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 Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

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

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

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

<210> 345
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 345

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 Asp Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Tyr Cys Ala Arg Asp Arg Pro Ser Tyr Tyr Val Leu Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 346
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 346

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

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Phe Asn Val
20 25 30

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

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

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

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

Ser Tyr Asp Leu Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 347
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 347

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 Asp Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Tyr Cys Ala Arg Asp Arg Pro Ser Tyr Tyr Val Leu Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 348
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 348

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

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Phe Asn Val
20 25 30

Arg Ser Arg 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 Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

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

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

Ser Tyr Asp Leu Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 349
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 349

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 Asp Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Tyr Cys Ala Arg Asp Arg Pro Ser Tyr Tyr Val Leu Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 350
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 350

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

Asp Lys Val Thr Met Ser Cys Thr Ser Ser Gln Ser Leu Phe Asn Ser
20 25 30

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

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

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

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

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

<210> 351
<211> 121

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 351

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

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

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

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

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Gln Asn Ile
65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Thr Leu Arg Ala Glu Asp Ser Ala Thr Tyr
85 90 95

Tyr Cys Ala Arg Asp Arg Pro Ser Tyr Tyr Val Leu Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 352
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 352

Asp Ile Val Met Ser Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ala Val Ser Ala Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

Arg Thr Arg Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Asp Ser Val Gln Pro Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Gln
85 90 95

Ser Phe Ile Leu Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 353
<211> 184
<212> PRT
<213> 智人

<400> 353

Met Leu Gln Met Ala Gly Gln Cys Ser Gln Asn Glu Tyr Phe Asp Ser
1 5 10 15

Leu Leu His Ala Cys Ile Pro Cys Gln Leu Arg Cys Ser Ser Asn Thr
20 25 30

Pro Pro Leu Thr Cys Gln Arg Tyr Cys Asn Ala Ser Val Thr Asn Ser
35 40 45

Val Lys Gly Thr Asn Ala Ile Leu Trp Thr Cys Leu Gly Leu Ser Leu
50 55 60

Ile Ile Ser Leu Ala Val Phe Val Leu Met Phe Leu Leu Arg Lys Ile
65 70 75 80

Asn Ser Glu Pro Leu Lys Asp Glu Phe Lys Asn Thr Gly Ser Gly Leu
85 90 95

Leu Gly Met Ala Asn Ile Asp Leu Glu Lys Ser Arg Thr Gly Asp Glu
100 105 110

Ile Ile Leu Pro Arg Gly Leu Glu Tyr Thr Val Glu Glu Cys Thr Cys
115 120 125

Glu Asp Cys Ile Lys Ser Lys Pro Lys Val Asp Ser Asp His Cys Phe
130 135 140

Pro Leu Pro Ala Met Glu Glu Gly Ala Thr Ile Leu Val Thr Thr Lys
145 150 155 160

Thr Asn Asp Tyr Cys Lys Ser Leu Pro Ala Ala Leu Ser Ala Thr Glu
165 170 175

Ile Glu Lys Ser Ile Ser Ala Arg
180

<210> 354
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 354

Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ser Glu Leu Val Arg Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Ile Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Asn Ile Tyr Ser Gly Gly Asp Thr Ile Asn Tyr Asp Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Asn Lys Ala Ile Leu Thr Val Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met His Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Arg Asp Ala Thr Ser Arg Tyr Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 355
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 355

Asp Ile Val Met Ser Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ala Val Ser Ala Gly

1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

Arg Thr Arg Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Ala Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Ile Tyr Tyr Cys Lys Gln
85 90 95

Ser Phe Ile Leu Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 356
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 356

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Asp Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Glu Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Thr Tyr
20 25 30

Tyr Leu His Trp Val Arg Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Trp Ile Phe Pro Gly Ser Asp Asn Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Asn Arg Asp Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 357
<211> 215
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 357

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Met Tyr Asp Ala Ser Ile Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gln Ser Trp Pro
85 90 95

Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
100 105 110

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
115 120 125

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
130 135 140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
145 150 155 160

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
165 170 175

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val

180 185 190

Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
195 200 205

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 358
<211> 255
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 358

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

Pro Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ala Ile Gly Gly Ser Gly Gly Ser Leu Pro Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Tyr Trp Pro Met Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro
115 120 125

Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val
130 135 140

Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala
145 150 155 160

Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly

165 170 175

Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly
180 185 190

Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys
195 200 205

Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys
210 215 220

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
225 230 235 240

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
245 250 255

<210> 359
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 359

Ser Gly Ser Gly Gly Ser
1 5

<210> 360
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 360

Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 361
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 361

Val Gly Thr Ser Gly Ala Phe Gly Ile
1 5

<210> 362
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 362

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Tyr
1 5

<210> 363
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 363

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 Ala Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Leu Ser Trp Ser Gly Ala Phe Asp Asn Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 364
<211> 109
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 364

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asn Val Ser Ser Ser
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Tyr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Gly Ser Pro Pro
85 90 95

Ser Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 365
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 365

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 Arg 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 Ser Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Thr Val Gly Thr Ser Gly Ala Phe Gly Ile Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 366
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 366

Ser Tyr Ala Met Ser
1 5

<210> 367
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 367

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Ser
1 5 10

<210> 368
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 368

Ser Ala Ser Gly Gly Ser
1 5

<210> 369

<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 369

Ala Ile Ser Ala Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 370
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 370

Leu Ser Trp Ser Gly Ala Phe Asp Asn
1 5

<210> 371
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 371

Gly Phe Thr Phe Arg Ser Tyr
1 5

<210> 372
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 372

Gly Phe Thr Phe Arg Ser Tyr Ala Met Ser
1 5 10

<210> 373
<211> 112
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 373

Asp Ile Val Met Ser Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ala Val Ser Ala Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

Arg Thr Arg Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Asp Ser Val Gln Pro Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Gln
85 90 95

Ser Phe Ile Leu Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 374
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 374

Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ser Glu Leu Val Arg Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Ile Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Asn Ile Tyr Ser Gly Gly Asp Thr Ile Asn Tyr Asp Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Asn Lys Ala Ile Leu Thr Val Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met His Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Arg Asp Ala Thr Ser Arg Tyr Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 375
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 375

Asp Ile Val Met Ser Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ala Val Ser Ala Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

Arg Thr Arg Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Ala Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Ile Tyr Tyr Cys Lys Gln
85 90 95

Ser Phe Ile Leu Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 376
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 376

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Asp Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Glu Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Thr Tyr
20 25 30

Tyr Leu His Trp Val Arg Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Trp Ile Phe Pro Gly Ser Asp Asn Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Asn Arg Asp Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 377
<211> 109
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 377

Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Ser Ala Leu Thr Thr Ser Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ala Val Thr Leu Thr Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser
20 25 30

Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Glu Lys Pro Asp His Leu Phe Thr Gly
35 40 45

Leu Ile Gly Gly Thr Asn Thr Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Leu Ile Gly Asp Lys Ala Ala Leu Thr Ile Thr Gly Ala
65 70 75 80

Gln Thr Glu Asp Glu Ala Ile Tyr Phe Cys Val Leu Trp Tyr Asn Asn
85 90 95

Tyr Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 378
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 378

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Arg Pro Glu Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr
20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly Arg Ile Arg Ser Lys Ile Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Leu Ser Arg Asp Asp Ser Leu Ser Met
65 70 75 80

Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Met Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Glu Thr Leu Arg Ser Gly Ile Ser Trp Phe Ala
100 105 110

Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 379
<211> 109
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 379

Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Ser Ala Leu Thr Thr Ser Pro Gly Glu

1 5 10 15

Thr Val Thr Leu Thr Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser
20 25 30

Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Glu Lys Pro Asp His Leu Phe Thr Gly
35 40 45

Leu Ile Gly Gly Thr Asn Asn Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Leu Ile Gly Asp Lys Ala Ala Leu Thr Ile Thr Gly Ala
65 70 75 80

Gln Thr Glu Asp Glu Ala Ile Tyr Phe Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn
85 90 95

His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 380
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 380

Glu Val Gln Leu Val Asp Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Lys Gly
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr
20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Gln Ser Arg
65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Met Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Glu Thr Leu Arg Ser Gly Ile Ser Trp Phe Ala

100 105 110

Asn Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 381
<211> 109
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 381

Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly
1 5 10 15

Thr Val Thr Leu Thr Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser
20 25 30

Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly
35 40 45

Leu Ile Gly Gly Thr Asn Thr Arg Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Ala
65 70 75 80

Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Asn Asn
85 90 95

Tyr Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 382
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 382

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr
20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly Arg Ile Arg Ser Lys Ile Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Glu Thr Leu Arg Ser Gly Ile Ser Trp Phe Ala
100 105 110

Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 383
<211> 109
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 383

Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly
1 5 10 15

Thr Val Thr Leu Thr Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser
20 25 30

Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly
35 40 45

Leu Ile Gly Gly Thr Asn Thr Arg Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Ala
65 70 75 80

Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Asn Asn
85 90 95

His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 384
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 384

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr
20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly Arg Ile Arg Ser Lys Ile Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Glu Thr Leu Arg Ser Gly Ile Ser Trp Phe Ala
100 105 110

Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 385
<211> 109
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 385

Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly
1 5 10 15

Thr Val Thr Leu Thr Cys Arg Ala Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser
20 25 30

Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly

35 40 45

Leu Ile Gly Gly Thr Asn Thr Arg Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Ala
65 70 75 80

Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Asn Asn
85 90 95

His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 386
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 386

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr
20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly Arg Ile Arg Ser Lys Ile Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Glu Thr Leu Arg Ser Gly Ile Ser Trp Phe Ala
100 105 110

Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 387

<211> 109
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 387

Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly
1 5 10 15

Thr Val Thr Leu Thr Cys Arg Thr Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser
20 25 30

Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly
35 40 45

Leu Ile Gly Gly Thr Asn Thr Arg Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Ala
65 70 75 80

Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Asn Asn
85 90 95

His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 388
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 388

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr
20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly Arg Ile Arg Ser Lys Ile Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Glu Thr Leu Arg Ser Gly Ile Ser Trp Phe Ala
100 105 110

Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 389
<211> 109
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 389

Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly
1 5 10 15

Thr Val Thr Leu Thr Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser
20 25 30

Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly
35 40 45

Leu Ile Gly Gly Thr Asn Thr Arg Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Ala
65 70 75 80

Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Asn Asn
85 90 95

Tyr Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 390
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 390

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr
20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly Arg Ile Arg Ser Lys Ile Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Glu Thr Leu Arg Ser Gly Ile Ser Trp Phe Ala
100 105 110

Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 391
<211> 109
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 391

Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly
1 5 10 15

Thr Val Thr Leu Thr Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser
20 25 30

Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly
35 40 45

Leu Ile Gly Gly Thr Asn Thr Arg Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Ala

65 70 75 80

Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Asn Asn
85 90 95

His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 392
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 392

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr
20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly Arg Ile Arg Ser Lys Ile Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Glu Thr Leu Arg Ser Gly Ile Ser Trp Phe Ala
100 105 110

Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 393
<211> 109
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 393

Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly
1 5 10 15

Thr Val Thr Leu Thr Cys Arg Thr Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser
20 25 30

Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly
35 40 45

Leu Ile Gly Gly Thr Asn Thr Arg Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Ala
65 70 75 80

Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Asn Asn
85 90 95

His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 394
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 394

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr
20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly Arg Ile Arg Ser His Ile Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Glu Thr Leu Arg Ser Gly Ile Ser Trp Phe Ala
100 105 110

Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 395
<211> 109
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 395

Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly
1 5 10 15

Thr Val Thr Leu Thr Cys Arg Thr Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser
20 25 30

Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly
35 40 45

Leu Ile Gly Gly Thr Asn Thr Arg Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Ala
65 70 75 80

Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Asn Asn
85 90 95

His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 396
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 396

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr

20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Glu Thr Leu Arg Ser Gly Ile Ser Trp Phe Ala
100 105 110

Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 397
<211> 109
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 397

Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly
1 5 10 15

Thr Val Thr Leu Thr Cys Arg Thr Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser
20 25 30

Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly
35 40 45

Leu Ile Gly Gly Thr Asn Thr Arg Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Ala
65 70 75 80

Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Asn Asn
85 90 95

His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105

<210> 398
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 398

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr
20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly Arg Glu Arg Ser Lys Ile Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Glu Thr Leu Arg Ser Gly Ile Ser Trp Phe Ala
100 105 110

Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 399
<211> 109
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 399

Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly
1 5 10 15

Thr Val Thr Leu Thr Cys Arg Thr Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser
20 25 30

Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly
35 40 45

Leu Ile Gly Gly Thr Asn Thr Arg Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Ala
65 70 75 80

Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Asn Asn
85 90 95

His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 400
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 400

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr
20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly Arg Ile Arg Ser Lys Ile Asn Asn Tyr Lys Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Glu Thr Leu Arg Ser Gly Ile Ser Trp Phe Ala
100 105 110

Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 401
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 401

Thr Tyr Ala Met Asn
1 5

<210> 402
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 402

Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr
1 5

<210> 403
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 403

Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr Ala Met Asn
1 5 10

<210> 404
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 404

Arg Ser Lys Ile Asn Asn Tyr Ala
1 5

<210> 405
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 405

Arg Ile Arg Ser Lys Ile Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu Ser
1 5 10 15

Val Lys Gly

<210> 406
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 406

His Glu Thr Leu Arg Ser Gly Ile Ser Trp Phe Ala Ser
1 5 10

<210> 407
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 407

Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr
1 5

<210> 408
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 408

Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr Ala Met Asn
1 5 10

<210> 409
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 409

Arg Ser His Ile Asn Asn Tyr Ala
1 5

<210> 410
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 410

Arg Ile Arg Ser His Ile Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu Ser
1 5 10 15

Val Lys Gly

<210> 411
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 411

Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala
1 5

<210> 412
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 412

Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu Ser
1 5 10 15

Val Lys Gly

<210> 413
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 413

Arg Glu Arg Ser Lys Ile Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu Ser
1 5 10 15

Val Lys Gly

<210> 414
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 414

Arg Ile Arg Ser Lys Ile Asn Asn Tyr Lys Thr Tyr Tyr Ala Glu Ser
1 5 10 15

Val Lys Gly

<210> 415
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 415

Gly Phe Thr Phe Thr Asp Tyr
1 5

<210> 416
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 416

Gly Phe Thr Phe Thr Asp Tyr Tyr Met Thr
1 5 10

<210> 417
<211> 8
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 417

Arg Asn Arg Ala Arg Gly Tyr Thr
1 5

<210> 418
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 418

Phe Ile Arg Asn Arg Ala Arg Gly Tyr Thr Ser Asp His Asn Ala Ser
1 5 10 15

Val Lys Gly

<210> 419
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 419

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
1 5

<210> 420
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 420

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Trp Met His
1 5 10

<210> 421
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 421

Tyr Ser Gly Gly Asp Thr
1 5

<210> 422
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 422

Asn Ile Tyr Ser Gly Gly Asp Thr Ile Asn Tyr Asp Glu Lys Phe Lys
1 5 10 15

Asn

<210> 423
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 423

Asp Ala Thr Ser Arg Tyr Phe Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 424
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 424

Thr Tyr Tyr Leu His
1 5

<210> 425
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 425

Gly Tyr Ser Phe Thr Thr Tyr Tyr
1 5

<210> 426
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 426

Gly Tyr Ser Phe Thr Thr Tyr Tyr Leu His
1 5 10

<210> 427
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 427

Phe Pro Gly Ser Asp Asn
1 5

<210> 428
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 428

Trp Ile Phe Pro Gly Ser Asp Asn Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 429
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 429

Asn Arg Asp Tyr Tyr Phe Asp Tyr
1 5

<210> 430
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 430

Thr Ser Ser Gln Ser Leu Phe Asn Ser Arg Ser Arg Lys Asn Tyr Leu
1 5 10 15

Ala

<210> 431
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 431

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser Arg Thr Arg Lys Asn Tyr
1 5 10 15

<210> 432
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 432

Thr Gln Ser Phe Ile Leu Arg Thr
1 5

<210> 433
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 433

Trp Ala Ser Thr Arg Ala Ser

1 5

<210> 434
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 434

Lys Gln Ser Phe Ile Leu Arg Thr
1 5

<210> 435
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 435

Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser Asn Tyr Ala Asn
1 5 10

<210> 436
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 436

Gly Thr Asn Thr Arg Ala Pro
1 5

<210> 437
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 437

Val Leu Trp Tyr Asn Asn Tyr Trp Val
1 5

<210> 438
<211> 9
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 438

Ala Leu Trp Tyr Ser Asn His Trp Val
1 5

<210> 439
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 439

Val Leu Trp Tyr Asn Asn His Trp Val
1 5

<210> 440
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 440

Arg Ala Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser Asn Tyr Ala Asn
1 5 10

<210> 441
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 441

Arg Thr Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser Asn Tyr Ala Asn
1 5 10

<210> 442
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 442

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ala
1 5 10 15

Leu Val Lys Leu Ser Cys Lys Gly Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Tyr
20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Lys Gln Arg Pro Glu Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asn Asn Lys Tyr Asp Pro Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Lys Ala Ser Ile Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn Ile Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asn Asp Asn Tyr Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 443
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 443

Asp Ile Val Val Ser Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ala Val Ser Ala Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Ile Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

Arg Thr Arg Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Leu Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Gln Thr Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Met Gln
85 90 95

Ser Phe Thr Leu Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 444
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 444

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 Asp Tyr
20 25 30

Tyr Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Phe Ile Arg Asn Arg Ala Arg Gly Tyr Thr Ser Asp His Asn Ala
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser
65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Ala Arg Asp Arg Pro Ser Tyr Tyr Val Leu Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 445
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 445

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Thr Ser Ser Gln Ser Leu Phe Asn Ser
20 25 30

Arg Ser Arg Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Ser Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
85 90 95

Ser Tyr Asp Thr Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 446
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 446

Asp Tyr Tyr Ile His
1 5

<210> 447
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 447

Gly Phe Asn Ile Lys Asp Tyr
1 5

<210> 448
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 448

Gly Phe Asn Ile Lys Asp Tyr Tyr Ile His
1 5 10

<210> 449
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 449

Asp Pro Glu Asn Gly Asn
1 5

<210> 450
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 450

Trp Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asn Asn Lys Tyr Asp Pro Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 451
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 451

Asn Asp Asn Tyr Ala Phe Asp Tyr
1 5

<210> 452
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 452

Ser Ala Ser Thr Arg Glu Ser
1 5

<210> 453
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 453

Met Gln Ser Phe Thr Leu Arg Thr
1 5

<210> 454
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 454

Leu Leu Gln Gly
1

<210> 455
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 455

Leu Ser Leu Ser Gln Gly
1 5

<210> 456
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 456

Gly Gly Gly Leu Leu Gln Gly Gly
1 5

<210> 457

<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 457

Gly Leu Leu Gln Gly
1 5

<210> 458
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 458

Gly Ser Pro Leu Ala Gln Ser His Gly Gly
1 5 10

<210> 459
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 459

Gly Leu Leu Gln Gly Gly Gly
1 5

<210> 460
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 460

Gly Leu Leu Gln Gly Gly
1 5

<210> 461
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 461

Gly Leu Leu Gln
1

<210> 462
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 462

Leu Leu Gln Leu Leu Gln Gly Ala
1 5

<210> 463
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 463

Leu Leu Gln Gly Ala
1 5

<210> 464
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 464

Leu Leu Gln Tyr Gln Gly Ala
1 5

<210> 465
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 465

Leu Leu Gln Gly Ser Gly
1 5

<210> 466
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 466

Leu Leu Gln Tyr Gln Gly
1 5

<210> 467
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 467

Leu Leu Gln Leu Leu Gln Gly
1 5

<210> 468
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 468

Ser Leu Leu Gln Gly
1 5

<210> 469
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 469

Leu Leu Gln Leu Gln
1 5

<210> 470
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 470

Leu Leu Gln Leu Leu Gln
1 5

<210> 471
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 471

Leu Leu Gln Gly Arg
1 5

<210> 472
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 472

Leu Leu Gln Gly Pro Pro
1 5

<210> 473
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 473

Leu Leu Gln Gly Pro Ala
1 5

<210> 474
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 474

Gly Gly Leu Leu Gln Gly Pro Pro

1 5

<210> 475
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 475

Gly Gly Leu Leu Gln Gly Ala
1 5

<210> 476
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 476

Leu Leu Gln Gly Pro Gly Lys
1 5

<210> 477
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 477

Leu Leu Gln Gly Pro Gly
1 5

<210> 478
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 478

Leu Leu Gln Gly Pro
1 5

<210> 479
<211> 4
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 479

Leu Leu Gln Pro
1

<210> 480
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 480

Leu Leu Gln Pro Gly Lys
1 5

<210> 481
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 481

Leu Leu Gln Ala Pro Gly Lys
1 5

<210> 482
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 482

Leu Leu Gln Gly Ala Pro Gly
1 5

<210> 483
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 483

Leu Leu Gln Gly Ala Pro
1 5

<210> 484
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 484

Leu Leu Gln Leu Gln Gly
1 5

<210> 485
<211> 324
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 485
gagatcgtgc tgactcagtc ccctggaacc ctgtccctgt cacctggcga aagagctacc 60

ttgtcctgtc gcgcatcaca atccgtgtcg tcgagctatc tcgcgtggta ccagcagaag 120

cccggacagg ccccaaggct gcttatgtac gacgcctcca tccgggccac tggtatcccc 180

gaccgcttct cgggctccgg aagcggcacc gacttcaccc tgactatttc ccggctcgaa 240

ccggaggatt tcgccgtgta ctactgccaa cagtaccaga gctggccgct gacgtttggg 300

caggggacca aggtcgaaat caaa 324

<210> 486
<211> 345
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 486
gaagtccaac tcctcgaatc cggtggcggc cttgtccagc ctggaggttc cttgcgcctg 60

tcatgtgccg ccagcggatt caccttctcg tcctacccga tgtcgtgggt ccgccaggct 120

ccgggaaagg gcctggaatg ggtgtcagcc atcggaggat cgggggctc cctgccctac 180

gccgatatcg tgaagggaag gttcaccatt agccgggaca actccaagaa cactctgtac 240

ctccaaatga acagcctgag agcggaggac accgcagtgt actattgcgc ccggtactgg 300

ccaatggaca tctggggcca ggggactctg gtcaccgtct cctca 345

<210> 487
<211> 255
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 487
gagatcgtgc tgacacagag ccctggcacc ctgagcctgt ctccaggcga aagagccacc 60

ctgtcctgca gagccagcca gagcgtgtcc agcagctacc tggcctggta tcagcagaag 120

cccggccagg ctccccggct gctgatctat ggcgcctctt ctagagccac cggcatcccc 180

gatagattca gcggctctgg cagcggcacc gacttcaccc tgaccatcag cagactggaa 240

cccgaggact tcgcc 255

<210> 488
<211> 255
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 488
gaagtgcagc tgctggaatc tggcggagga ctggtgcagc ctggcggctc tctgagactg 60

tcttgtgccg ccagcggctt caccttcggc agctacgcta tgacctgggt gcgccaggcc 120

cctggcaaag gactggaatg ggtgtccgcc atctctggca gcggcggcaa taccttctac 180

gccgagagcg tgaagggccg gttcaccatc agccgggaca acagcaagaa caccctgtac 240

ctgcagatga acagc 255

<210> 489
<211> 255
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 489
gagatcgtgc tgacacagag ccctggcacc ctgagcctgt ctcctggtga aagagctact 60

ttgtcttgta gagcttctca atccgtttcc gcgtattatt tggcttggta tcaacaaaaa 120

ccaggtcaag ctccaagatt attgatgtac gatgcttcta ttagagccac cggtattcca 180

gatagatttt ctggttctgg ttccggtact gatttcactt tgactatctc tagattggaa 240

ccagaagatt tcgct 255

<210> 490

<211> 255
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 490
gaagttcaat tattggaatc tggtggagga ctggtgcagc ctggcggctc tctgagactg 60

tcttgtgccg ccagcggctt caccttcagc agctacgcca tgaactgggt gcgccaggcc 120

cctggtaaag gtttggaatg ggtttctgct attactgcgt ctggtggttc tacttactat 180

gccgatgtgg ttaagggtag attcaccatt tctagagaca actctaagaa caccttgtac 240

ttgcaaatga actcc 255

<210> 491
<211> 255
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 491
gagatcgtgc tgacacagag ccctggcacc ctgagcctgt ctcctggtga aagagctact 60

ttgtcttgta gagcttctca atccgtttcc gatctgtatt tggcttggta tcaacaaaaa 120

ccaggtcaag ctccaagatt attgatgtac gatgcttcta ttagagccac cggtattcca 180

gatagatttt ctggttctgg ttccggtact gatttcactt tgactatctc tagattggaa 240

ccagaagatt tcgct 255

<210> 492
<211> 255
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 492
gaagttcaat tattggaatc tggtggagga ctggtgcagc ctggcggctc tctgagactg 60

tcttgtgccg ccagcggctt caccttcagc agctacgcca tgaactgggt gcgccaggcc 120

cctggtaaag gtttggaatg ggtttctgct atttctgatt ttggtggttc tacttactat 180

gccgatatcg ttaagggtag attcaccatt tctagagaca actctaagaa caccttgtac 240

ttgcaaatga actcc 255

<210> 493
<211> 255
<212> PRT

<213> 智人

<400> 493

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 Asn Phe Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110

Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
115 120 125

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
130 135 140

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
145 150 155 160

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
165 170 175

Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp
180 185 190

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
195 200 205

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu
210 215 220

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
225 230 235 240

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
245 250 255

<210> 494
<211> 255
<212> PRT
<213> 智人

<400> 494

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

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
245 250 255

<210> 495
<211> 255
<212> PRT
<213> 智人

<400> 495

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

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
245 250 255

<210> 496
<211> 326
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 496

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 Asn Phe Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Thr Val Glu Arg Lys Cys Arg Val Arg Cys Pro Arg Cys Pro Ala Pro
100 105 110

Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
115 120 125

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Ala
130 135 140

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
145 150 155 160

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
165 170 175

Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp
180 185 190

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
195 200 205

Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu
210 215 220

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
225 230 235 240

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
245 250 255

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
260 265 270

Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg
275 280 285

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
290 295 300

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
305 310 315 320

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325

<210> 497
<211> 326
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成建構體

<400> 497

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 Asn Phe Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Thr Val Glu Arg Lys Cys Glu Val Glu Cys Pro Glu Cys Pro Ala Pro
100 105 110

Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
115 120 125

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Ala
130 135 140

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
145 150 155 160

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
165 170 175

Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp
180 185 190

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
195 200 205

Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu
210 215 220

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
225 230 235 240

Gln Val Ser Leu Thr Cys Glu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
245 250 255

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
260 265 270

Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
275 280 285

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
290 295 300

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
305 310 315 320

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325

<210> 498
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 498

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15

<210> 499
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 499

Gln His Tyr Gly Ser Pro Pro Leu Phe Thr
1 5 10

<210> 500
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 500

Arg Ala Ser Gln Asn Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 501
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 501

Gly Ala Ser Tyr Arg Ala Thr
1 5

<210> 502
<211> 198
<212> PRT
<213> 智人

<400> 502

Met Gln Ser Gly Thr Arg Trp Arg Val Leu Gly Leu Cys Leu Leu Ser
1 5 10 15

Ile Gly Val Trp Gly Gln Asp Gly Asn Glu Glu Met Gly Ser Ile Thr
20 25 30

Gln Thr Pro Tyr Gln Val Ser Ile Ser Gly Thr Thr Val Ile Leu Thr
35 40 45

Cys Ser Gln His Leu Gly Ser Glu Ala Gln Trp Gln His Asn Gly Lys
50 55 60

Asn Lys Glu Asp Ser Gly Asp Arg Leu Phe Leu Pro Glu Phe Ser Glu
65 70 75 80

Met Glu Gln Ser Gly Tyr Tyr Val Cys Tyr Pro Arg Gly Ser Asn Pro
85 90 95

Glu Asp Ala Ser His His Leu Tyr Leu Lys Ala Arg Val Cys Glu Asn
100 105 110

Cys Met Glu Met Asp Val Met Ala Val Ala Thr Ile Val Ile Val Asp
115 120 125

Ile Cys Ile Thr Leu Gly Leu Leu Leu Leu Val Tyr Tyr Trp Ser Lys
130 135 140

Asn Arg Lys Ala Lys Ala Lys Pro Val Thr Arg Gly Ala Gly Ala Gly
145 150 155 160

Gly Arg Gln Arg Gly Gln Asn Lys Glu Arg Pro Pro Pro Val Pro Asn
165 170 175

Pro Asp Tyr Glu Pro Ile Arg Lys Gly Gln Gln Asp Leu Tyr Ser Gly
180 185 190

Leu Asn Gln Arg Arg Ile
195

<210> 503
<211> 115
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 503

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

Pro Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ala Ile Gly Gly Ser Gly Gly Ser Leu Pro Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Tyr Trp Pro Met Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 504
<211> 17
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成建構體

<400> 504

Ala Ile Gly Gly Ser Gly Gly Ser Leu Pro Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

申請專利範圍

1. 一種雙特異性抗體，其包含第一抗體可變結構域和第二抗體可變結構域，其中該第一抗體可變結構域特異性地結合至白血球分化簇 3(Cluster of Differentiation 3(CD3))，該第二抗體可變結構域特異性地結合至 B 細胞成熟抗原(BCMA)，且其中

(a)該第一抗體可變結構域具有包含 SEQ ID NO：333 所示之序列的重鏈可變區互補決定區 1(VH CDR1)、包含 SEQ ID NO：417 所示之序列的 VH CDR2、包含 SEQ ID NO：335 所示之序列的 VH CDR3、包含 SEQ ID NO：343 所示之序列的輕鏈可變區 CDR1 (VL CDR1)、包含 SEQ ID NO：341 所示之序列的 VL CDR2、及包含 SEQ ID NO：342 所示之序列的 VL CDR3；且該第二抗體可變結構域具有包含 SEQ ID NO：157 所示之序列的 VH CDR1、包含 SEQ ID NO：159 所示之序列的 VH CDR2、包含 SEQ ID NO：155 所示之序列的 VH CDR3、包含 SEQ ID NO：209 所示之序列的 VL CDR1、包含 SEQ ID NO：221 所示之序列的 VL CDR2、及包含 SEQ ID NO：225 所示之序列的 VL CDR3；

(b)該第一抗體可變結構域具有包含 SEQ ID NO：331 所示之序列的重鏈可變區互補決定區 1(VH CDR1)、包含 SEQ ID NO：336 所示之序列的 VH CDR2、包含 SEQ ID NO：335 所示之序列的 VH CDR3、包含 SEQ ID

NO：343 所示之序列的輕鏈可變區 CDR1 (VL CDR1)、包含 SEQ ID NO：341 所示之序列的 VL CDR2、及包含 SEQ ID NO：342 所示之序列的 VL CDR3；且該第二抗體可變結構域具有包含 SEQ ID NO：156 所示之序列的 VH CDR1、包含 SEQ ID NO：158 所示之序列的 VH CDR2、包含 SEQ ID NO：155 所示之序列的 VH CDR3、包含 SEQ ID NO：209 所示之序列的 VL CDR1、包含 SEQ ID NO：221 所示之序列的 VL CDR2、及包含 SEQ ID NO：225 所示之序列的 VL CDR3；

(c)該第一抗體可變結構域具有包含 SEQ ID NO：332 所示之序列的重鏈可變區互補決定區 1(VH CDR1)、包含 SEQ ID NO：417 所示之序列的 VH CDR2、包含 SEQ ID NO：335 所示之序列的 VH CDR3、包含 SEQ ID NO：343 所示之序列的輕鏈可變區 CDR1 (VL CDR1)、包含 SEQ ID NO：341 所示之序列的 VL CDR2、及包含 SEQ ID NO：342 所示之序列的 VL CDR3；且該第二抗體可變結構域具有包含 SEQ ID NO：151 所示之序列的 VH CDR1、包含 SEQ ID NO：159 所示之序列的 VH CDR2、包含 SEQ ID NO：155 所示之序列的 VH CDR3、包含 SEQ ID NO：209 所示之序列的 VL CDR1、包含 SEQ ID NO：221 所示之序列的 VL CDR2、及包含 SEQ ID NO：225 所示之序列的 VL CDR3；或

(d)該第一抗體可變結構域具有包含 SEQ ID NO：333 所示之序列的重鏈可變區互補決定區 1(VH CDR1)、包含 SEQ ID NO：336 所示之序列的 VH CDR2、包含 SEQ ID NO：335 所示之序列的 VH CDR3、包含 SEQ ID NO：343 所示之序列的輕鏈可變區 CDR1 (VL CDR1)、包含 SEQ ID NO：341 所示之序列的 VL CDR2、及包含 SEQ ID NO：342 所示之序列的 VL CDR3；且該第二抗體可變結構域具有包含 SEQ ID NO：157 所示之序列的 VH CDR1、包含 SEQ ID NO：158 所示之序列的 VH CDR2、包含 SEQ ID NO：155 所示之序列的 VH CDR3、包含 SEQ ID NO：209 所示之序列的 VL CDR1、包含 SEQ ID NO：221 所示之序列的 VL CDR2、及包含 SEQ ID NO：225 所示之序列的 VL CDR3。

2. 如請求項 1 之雙特異性抗體，其中該第二抗體可變結構域具有包含 SEQ ID NO：159 所示之序列的 VH CDR2。

3. 如請求項 1 之雙特異性抗體，其中該雙特異性抗體另外包含人類 IgG2 重鏈恆定區。

4. 如請求項 3 之雙特異性抗體，其中相較於野生型人類 IgG2 重鏈恆定區，該人類 IgG2 重鏈恆定區係經修飾之人類 IgG2 重鏈恆定區。

5. 如請求項 3 之雙特異性抗體，其中該雙特異性抗體包含兩個人類 IgG2 重鏈恆定區，其中一個重鏈恆定區

包含 SEQ ID NO：496 所示之序列，且另一個重鏈恆定區包含 SEQ ID NO：497 所示之序列。

6. 如請求項 1 之雙特異性抗體，其另外包含兩個重鏈恆定區，其中一個重鏈恆定區包含 SEQ ID NO：496 所示之序列。

7. 如請求項 1 之雙特異性抗體，其另外包含兩個重鏈恆定區，其中一個重鏈恆定區包含 SEQ ID NO：497 所示之序列。

8. 如請求項 1 之雙特異性抗體，其中

該第一抗體可變結構域包含重鏈可變(VH)區，其具有 SEQ ID NO：324 所示之序列，及輕鏈可變(VL)區，其具有 SEQ ID NO：323 所示之序列；且

該第二抗體可變結構域包含 VH 區，其具有 SEQ ID NO:112 所示之序列，及 VL 區，其具有 SEQ ID NO：38 所示之序列。

9. 如請求項 1 之雙特異性抗體，其中

該第一抗體可變結構域包含重鏈可變(VH)區，其具有 SEQ ID NO：324 所示之序列，及輕鏈可變(VL)區，其具有 SEQ ID NO：323 所示之序列；且

該第二抗體可變結構域包含 VH 區，其係由 SEQ ID NO:486 所示之多核苷酸序列所編碼，及 VL 區，其係由 SEQ ID NO：485 所示之多核苷酸序列所編碼。

10. 如請求項 9 之雙特異性抗體，其另外包含兩個重鏈恆定區，其中一個重鏈恆定區包含 SEQ ID NO：496 所

示之序列，且另一個重鏈恆定區包含 SEQ ID NO：497 所示之序列。

11. 一種雙特異性抗體，其包含第一抗體可變結構域和第二抗體可變結構域，其中

該第一抗體可變結構域包含重鏈可變區，其包含 SEQ ID NO：324 所示之序列，及輕鏈可變區，其包含 SEQ ID NO：323 所示之序列；且

該第二抗體可變結構域包含重鏈可變區，其包含 SEQ ID NO：112 所示之序列，及輕鏈可變區，其包含 SEQ ID NO：38 所示之序列。

12. 一種雙特異性抗體，其包含第一抗體可變結構域和第二抗體可變結構域，其中

該第一抗體可變結構域包含重鏈可變區，其包含 SEQ ID NO：324 所示之序列，及輕鏈可變區，其包含 SEQ ID NO：323 所示之序列；且

該第二抗體可變結構域包含重鏈可變區，其係由 SEQ ID NO：486 所示之多核苷酸序列所編碼，及輕鏈可變區，其係由 SEQ ID NO：485 所示之多核苷酸序列所編碼。

13. 如請求項 11 或 12 之雙特異性抗體，其另外包含兩個重鏈恆定區，其中一個重鏈恆定區包含 SEQ ID NO：496 所示之序列，且另一個重鏈恆定區包含 SEQ ID NO：497 所示之序列。

14. 如請求項 1 至 12 中任一項之雙特異性抗體，其

中該雙特異性抗體為全長抗體。

15. 一種醫藥組成物，其包含如請求項 1 至 14 中任一項之雙特異性抗體。

圖 式

圖 1A

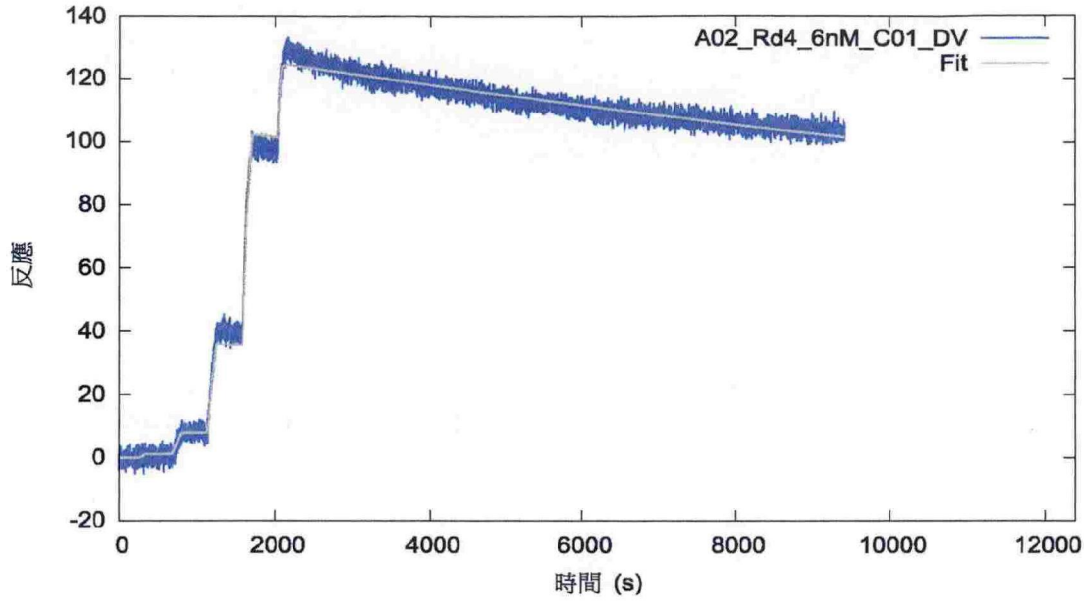

A02_Rd4_6nM_C01_DV
Fit
反應
時間 (s)
140
120
100
80
60
40
20
0
-20
0
2000
4000
6000
8000
10000
12000

圖 1B

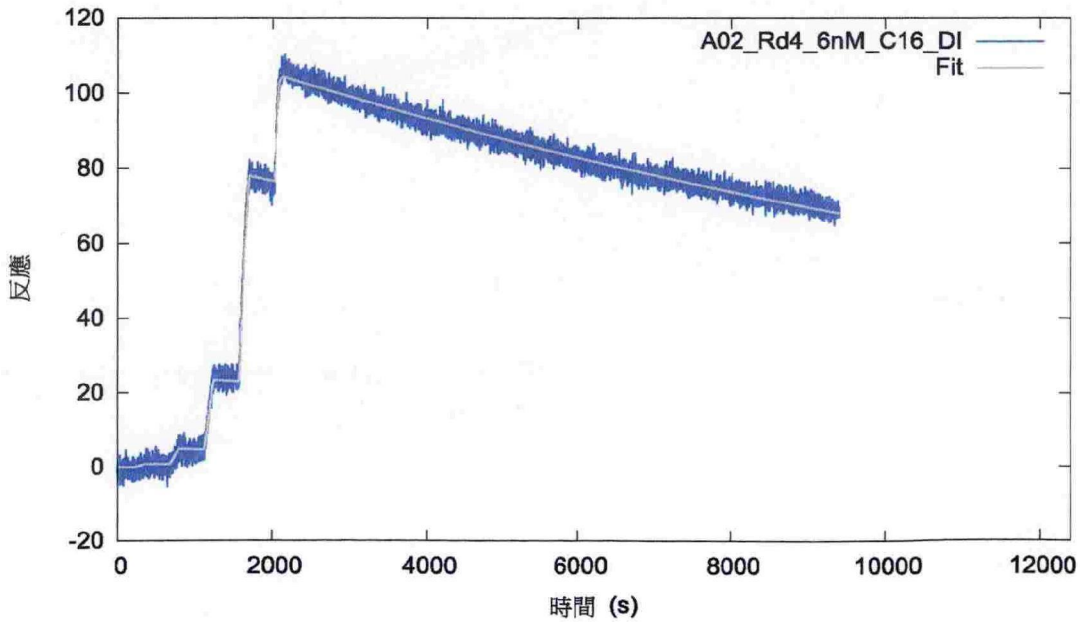

A02_Rd4_6nM_C16_DI
Fit
反應
時間 (s)
120
100
80
60
40
20
0
-20
0
2000
4000
6000
8000
10000
12000

圖 1C

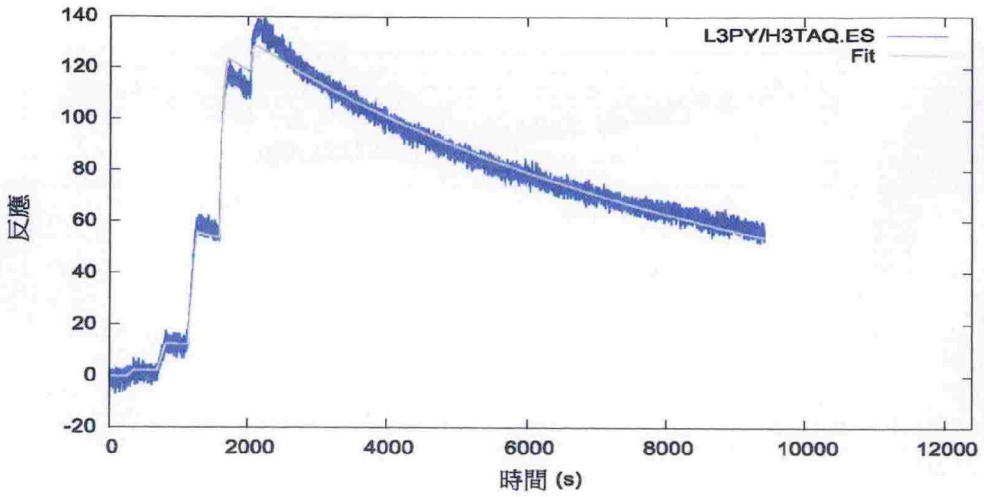

L3PY/H3TAQ.ES
Fit
反應
時間 (s)
140
120
100
80
60
40
20
0
-20
0
2000
4000
6000
8000
10000
12000

圖 1D

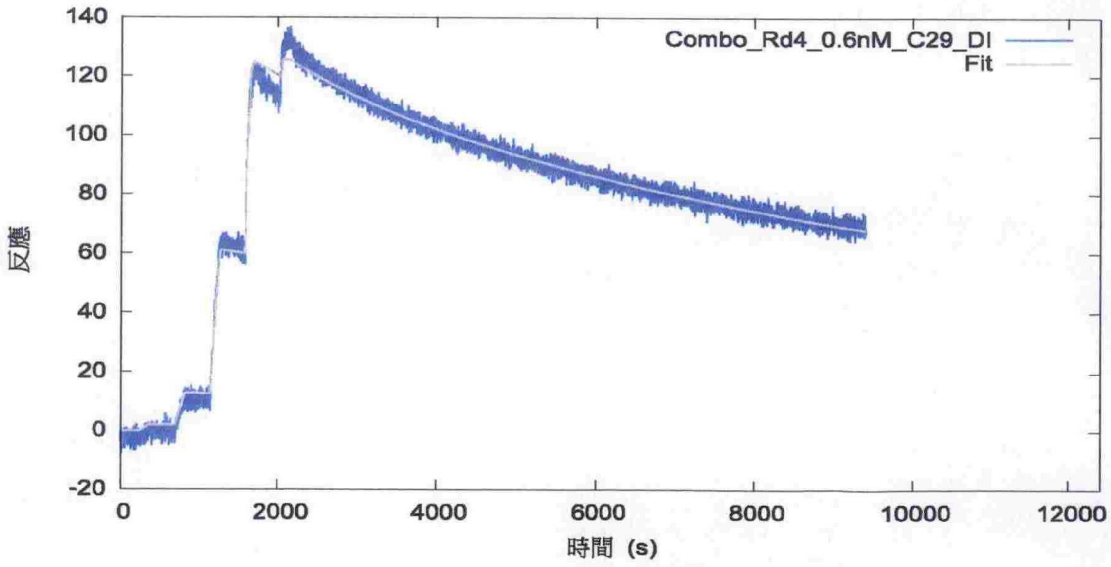

Combo_Rd4_0.6nM_C29_DI
Fit
反應
時間 (s)
140
120
100
80
60
40
20
0
-20
0
2000
4000
6000
8000
10000
12000

圖 2

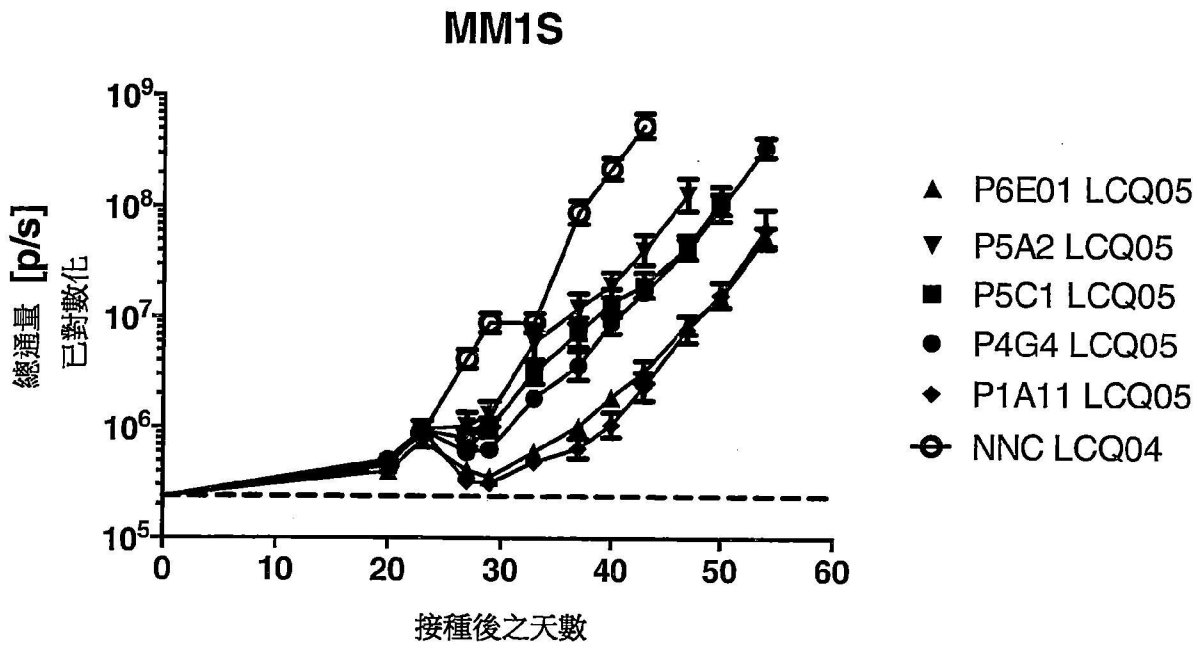

MM1S
總通量 [p/s]
已對數化
10^9
10^8
10^7
10^6
10^5
0
10
20
30
40
50
60
接種後之天數
P6E01 LCQ05
P5A2 LCQ05
P5C1 LCQ05
P4G4 LCQ05
P1A11 LCQ05
NNC LCQ04

圖 3

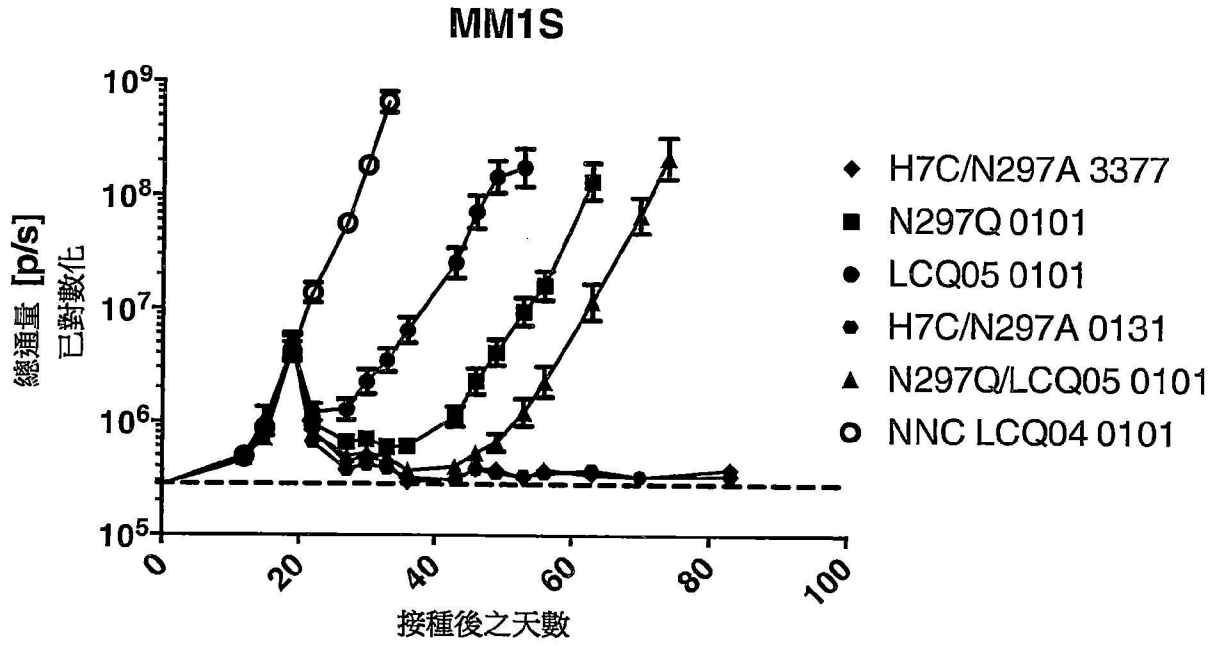

MM1S
總通量 [p/s]
已對數化
10^9
10^8
10^7
10^6
10^5
0
20
40
60
80
100
接種後之天數
H7C/N297A 3377
N297Q 0101
LCQ05 0101
H7C/N297A 0131
N297Q/LCQ05 0101
NNC LCQ04 0101

圖 4

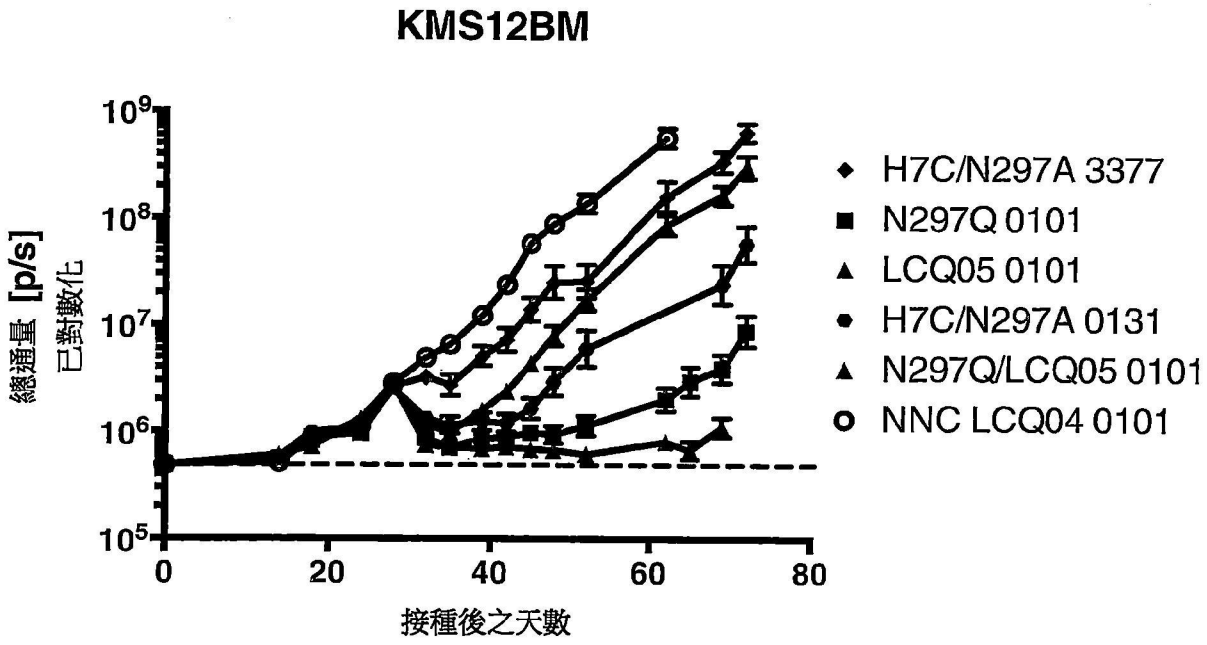

KMS12BM
總通量 [p/s]
已對數化
10^9
10^8
10^7
10^6
10^5
0
20
40
60
80
接種後之天數
H7C/N297A 3377
N297Q 0101
LCQ05 0101
H7C/N297A 0131
N297Q/LCQ05 0101
NNC LCQ04 0101

圖 5

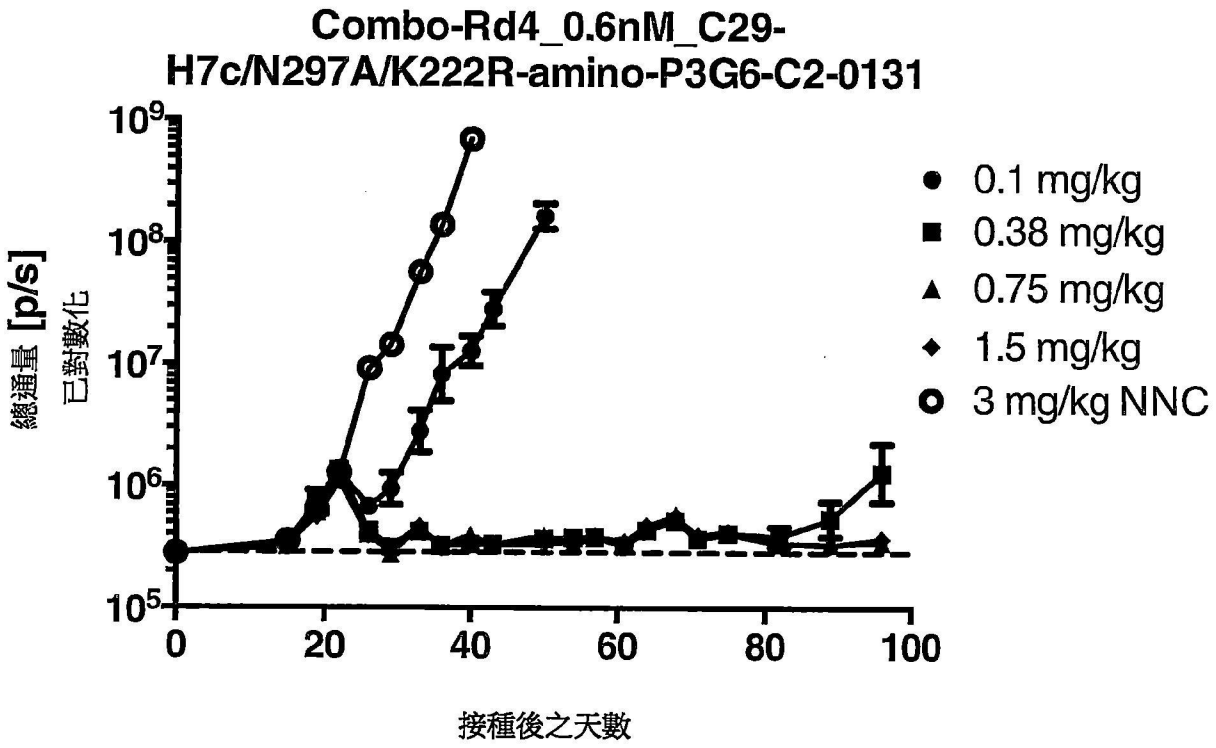

Combo-Rd4_0.6nM_C29-H7c/N297A/K222R-amino-P3G6-C2-0131
總通量 [p/s]
已對數化
10^9
10^8
10^7
10^6
10^5
0
20
40
60
80
100
接種後之天數
0.1 mg/kg
0.38 mg/kg
0.75 mg/kg
1.5 mg/kg
3 mg/kg NNC

圖 6A

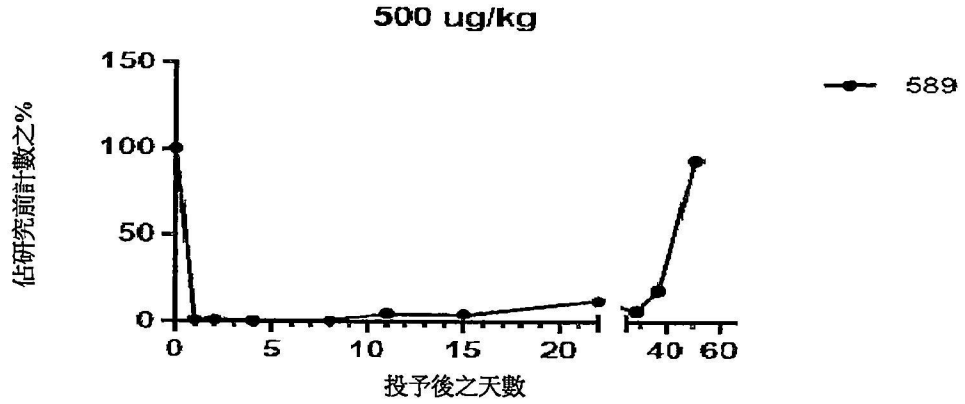

500 ug/kg
150
100
50
0
佔研究前計數之%
0
5
10
15
20
40
60
投予後之天數
589

圖 6B

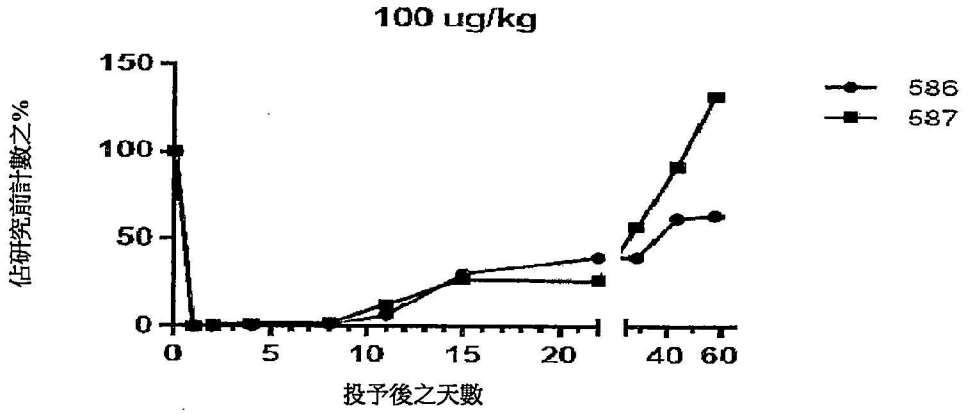

100 ug/kg
150
100
50
0
佔研究前計數之%
0
5
10
15
20
40
60
投予後之天數
586
587

圖 6C

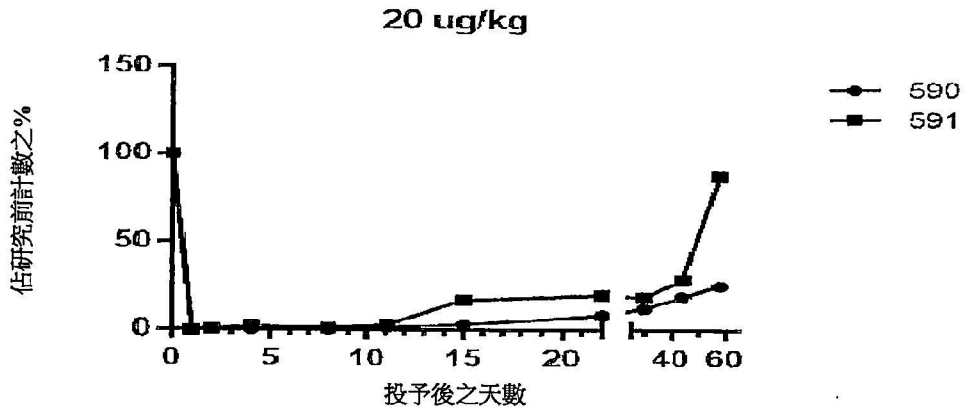

20 ug/kg
佔研究前計數之%
150
100
50
0
0
5
10
15
20
40
60
投予後之天數
590
591

圖 6D

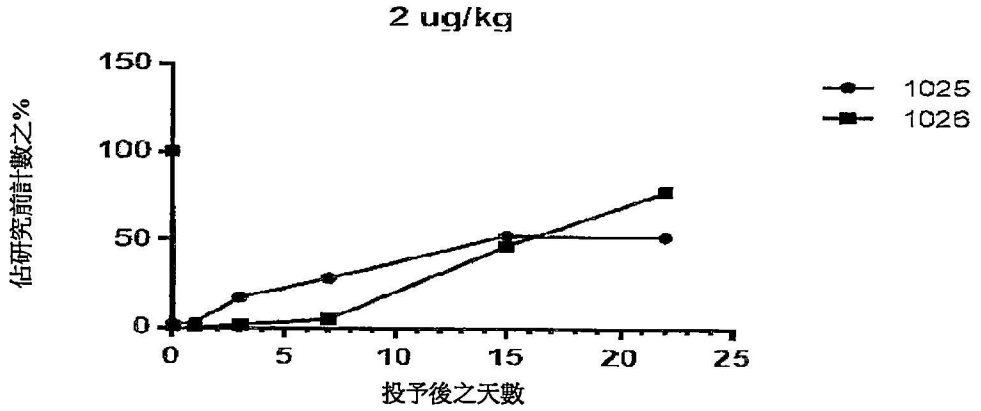

2 ug/kg
佔研究前計數之%
150
100
50
0
0
5
10
15
20
25
投予後之天數
1025
1026

圖 6E

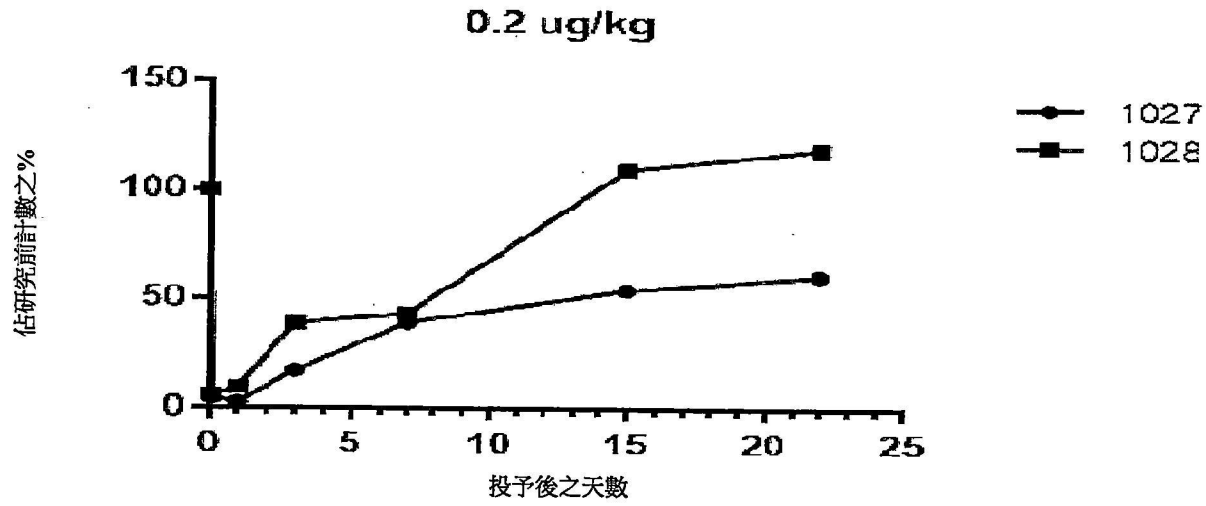

0.2 ug/kg
150
100
50
0
0
5
10
15
20
25
佔研究前計數之%
投予後之天數
1027
1028

圖 6F

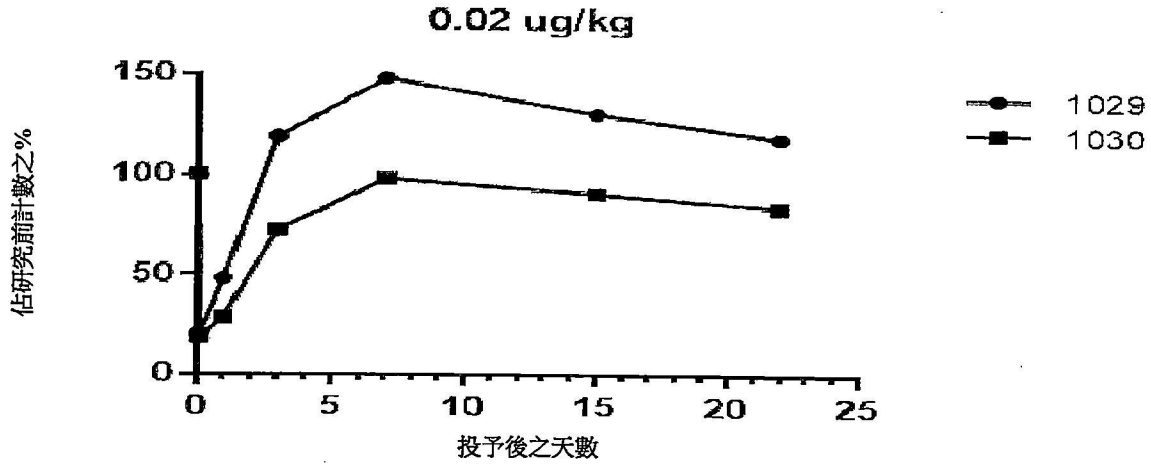

0.02 ug/kg
150
100
50
0
0
5
10
15
20
25
佔研究前計數之%
投予後之天數
1029
1030

圖 7A

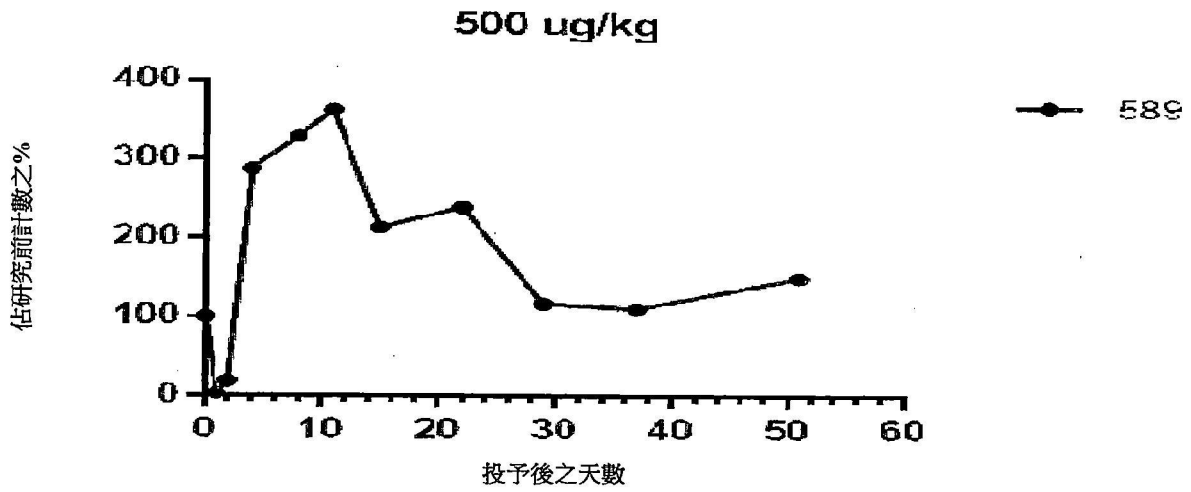

500 ug/kg
400
300
200
100
0
0
10
20
30
40
50
60
佔研究前計數之%
投予後之天數
589

圖 7B

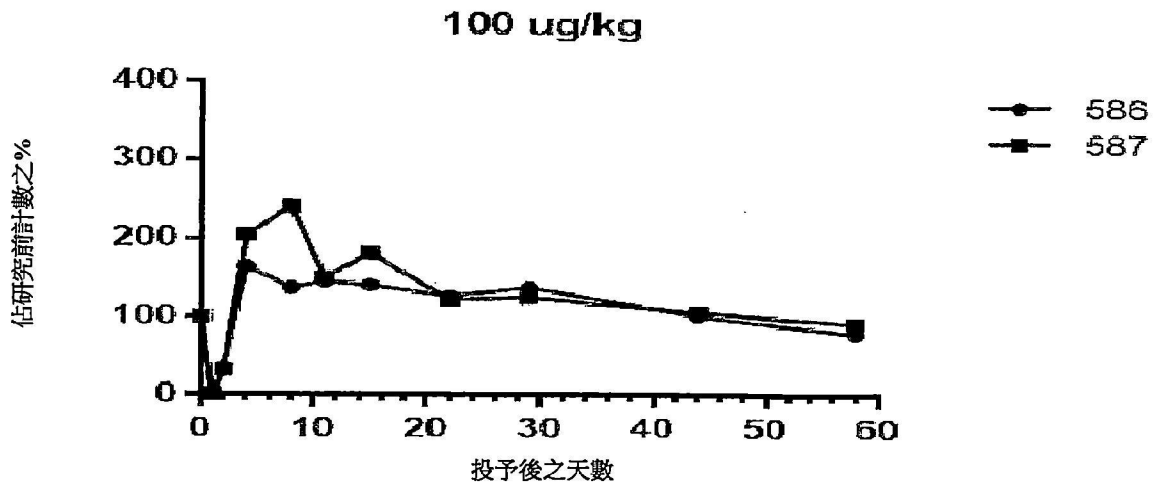

100 ug/kg
400
300
200
100
0
0
10
20
30
40
50
60
佔研究前計數之%
投予後之天數
586
587

圖 7C

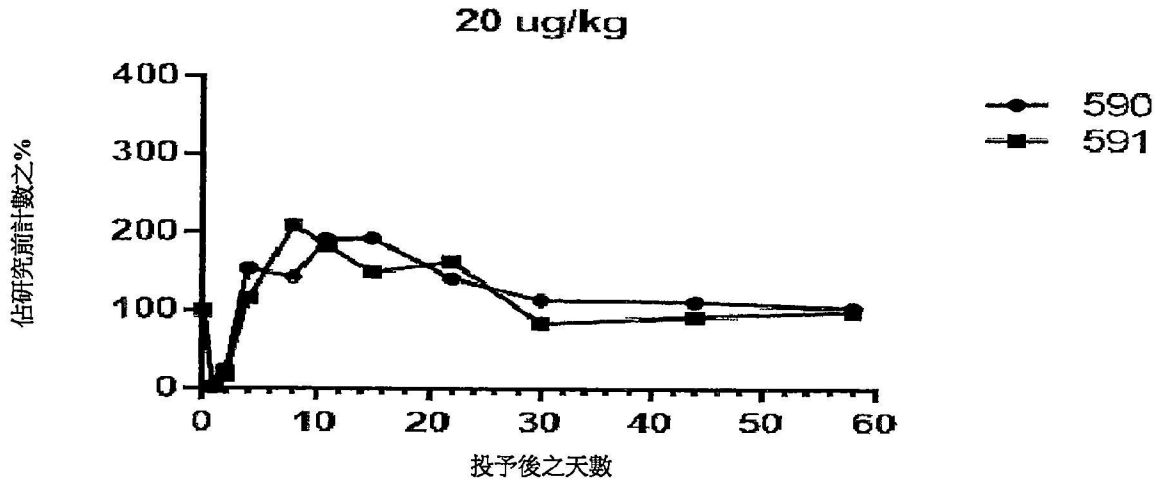

20 ug/kg
400
300
200
100
0
佔研究前計數之%
0
10
20
30
40
50
60
投予後之天數
590
591

圖 7D

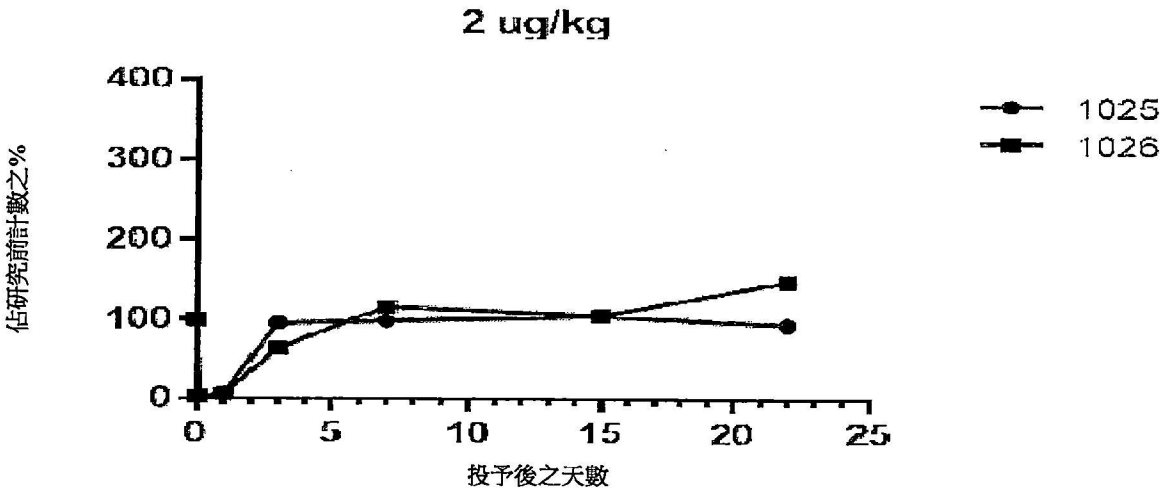

2 ug/kg
400
300
200
100
0
佔研究前計數之%
0
5
10
15
20
25
投予後之天數
1025
1026

圖 7E

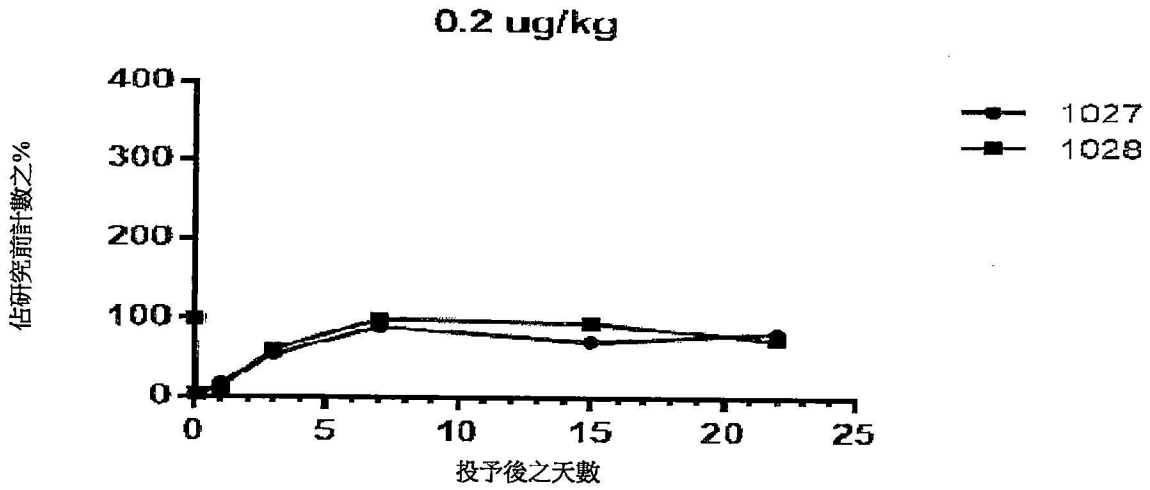

0.2 ug/kg
佔研究前計數之%
400
300
200
100
0
0
5
10
15
20
25
投予後之天數
1027
1028

圖 7F

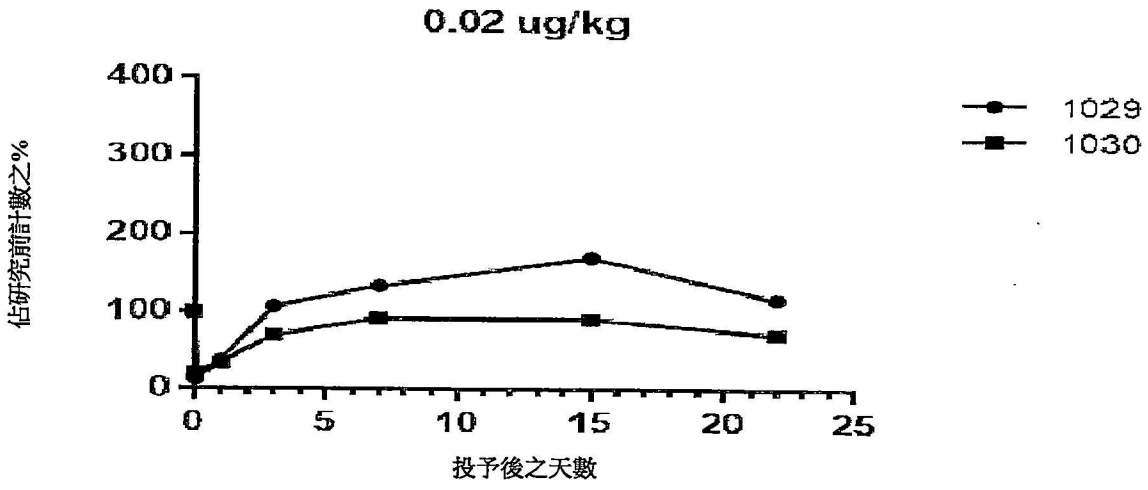

0.02 ug/kg
佔研究前計數之%
400
300
200
100
0
0
5
10
15
20
25
投予後之天數
1029
1030

圖 8A

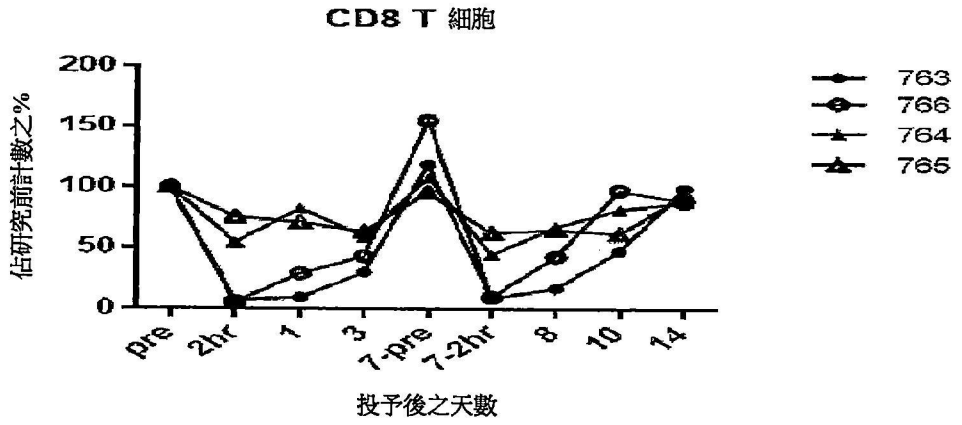

CD8 T 細胞
佔研究前計數之%
200
150
100
50
0
pre
2hr
1
3
7-pre
7-2hr
8
10
14
投予後之天數
763
766
764
765

圖 8B

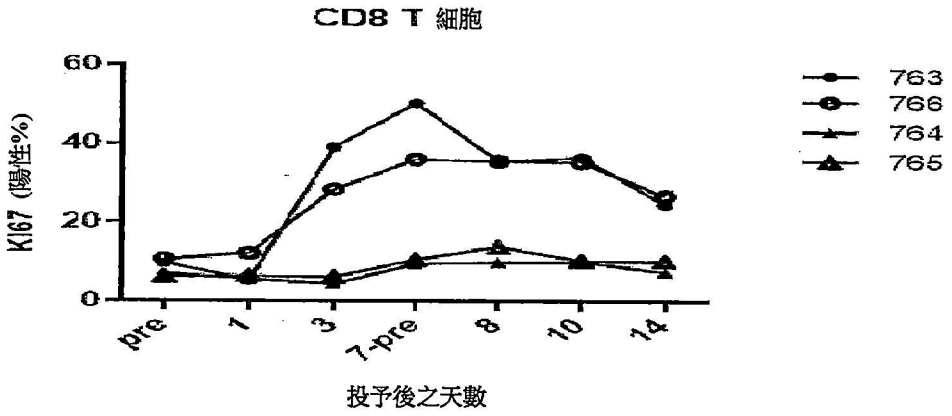

CD8 T 細胞
KI67 (陽性%)
60
40
20
0
pre
1
3
7-pre
8
10
14
投予後之天數
763
766
764
765

圖 9A

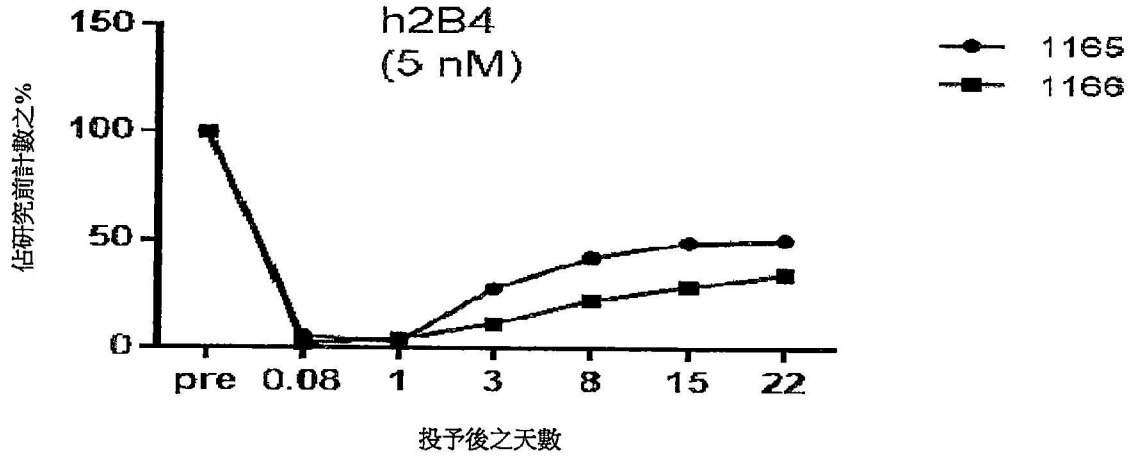

h2B4
(5 nM)
150
100
50
0
佔研究前計數之%
pre
0.08
1
3
8
15
22
投予後之天數
1165
1166

圖 9B

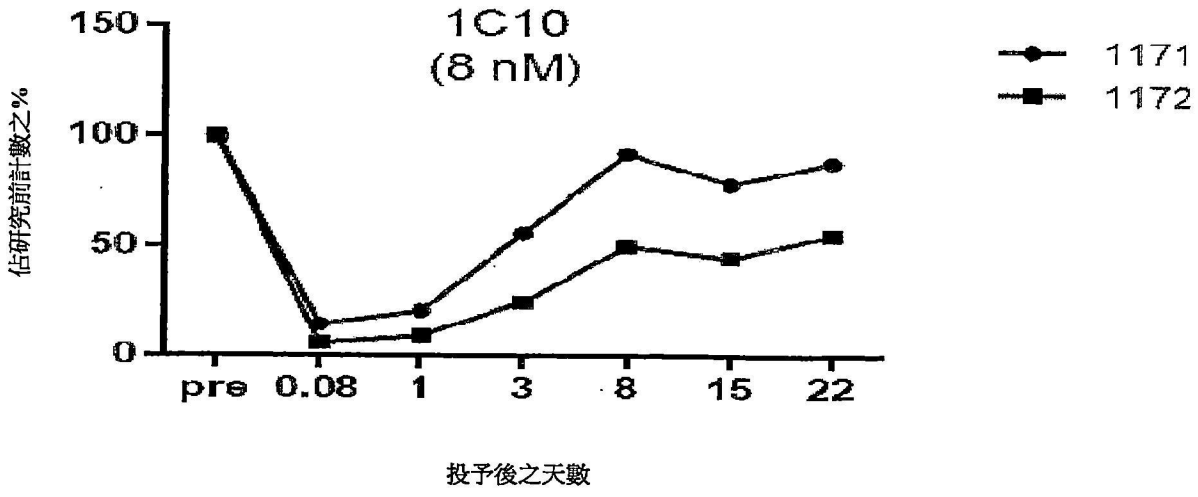

1C10
(8 nM)
150
100
50
0
佔研究前計數之%
pre
0.08
1
3
8
15
22
投予後之天數
1171
1172

圖 9C

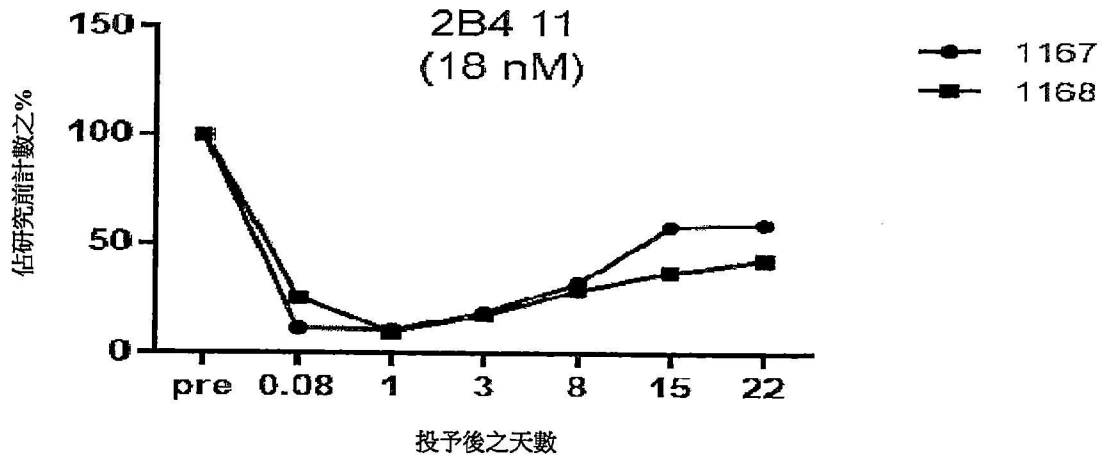

2B4 11
(18 nM)
150
100
50
0
佔研究前計數之%
pre
0.08
1
3
8
15
22
投予後之天數
1167
1168

圖 9D

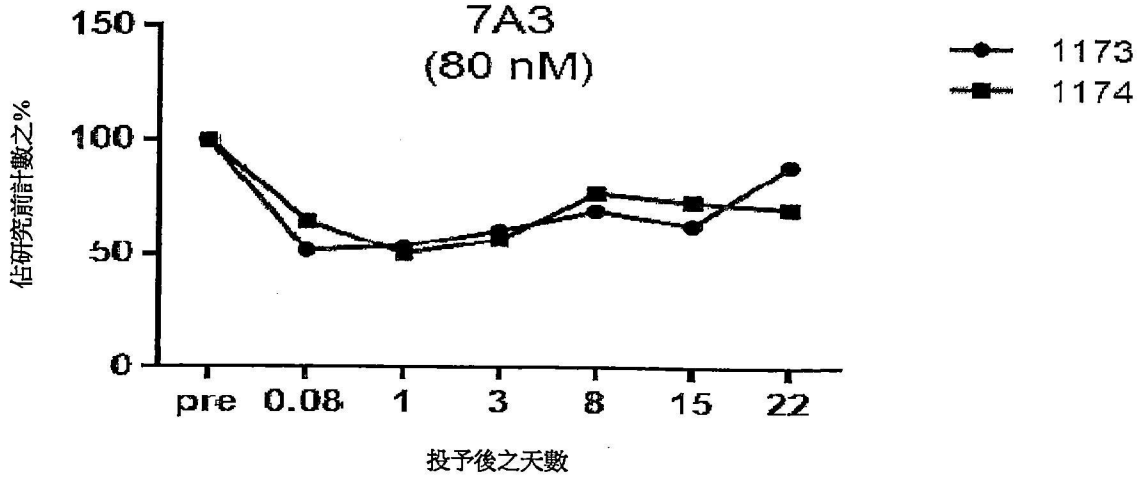

7A3
(80 nM)
150
100
50
0
佔研究前計數之%
pre
0.08
1
3
8
15
22
投予後之天數
1173
1174

圖 10A

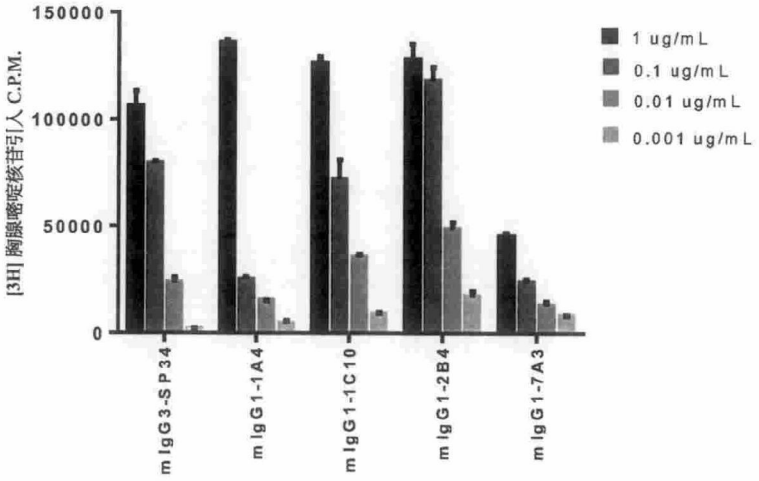

150000
100000
50000
0
[3H] 胸腺嘧啶核苷引入 C.P.M.
1 ug/mL
0.1 ug/mL
0.01 ug/mL
0.001 ug/mL
mIgG3-SP34
mIgG1-1A4
mIgG1-1C10
mIgG1-2B4
mIgG1-7A3

圖 10B

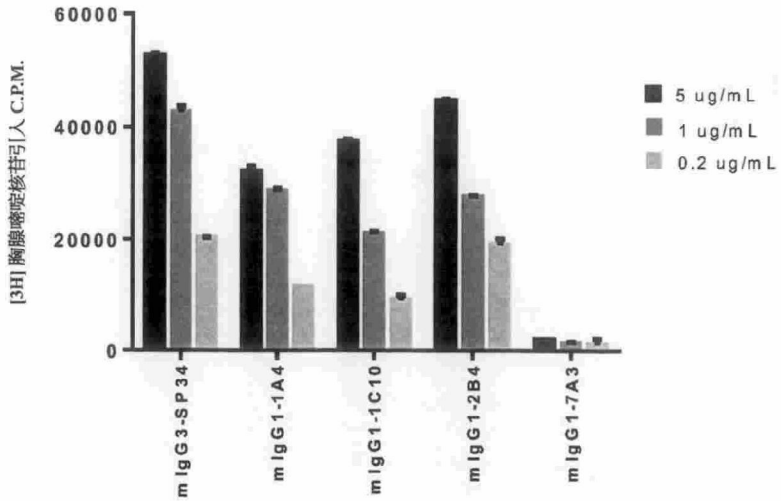

60000
40000
20000
0
[3H] 胸腺嘧啶核苷引入 C.P.M.
5 ug/mL
1 ug/mL
0.2 ug/mL
mIgG3-SP34
mIgG1-1A4
mIgG1-1C10
mIgG1-2B4
mIgG1-7A3

圖 11A

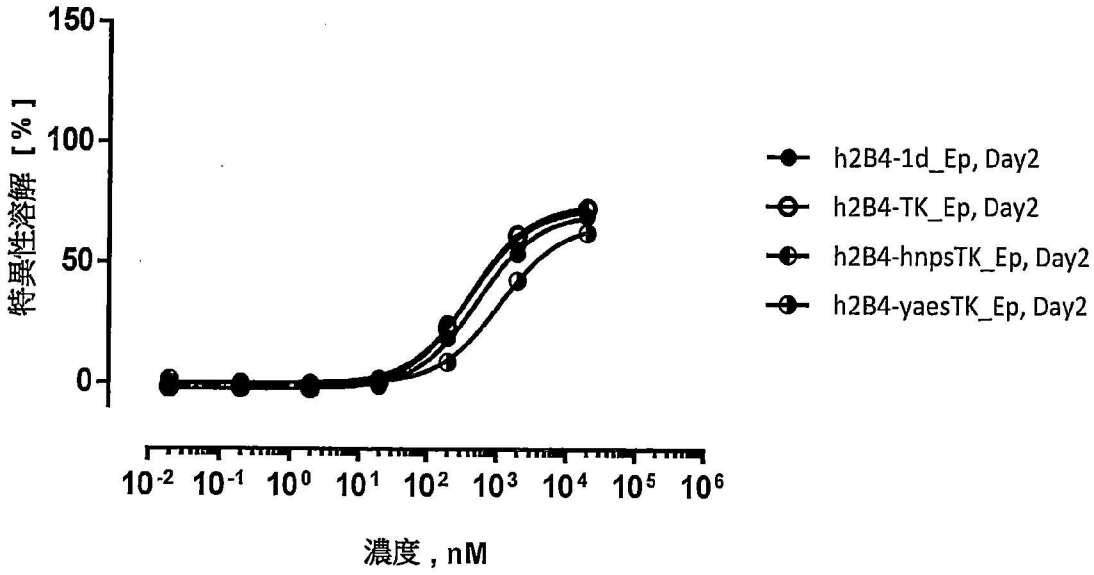

150
100
50
0
特異性溶解 [%]
10-2 10-1 100 101 102 103 104 105 106
濃度，nM
h2B4-1d_Ep, Day2
h2B4-TK_Ep, Day2
h2B4-hnpsTK_Ep, Day2
h2B4-yaesTK_Ep, Day2

圖 11B

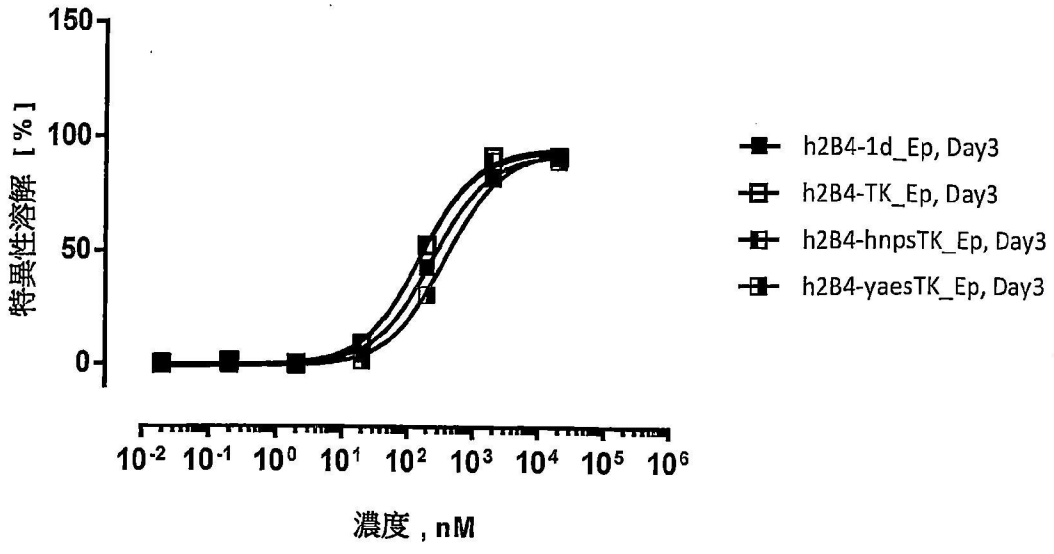

150
100
50
0
特異性溶解 [%]
10-2 10-1 100 101 102 103 104 105 106
濃度，nM
h2B4-1d_Ep, Day3
h2B4-TK_Ep, Day3
h2B4-hnpsTK_Ep, Day3
h2B4-yaesTK_Ep, Day3

圖 11C

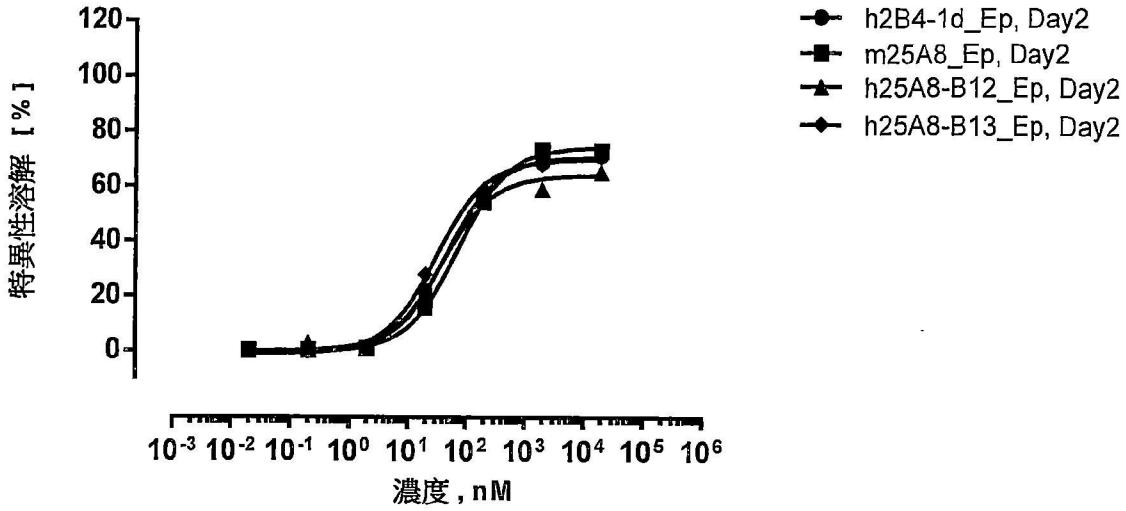

120
100
80
60
40
20
0
特異性溶解 [%]
10-3 10-2 10-1 100 101 102 103 104 105 106
濃度, nM
h2B4-1d_Ep, Day2
m25A8_Ep, Day2
h25A8-B12_Ep, Day2
h25A8-B13_Ep, Day2

圖 11D

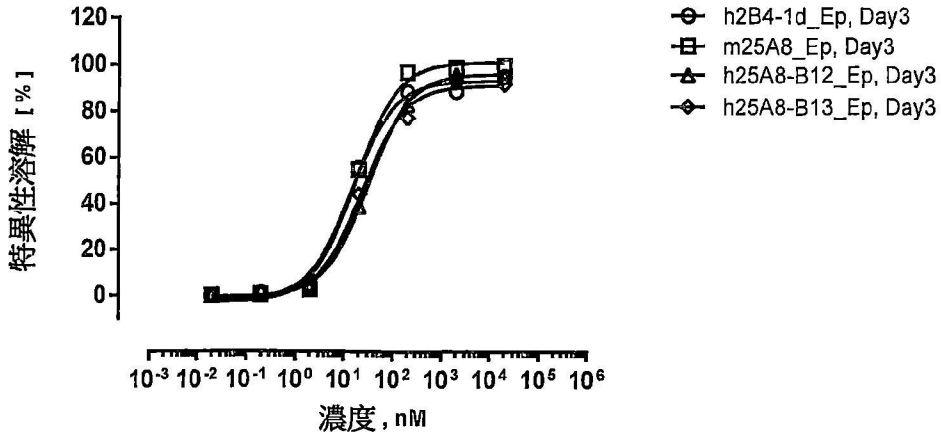

120
100
80
60
40
20
0
特異性溶解 [%]
10-3 10-2 10-1 100 101 102 103 104 105 106
濃度, nM
h2B4-1d_Ep, Day3
m25A8_Ep, Day3
h25A8-B12_Ep, Day3
h25A8-B13_Ep, Day3

圖 12

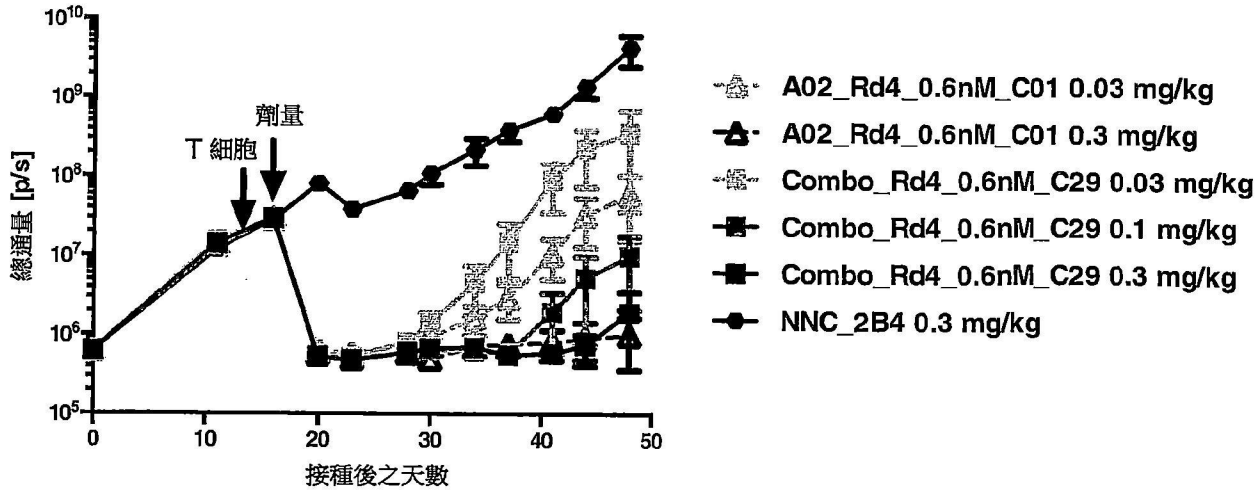

總通量 [p/s]
接種後之天數
T 細胞
劑量
A02_Rd4_0.6nM_C01 0.03 mg/kg
A02_Rd4_0.6nM_C01 0.3 mg/kg
Combo_Rd4_0.6nM_C29 0.03 mg/kg
Combo_Rd4_0.6nM_C29 0.1 mg/kg
Combo_Rd4_0.6nM_C29 0.3 mg/kg
NNC_2B4 0.3 mg/kg

圖 13

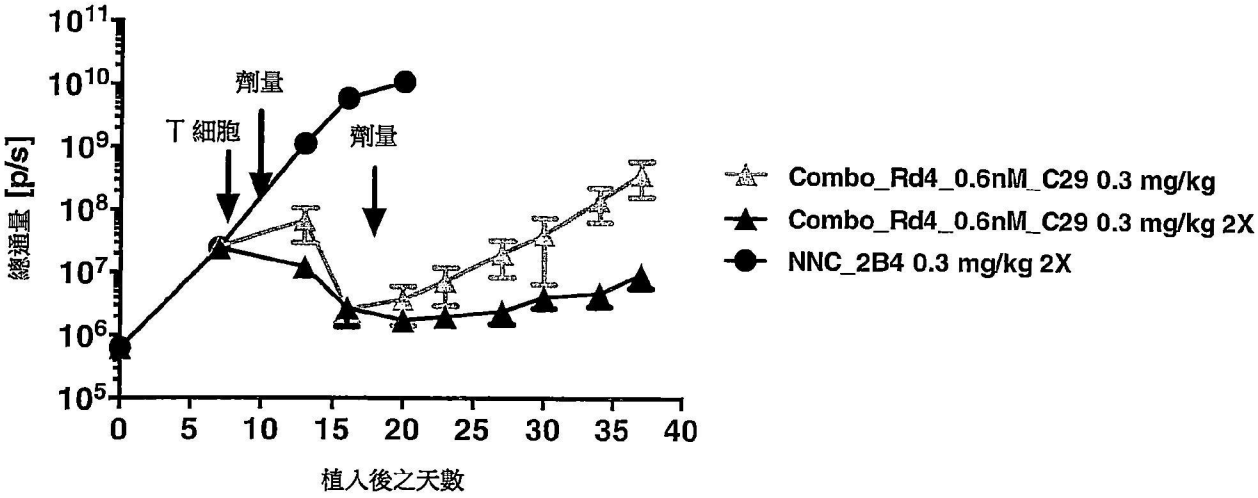

總通量 [p/s]
植入後之天數
T 細胞
劑量
劑量
Combo_Rd4_0.6nM_C29 0.3 mg/kg
Combo_Rd4_0.6nM_C29 0.3 mg/kg 2X
NNC_2B4 0.3 mg/kg 2X

圖 14

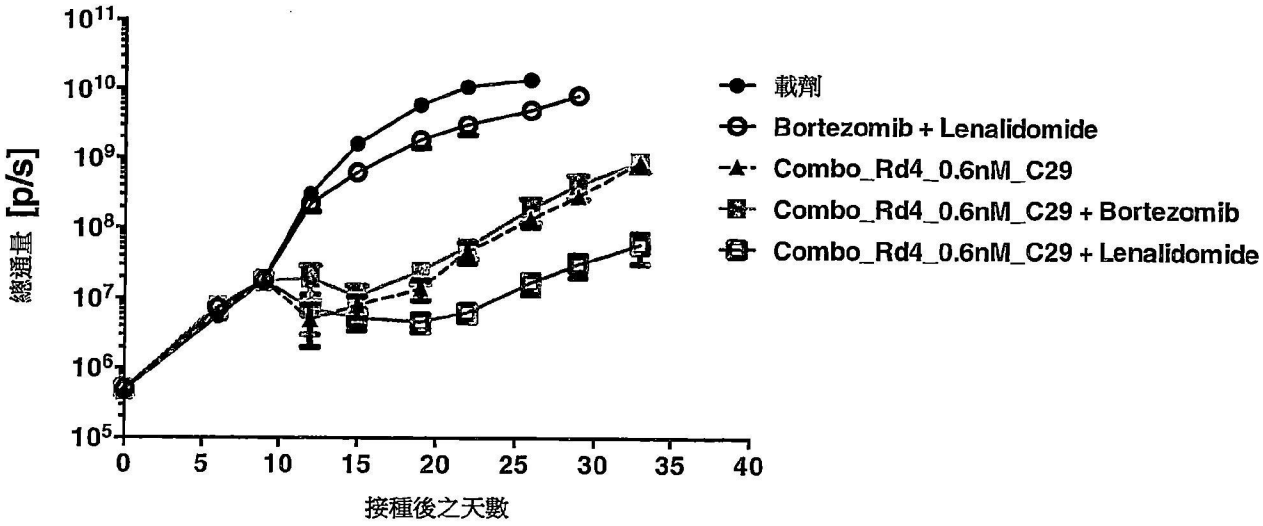

總通量 [p/s]
10^{11}
10^{10}
10^{9}
10^{8}
10^{7}
10^{6}
10^{5}
0 5 10 15 20 25 30 35 40
接種後之天數
載劑
Bortezomib + Lenalidomide
Combo_Rd4_0.6nM_C29
Combo_Rd4_0.6nM_C29 + Bortezomib
Combo_Rd4_0.6nM_C29 + Lenalidomide

圖 15A

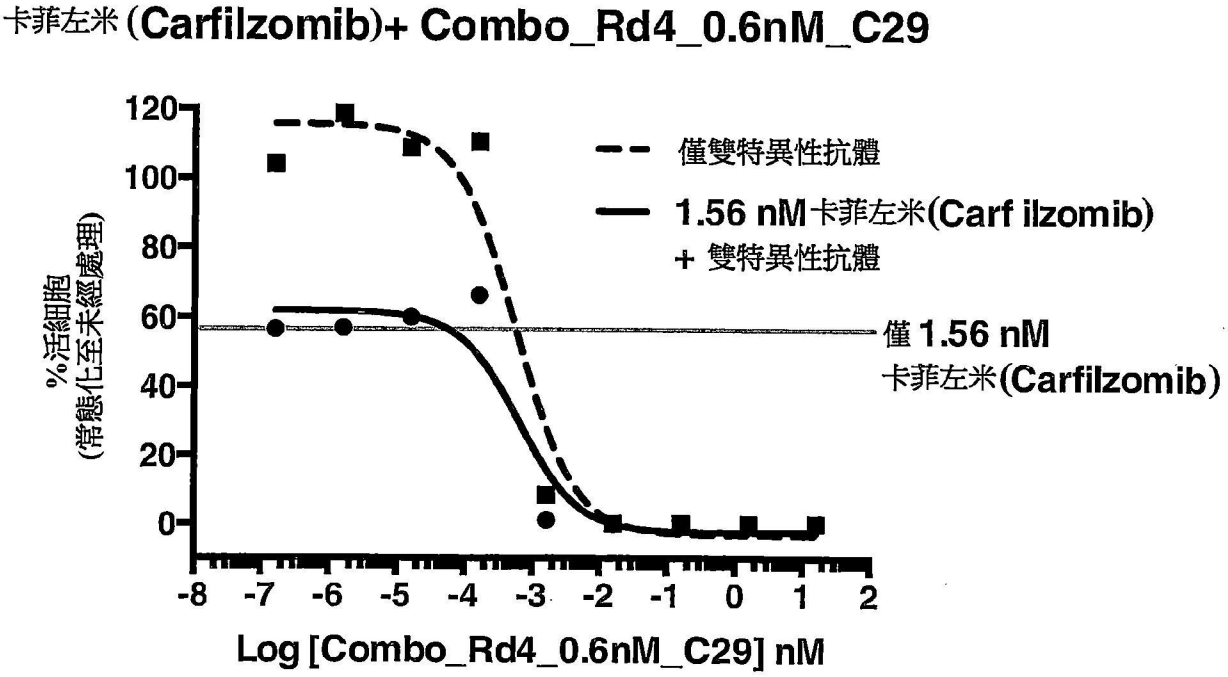

卡菲左米 (Carfilzomib)+ Combo_Rd4_0.6nM_C29
%活細胞
(常態化至未經處理)
120
100
80
60
40
20
0
-8 -7 -6 -5 -4 -3 -2 -1 0 1 2
Log [Combo_Rd4_0.6nM_C29] nM
僅雙特異性抗體
1.56 nM卡菲左米(Carf ilzomib)
+ 雙特異性抗體
僅 1.56 nM
卡菲左米(Carfilzomib)

圖 15B

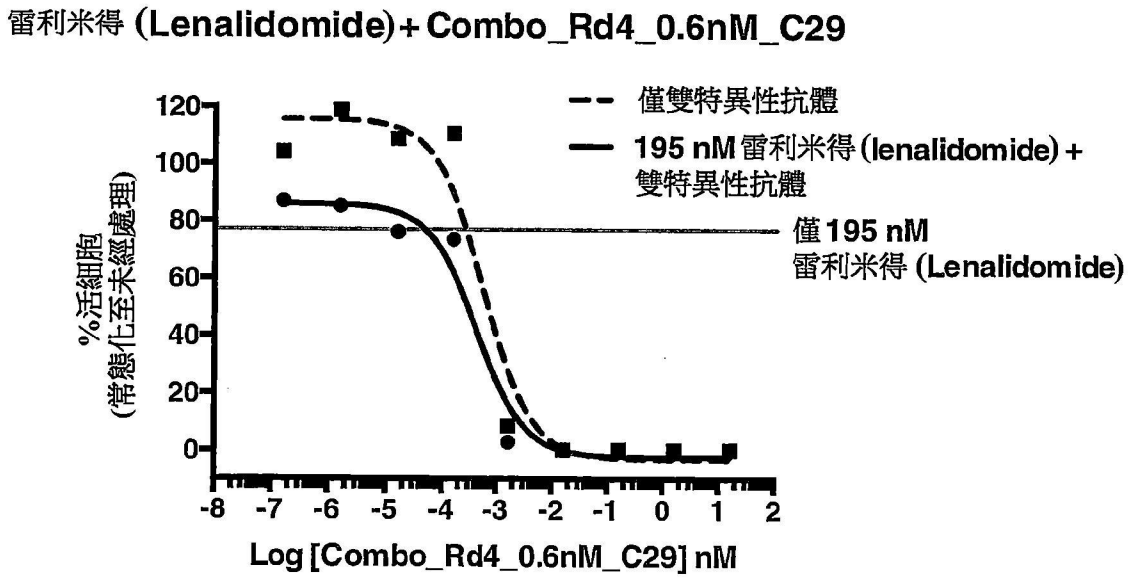

雷利米得 (Lenalidomide)+ Combo_Rd4_0.6nM_C29
僅雙特異性抗體
195 nM 雷利米得 (lenalidomide) + 雙特異性抗體
僅 195 nM 雷利米得 (Lenalidomide)
%活細胞 (常態化至未經處理)
120
100
80
60
40
20
0
-8 -7 -6 -5 -4 -3 -2 -1 0 1 2
Log [Combo_Rd4_0.6nM_C29] nM

圖 15C

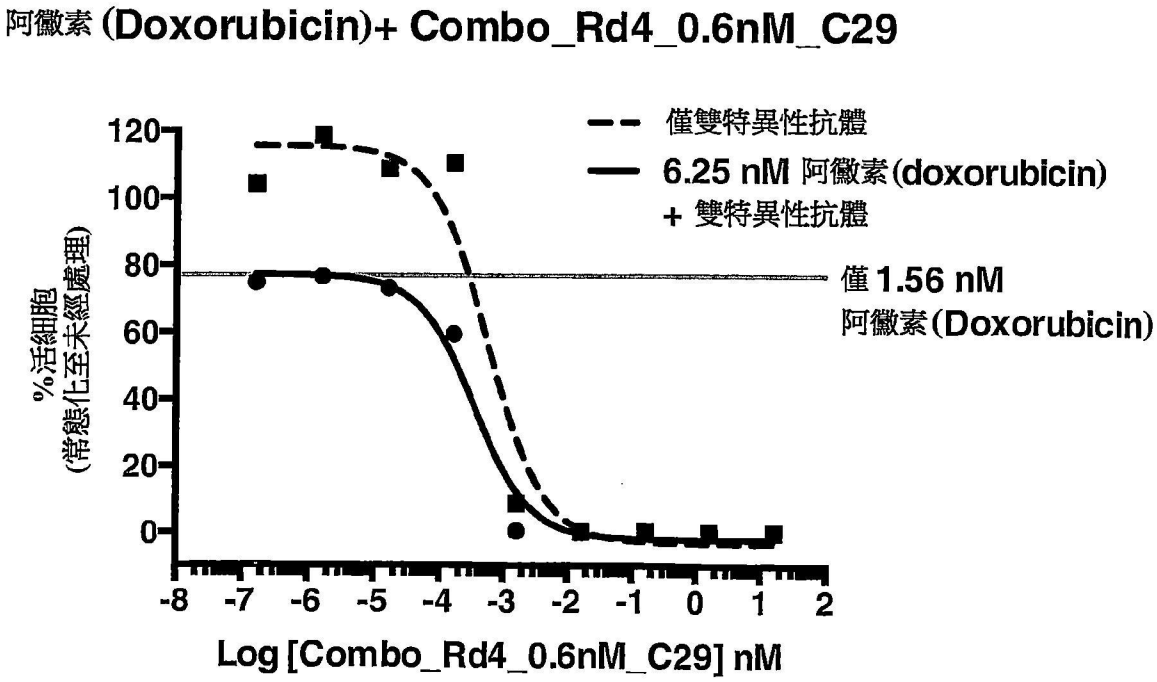
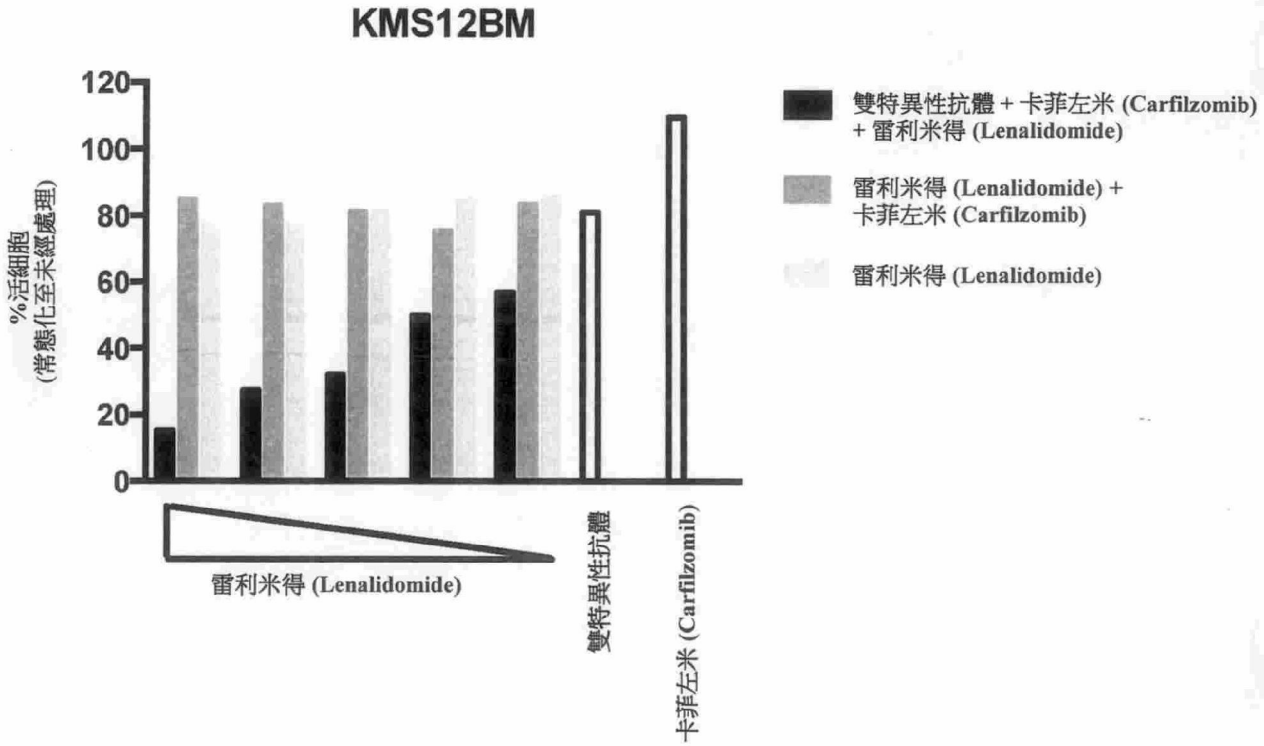

阿黴素 (Doxorubicin)+ Combo_Rd4_0.6nM_C29
僅雙特異性抗體
6.25 nM 阿黴素 (doxorubicin) + 雙特異性抗體
僅 1.56 nM 阿黴素 (Doxorubicin)
%活細胞 (常態化至未經處理)
120
100
80
60
40
20
0
-8 -7 -6 -5 -4 -3 -2 -1 0 1 2
Log [Combo_Rd4_0.6nM_C29] nM

圖 16


KMS12BM
%活細胞
(常態化至未經處理)
120
100
80
60
40
20
0
雷利米得 (Lenalidomide)
雙特異性抗體
卡菲左米 (Carfilzomib)
雙特異性抗體 + 卡菲左米 (Carfilzomib)
+ 雷利米得 (Lenalidomide)
雷利米得 (Lenalidomide) +
卡菲左米 (Carfilzomib)
雷利米得 (Lenalidomide)